

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

## Título

*Pembrolizumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas em estágio avançado ou metastático*

## NATS Responsável

*Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde  
do Instituto Nacional de Cardiologia*

Outubro de 2023

## PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Pembrolizumabe para câncer de pulmão de células não-pequenas em estágio avançado ou metastático.

Local e data: Rio de Janeiro, 10 de outubro de 2023

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS do Instituto Nacional de Cardiologia

Potenciais conflitos de interesse: nenhum dos pareceristas possui quaisquer conflitos de interesse

## CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode, assim, resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real.<sup>1</sup> Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde.<sup>2</sup> Na avaliação da segurança, possíveis riscos associados ao uso de uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

## SUMÁRIO

CONTEXTO .....	3
1. RESUMO EXECUTIVO .....	8
2. OBJETIVO .....	12
3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO .....	12
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde .....	12
3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde .....	16
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA .....	20
4.1 Descrição técnica .....	20
4.2 Tecnologias comparadoras .....	221
4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS .....	26
4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores .....	26
5. MÉTODOS .....	27
5.1 Pergunta estruturada .....	27
5.2 Critérios de elegibilidade .....	28
5.3 Desfechos de interesse .....	29
5.4 Busca por estudos .....	29
5.5 Seleção dos estudos .....	30
5.6 Extração de dados .....	30
5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos .....	31
5.8 Apresentação e interpretação dos resultados .....	31
6. RESULTADOS .....	31
6.1 Resultados da busca .....	31
6.2 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos .....	32
6.3 Características dos estudos incluídos .....	34
6.4 Resultados dos estudos incluídos .....	36
6.5 Avaliação da certeza da evidência .....	42
7. DISCUSSÃO .....	556
7.1 Resultados sem especificação de linhas de tratamento. ....	56
8. CONCLUSÕES .....	62
9. REFERÊNCIAS .....	64
ANEXO .....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALK: *Anaplastic Lymphoma Kinase*  
AMSTAR: A Measurement Tool to Assess systematic Reviews  
APAC: Autorização de Procedimentos Ambulatoriais  
CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency  
Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias  
CPCNP: Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas  
DNA: ácido desoxirribonucleico  
dMMR: deficiência de enzimas de reparo  
DXT: docetaxel  
EAG: evento adverso grave  
ECR: ensaio clínico randomizado  
EGFR: gene do fator de crescimento epidérmico  
GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation  
HR: *hazard ratio*  
IC: intervalo de confiança  
ICI: inibidores de *checkpoint* imunológicos  
IgG4: imunoglobulina G4  
INCA: Instituto Nacional do Câncer  
LTDA: Sociedade Empresarial Limitada  
Mg: miligrama  
MSI-H: instabilidade microssatélite  
NICE: National Institute for Health and Care Excellence  
OR: odds ratio  
pCODR: pan-Canadian Oncology Drug Review  
PD-1: *programmed cell death 1*  
PD-L1: *programmed cell death – ligand 1*  
PD-L2: *programmed cell death – ligand 2*  
PEMB: pembrolizumabe  
PEMB10: pembrolizumabe 10 mg/kg  
PEMB2: pembrolizumabe 2 mg/kg  
PLAT: platina  
PPT: pontuação de proporção de tumor  
PTC: Parecer Técnico-Científico  
QT: quimioterapia  
QTDXT: quimioterapia com docetaxel  
QTPLAT: quimioterapia à base de platina  
RS: revisão sistemática  
SG: sobrevida global  
SLP: sobrevida livre de progressão  
SMC: Scottish Medicines Consortium  
SUS: Sistema Único de Saúde  
VEGF: Fator de crescimento do endotélio vascular

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (primeira linha) .....	17
<b>Figura 2.</b> Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (segunda linha) .....	18
<b>Figura 3.</b> Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.....	32
<b>Figura 4.</b> Redes de comparação indireta para (A) sobrevida global e sobrevida livre progressão e (B) eventos adversos .....	36
<b>Figura 5.</b> Gráficos de floresta para os seguintes subgrupos: a) sobrevida global (SG) para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) escamoso; b) Sobrevida livre de progressão (SLP) para CPCNP escamoso; c) SG para CPCNP não escamoso; d) SLP para CPCNP não escamoso ...	39

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Grupos de estadiamento para o câncer de pulmão .....	15
<b>Quadro 2.</b> Ficha técnica da tecnologia .....	20
<b>Quadro 3.</b> Informações técnicas das tecnologias comparadoras do pembrolizumabe .....	24
<b>Quadro 4.</b> Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores .....	27
<b>Quadro 5.</b> Pergunta estruturada, acrônimo PICOS. ....	28
<b>Quadro 6.</b> Estratégia de busca nas bases de dados para outros desfechos .....	29
<b>Quadro 7.</b> Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2 .....	33
<b>Quadro 8.</b> Características dos estudos incluídos.....	35
<b>Quadro 9.</b> Resultados, por desfechos, dos estudos incluídos .....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento. ....	44
<b>Tabela 2.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento. ....	45
<b>Tabela 3.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento. ....	46
<b>Tabela 4.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado. ....	48
<b>Tabela 5.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado. ....	49
<b>Tabela 6.</b> Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado. ....	50

**Tabela 7.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia com docetaxel para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.....52

**Tabela 8.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia com docetaxel comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.....53

**Tabela 9.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.....54

## LISTA DE ANEXOS

**ANEXO I** .....69

## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Título/pergunta:** o pembrolizumabe, associado ou não à quimioterapia, é eficaz e seguro(a) para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio avançado ou metastático, em primeira linha ou em pessoas com CPCNP previamente tratadas, comparado ao cuidado padrão com quimioterapia?

**Contextualização sobre a condição:** a doença em questão para a indicação da tecnologia é o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), em estágio avançado ou metastático, sem mutação do receptor do gene do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação do gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*). A tecnologia está indicada para pessoas com CPCNP virgens de tratamento (primeira linha) ou para aqueles já tratados previamente (segunda linha ou posterior). A expressão do biomarcador PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*) também é um fator a se considerar para a escolha da melhor opção terapêutica para o paciente.

**Caracterização da tecnologia:** o pembrolizumabe (Keytruda®) é um anticorpo monoclonal, antineoplásico, que bloqueia a via do receptor imunológico PD-1 e controla a ação do sistema imunológico do organismo, liberando os linfócitos T específicos para combater as células cancerígenas. É indicado (em primeira ou segunda linha, em associação ou não à quimioterapia) para pacientes com CPCNP sem mutações dos genes EGFR ou ALK e expressão de PDL-1. O pembrolizumabe é apresentado em uma solução injetável de 100 mg/ 4 mL com indicação, em bula aprovada na Anvisa, para alguns tipos de tumores como o melanoma, CPCNP, Linfoma de Hodgkin clássico, entre outros.

**Comparadores:** no Sistema Único de Saúde (SUS) não há inibidores de ponto de controle imunológicos (ICI, do inglês *immune checkpoint inhibitors*) incorporados com indicação para o CPCNP. Como o financiamento oncológico é por linha de tratamento, em teoria, qualquer esquema quimioterápico poderia ser utilizado no SUS desde que previsto em bula, pois os valores são reembolsados de acordo com o precificado na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC). São diversos os esquemas utilizados para o tratamento do CPCNP, sendo que os principais envolvem quimioterapia (QT) à base de platina (QTPLAT), pemetrexede, docetaxel, paclitaxel. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas, capacidade funcional individual, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica e preferências do paciente.

**Avaliações prévias da tecnologia:** o pembrolizumabe foi recentemente avaliado na Conitec, com uso previsto em monoterapia ou associado à QT para pessoas com CPCNP avançado ou metastático, em primeira linha de tratamento. Foi deliberado que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação por considerar as razões de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao SUS. Não houve avaliação do pembrolizumabe na saúde suplementar, já que é um medicamento com cobertura automática, desde que a indicação e a combinação proposta constem em bula.

**Delineamento de estudos elegíveis:** os critérios de inclusão para este parecer foram revisões sistemáticas (RS) da literatura, com ou sem metanálise, que contemplassem a pergunta de pesquisa e atendessem aos critérios de elegibilidade. Na disponibilidade de mais de uma revisão



sistemática, os resultados deveriam ser embasados na revisão mais recente e de melhor qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2. Os desfechos considerados foram sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e eventos adversos graves (EAG). Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem a pergunta de pesquisa, seriam considerados ensaios clínicos randomizados (ECRs).

**Processo de busca e análise de evidências científicas:** foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library, sem restrição de idioma ou data, aplicando um filtro para busca de RS. A seleção dos estudos foi realizada por dois pareceristas independentes, com auxílio do aplicativo Rayyan, em duas etapas. A primeira, uma triagem realizada após exclusão das duplicatas, para a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão pré-definidos. A qualidade das evidências foi avaliada por meio da ferramenta GRADE. As evidências foram apresentadas por subgrupos do CPCNP, com comparação entre os tratamentos: PEMB, associado ou não à QT, versus QT ou PEMB, associado ou não à QT, todos em primeira linha de tratamento e depois, em segunda linha ou posterior.

**Estudos incluídos:** foram identificadas 12 RS e, após análise da qualidade metodológica por meio do AMSTAR-2, foram incluídas três RS com metanálise em rede, que apresentaram os resultados de uma forma geral, por subgrupos de expressão do PD-L1 e por linha de tratamento. As RS escolhidas apresentaram qualidade metodológica moderada, baixa e uma terceira, criticamente baixa. Essa última, apesar da classificação, foi a única que apresentou dados específicos de avaliação do uso do PEMB em segunda linha de tratamento. A RS de Li et al. (2023) apresentou dados de eficácia e segurança do uso de ICI para o tratamento de CPCNP avançado, considerando também a expressão apresentada do biomarcador PD-L1. Em relação à análise da SG, entre os tratamentos que envolviam o PEMB, o PEMB somado a PLAT (PEMB+QTPLAT) foi o que apresentou melhor benefício frente ao (i) PEMB em monoterapia (HR: 0,75; IC 95%, 0,61–0,94), (ii) PEMB somado a DXT (PEMB+QTDXT) (HR: 0,44; IC 95%, 0,22–0,88) e (iii) QTPLAT (HR: 0,61; IC 95%, 0,51–0,72). Para o desfecho de SLP, o ranqueamento realizado revelou que o PEMB+QTDXT apresentou 98% de probabilidade de ser classificado como o melhor tratamento, com HR de 0,30 (IC 95%, 0,14–0,62) frente ao PEMB em monoterapia, e de 0,24 (IC 95%, 0,12–0,49) frente a QTDXT isolada. Em relação aos eventos adversos de grau  $\geq 3$  (EAG), a toxicidade da monoterapia com ICI ou da combinação de dois ICIs foi consistentemente menor do que a dos outros tratamentos. Na análise de SG do grupo PD-L1  $\geq 1\%$ , os pacientes que receberam algum ICI somado à QTPLAT apresentaram melhores resultados que os ICI em monoterapia, como foi o caso dos tratados com PEMB+QTPLAT versus PEMB (HR: 0,75; IC 95%, 0,56–0,99). Essa situação também se repetiu quando avaliada para a SLP. Para o subgrupo de expressão PD-L1  $\geq 50\%$ , o PEMB+QTPLAT foi o que apresentou resultados mais benéficos para SG, com diferença significativa versus QTPLAT (HR: 0,61; IC 95%, 0,40–0,94), mas sem diferença para o PEMB e QTDXT. Para a SLP, o PEMB+QTPLAT mostrou diferença significativa para os outros três tratamentos apresentados. O PEMB em monoterapia também apresentou diferença significativa quando comparado ao QTDXT (HR: 0,64; IC 95%, 0,51–0,83). He et al. (2022) desenvolveram uma metanálise em rede para avaliar as possibilidades de tratamento do CPCNP, do tipo escamoso e não escamoso, em primeira linha de tratamento, para pessoas com CPCNP

com expressão do biomarcador PD-L1  $\geq 50\%$ . Quando o desfecho analisado foi a SG, houve diferenças significativas na comparação tanto do PEMB em monoterapia, quanto o PEMB+QT, frente à QT (HR: 0,67; IC 95%, 0,56–0,80 e HR: 0,60; IC 95%, 0,43–0,83, respectivamente). O comparativo entre o PEMB+QT versus PEMB não mostrou diferença significativa. Um aumento significativo na SLP foi observado quando o PEMB+QT foi comparado tanto com a QT, quanto com o PEMB. Para as pessoas com CPCNP escamoso, PEMB ou PEMB+QT não apresentaram diferenças significativas para a QT quando o desfecho comparado foi a SG. Entretanto, ambos tratamentos (PEMB e PEMB+QT) revelaram um significativo ganho de SLP quando comparados à QT isolada. Quando o subtipo histológico avaliado foi o não escamoso, o PEMB e o PEMB+QT apresentaram diferenças significativas no ganho de SG (HR: 0,58; IC 95%, 0,41–0,83 e HR: 0,42; IC 95%, 0,26–0,68, respectivamente) e de SLP (HR: 0,55; IC 95%, 0,39–0,77 e HR: 0,36; IC 95%, 0,25–0,52, respectivamente). Liu et al. (2022) avaliaram o uso de diferentes ICIs para CPCNP avançado em pacientes previamente tratados (segunda linha ou posterior). O PEMB utilizado na dose de 2 mg/kg (PEMB2) ou de 10 mg/kg (PEMB10) apresentou ganho significativo de SG quando comparado com QTDXT (HR: 0,86; IC 95%, 0,79–0,84 e HR: 0,81; IC 95%, 0,74–0,88, respectivamente). Quando a SLP foi avaliada, as únicas comparações do PEMB que fizeram diferença significativa foram a do PEMB10 e do PEMB+QTDXT versus QTDXT (HR: 0,90; IC 95%, 0,84–0,98 e HR: 0,54; IC 95%, 0,41–0,71, respectivamente). A certeza da evidência avaliada para o desfecho crítico, de SG, foi considerada moderada nas comparações entre PEMB versus QT. Para as comparações PEMB+QT versus QT, a certeza da evidência foi considerada alta para primeira linha, e baixa para segunda linha ou posterior. Para as comparações de PEMB+QT versus PEMB, a certeza da evidência foi considerada muito baixa.

**Conclusões quanto à eficácia:** o PEMB em monoterapia quando comparado à QT, de um modo geral, provavelmente apresenta um aumento de SG (evidência de moderada certeza), mas com incerteza quanto ao efeito na SLP (evidência de muito baixa certeza). Em primeira linha de tratamento, provavelmente apresenta um pequeno aumento de SG (evidência de moderada certeza), mas com incerteza quanto ao efeito na SLP (evidência de muito baixa certeza). Em segunda linha de tratamento, provavelmente resulta um pequeno aumento de SG e SLP (evidência de moderada certeza). Quando o PEMB é associado à QT, e tem a QT como comparador, de um modo geral e em primeira linha de tratamento, resulta em aumento de SG e SLP (evidência de alta certeza). Em segunda linha de tratamento, resulta em pequena ou nenhuma diferença em SG (evidência de baixa certeza) e provavelmente resulta em um aumento na SLP (evidência moderada certeza). Quando o PEMB associado à QT e comparado ao PEMB em monoterapia, de um modo geral, pode resultar em um pequeno aumento de SG (evidência de baixa certeza) e pode resultar em um aumento de SLP (evidência de baixa certeza). Em primeira linha de tratamento, resulta em muita incerteza quanto ao seu efeito na SG e SLP (evidência de muito baixa certeza). Em segunda linha de tratamento, também resulta em muita incerteza quanto ao seu efeito na SG (evidência de muito baixa certeza), mas pode resultar em um aumento da SLP (evidência de baixa certeza).

**Conclusões quanto à segurança:** os dados de EAG apresentados são do uso do PEMB sem definição de linha de tratamento. O PEMB em monoterapia quando comparado à QT, provavelmente resulta em grande redução de eventos adversos graves (evidência de moderada certeza). O PEMB associado a QT, quando comparado à QT, provavelmente resulta em pequena

redução de eventos adversos graves (evidência de moderada certeza), e quando comparado ao PEMB em monoterapia, de um modo geral, pode resultar em um grande aumento de eventos adversos graves (evidência de baixa certeza).

## 2. OBJETIVO

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do pembrolizumabe para câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio avançado ou metastático, que não possuam mutação do receptor do gene do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação do gene ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do pembrolizumabe associado ou não à quimioterapia para estágio avançado ou metastático, em primeira linha de tratamento ou em pessoas com CPCNP previamente tratadas, quando comparado ao cuidado padrão com quimioterapia e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia e segurança do pembrolizumabe especificamente para câncer de pulmão de células não pequenas, considerando-se que a avaliação do pembrolizumabe para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste parecer.

## 3. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

### 3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte em todo o mundo, em especial em homens. É classificado em dois grandes grupos: células pequenas (*oat cell*) e células não pequenas. A classificação tem importantes implicações para o tratamento e prognóstico. O Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP) é o mais prevalente e inclui os seguintes tipos histológicos: adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas, o carcinoma de grandes células e os carcinomas neuroendócrinos<sup>3</sup>. Além desta classificação morfológica tem sido mais frequente a classificação com base molecular em genes e presença de mutações, algumas predizendo a resposta a tratamentos específicos.

Os sintomas do CPCNP podem variar amplamente e, em muitos casos, não se manifestam até que a doença esteja em estágios avançados. No entanto, os sintomas comuns

incluem tosse persistente, falta de ar, dor no peito, perda de peso inexplicada, rouquidão e tosse com ou sem sangue<sup>4</sup>.

Fatores de risco importantes para o desenvolvimento de CPCNP incluem o tabagismo, exposição a agentes carcinogênicos ambientais, história familiar de câncer de pulmão e certas mutações genéticas que favorecem o aparecimento da doença<sup>5,6</sup>. O tabagismo, em particular, é o principal fator de risco modificável e é responsável por uma grande proporção dos casos de CPCNP<sup>7</sup>.

Outro aspecto relevante é o estadiamento, que também determina a escolha do tratamento e o prognóstico. O estadiamento segue a classificação clínica de pré-tratamento padrão de acordo com o sistema TMN. Quanto mais avançado o estágio, pior o prognóstico.

O estadiamento apresentado no sistema TNM para classificação de câncer de pulmão, da American Joint Committee on Cancer, 8ª edição, é apresentado abaixo<sup>8</sup>:

### **T – Tumor primário**

TX – Tumor primário não individualizado.

T0 – Sem evidência de tumor.

Tis – Carcinoma in situ.

T1 – Tumor ≤ 3cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral:

T1a(mi) – adenocarcinoma minimamente invasivo

T1a – tumor ≤ 1cm

T1b – tumor > 1cm, mas ≤ 2cm

T1c – tumor > 2cm, mas ≤ 3cm

T2 – tumor > 3cm, mas ≤ 5cm ou tumor com qualquer um destes achados:

- Envolvimento do brônquio principal independente da distância da carina principal, mas sem invasão da carina;
- Invasão da pleura visceral; Associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão.
- Associação com atelectasia ou pneumonia obstrutiva sem envolvimento de todo o pulmão;

T2a – tumor > 3cm, mas ≤ 4cm

T2b – tumor > 4cm, mas ≤ 5cm

T3 – tumor > 5cm, mas ≤ 7cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica, nervo frênico, pericárdio; ou nódulo(s) tumoral (ais) no mesmo lobo do tumor primário.

T4 – tumor > 7cm ou associado nódulo(s) tumoral (ais) isolado (s) em outro lobo ipsilateral ou invade qualquer uma das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, corpo vertebral, carina principal.

## **N – Linfonodos regionais envolvidos**

NX – Linfonodo regional não foram avaliados.

N0 – Sem metástase em linfonodo regional.

N1 – Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.

N2 – Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal

N3 – Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supra clavicular.

## **M – Metástases a distância**

MX – Metástase a distância não estudada

M0 – Sem evidência de metástase a distância

M1 – Metástase a distância presente:

M1a – Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou pericárdico ou derrame pleural ou pericárdico maligno.

M1b – Metástase a distância única (fora do tórax).

M1c – Múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos.

O **Quadro 1** apresenta os possíveis grupos de estadiamento de acordo com o sistema TNM.

**Quadro 1.** Grupos de estadiamento para o câncer de pulmão

<b>Estágio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
Carcinoma Oculto	TX	N0	M0
Estágio 0	Tis	N0	M0
Estágio IA 1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estágio IA 2	T1b	N0	M0
Estágio IA 3	T1c	N0	M0
Estágio IB	T2a	N0	M0
Estágio IIA	T2b	N0	M0
Estágio IIB	T1a a T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N1	M0
Estágio IIIA	T1a a T1c	N2	M0
	T2a a T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Estágio IIIB	T1a a T1c	N3	M0
	T2a a T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estágio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estágio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
	Qualquer T	Qualquer N	M1b
Estágio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

Fonte: Lilenbaun RC. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. Uptodate, mar, 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer>

Em tumores como o CPCNP, há a presença de uma proteína presente nas células tumorais chamada PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand 1*) que pode se ligar ao PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) nas células T do sistema imunológico<sup>9,10</sup>. Essa interação PD-L1/PD-1 é uma estratégia que o câncer utiliza para evitar ser reconhecido e destruído pelo sistema imunológico. Quando biomarcador PD-L1 nas células tumorais se liga ao PD-1 nas células T, inibe a resposta imunológica, permitindo que o câncer escape da detecção e do ataque imunológico.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima a incidência do câncer da traqueia, dos brônquios e dos pulmões em uma taxa ajustada variando de 9,37 no Amapá, para 26,39 cada 100.000 pessoas em Santa Catarina, refletindo a capacidade de detecção, o registro e hábitos de vida como o tabagismo<sup>11</sup>

O CPNPC é a principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em homens<sup>12</sup>. É prevista uma redução relativa na mortalidade atribuída ao câncer de pulmão e traqueia, em especial em homens. Seu padrão reflete a iniquidade no acesso, com uma redução prevista considerável na Região Sudeste, opondo-se a resultados desfavoráveis na região Norte e no Nordeste. Estes dados refletem diferenças na prevenção primárias (redução do tabagismo) e terciária (acesso a cuidados especializados em oncologia<sup>13</sup>).

### 3.2 Tratamento atualmente recomendado para a condição de saúde

O tratamento recomendado para o CPCNP inclui cirurgia, radioterapia e modalidades medicamentosas orais ou endovenosas, dependendo do estágio e das características do tumor<sup>14</sup>. A separação entre o tratamento tem como objetivos prevenir a ocorrência de metástases antes da cirurgia (neoadjuvância) ou após (adjuvância), e o controle da progressão, sintomas e melhora da qualidade de vida para tumores que não podem ser submetidos à cirurgia.

A quimioterapia (QT) é o uso de medicamentos para destruir as células cancerígenas, geralmente impedindo que essas células cresçam, se dividam e produzam mais células<sup>14</sup>. Ela pode ser usada em todas os estágios do CPCNP. Um regime de QT geralmente consiste em um número específico de ciclos administrados durante um determinado período. O tipo de câncer de pulmão, como adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas, influencia a escolha dos medicamentos recomendados para a QT.

Além da QT tradicional, há duas modalidades de tratamento medicamentoso recomendada para o CPCNP: a terapia alvo ou direcionada e a imunoterapia.

A terapia alvo é recomendada para pacientes cujo tumor possua determinadas características genéticas como mutações<sup>3</sup>. A imunoterapia refere-se a medicamentos que permitem que o sistema imunológico do próprio paciente atue para eliminar as células tumorais. O mesmo pode ser utilizado em conjunto com a QT ou de forma isolada.

Uma função fundamental do sistema imune reside em sua capacidade de reconhecer e atacar tanto as células normais quanto as células anormais do corpo<sup>15</sup>. Para realizar essa tarefa, utiliza pontos de verificação que precisam ser ativados ou desativados para iniciar uma resposta imunológica. Em inglês, são denominados "*checkpoint inhibitors*," ou seja, inibidores dos pontos de controle<sup>16</sup>. Ocasionalmente, as células tumorais se aproveitam desses pontos de verificação



para evitar o ataque do sistema imunológico. Os medicamentos imunoterápicos modernos têm como alvo exatamente esses pontos de verificação.

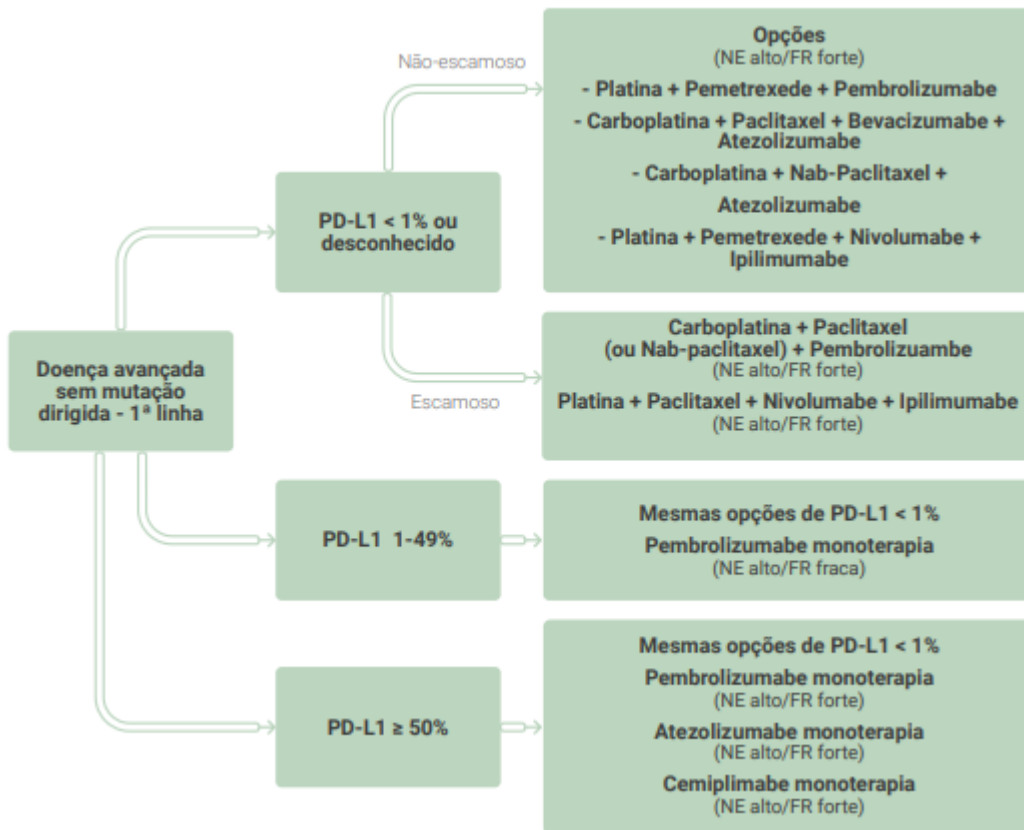
Tumores que apresentam níveis do biomarcador PD-1 ou PD-L1 elevados (PD-L1 TPS  $\geq$  50%), em teoria, têm um maior benefício de tratamentos com inibidores de pontos de controle imunológico (ICI, do inglês *immune checkpoint inhibitors*). No mercado brasileiro são registrados os seguintes ICIs: pembrolizumabe e nivolumabe. São utilizados para diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer de rim, câncer de bexiga, câncer de cabeça e pescoço e linfoma de Hodgkin<sup>17</sup>.

Embora estes tratamentos sejam geralmente bem tolerados, eventos adversos graves podem ocorrer e até levar à morte, se não forem prontamente reconhecidos e tratados. Estas reações relacionadas ao sistema imunológico são consequência de um ataque imunológico fora do alvo, aos tecidos saudáveis dos hospedeiros<sup>18</sup>.

O tratamento atual, no Brasil, é orientado pela Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014<sup>19</sup>, e prevê o uso de QT adjuvante com cisplatina e etoposido. Para pessoas com doença avançada ou metastásica esquemas paliativos vários, a depender de características do paciente como capacidade funcional, com: cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento. Para portadores de mutação EGFR, erlotinibe e o gefitinibe são opções para QT paliativa de primeira linha ou após falha.

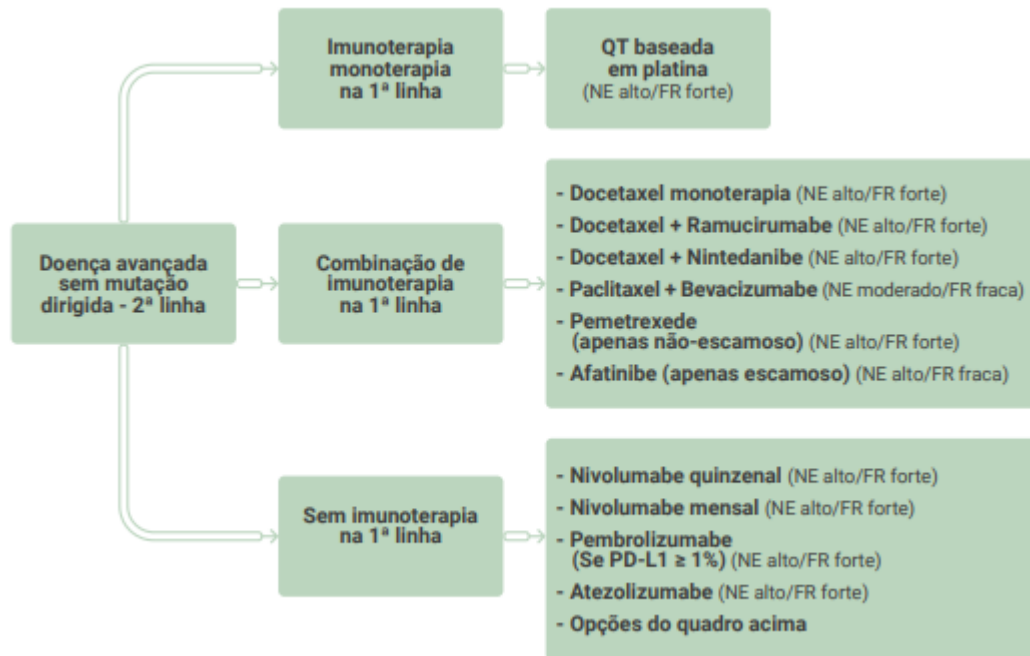
As Figuras 1 e 2 apresentam os fluxogramas para o tratamento da doença avançada sem mutação em primeira e em segunda linha, segundo as Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)<sup>20</sup>.

**Figura 1.** Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (primeira linha)



Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de tratamento oncológicos: Pulmão não-pequenas células: doença avançada [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf)

**Figura 2.** Fluxograma para tratamento da doença avançada sem mutação dirigida (segunda linha)



Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de tratamento oncológicos: Pulmão não-pequenas células: doença avançada [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf)

Na Conitec, o Pembrolizumabe foi recentemente avaliado na 120ª reunião ordinária, realizada em junho de 2023, com uso em monoterapia ou associado à QT para pacientes com CPCNP avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento. Os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação por considerar as razões de custo-efetividade e impacto orçamentário desfavoráveis ao Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>21</sup>. Em relação à Saúde Suplementar, o pembrolizumabe não foi avaliado, já que é um medicamento de uso injetável e obrigatoriamente hospitalar, e por isso, é automaticamente incorporado desde que a indicação esteja prevista em bula.

## 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

### 4.1 Descrição técnica

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, imunoterápico, antineoplásico, que bloqueia a via do receptor imunológico PD-1, desta forma controlando a ação do sistema imunológico do organismo e liberando os linfócitos T específicos para combater as células cancerígenas. Ele é considerado 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 e expressão de PDL-1<sup>21,22</sup>.

**Quadro 2.** Ficha técnica da tecnologia

Item		Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Tecnologia</b>	Pembrolizumabe
3	<b>Nome comercial</b>	Keytruda®
4	<b>Fabricantes</b>	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
5	<b>Detentor do registro</b>	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. - 03560974000118
6	<b>Data e validade do registro</b>	REGISTRO 08/11/2021 VALIDADE 10/2026
6	<b>Apresentação</b>	SOLUÇÃO INJETÁVEL 100 mg/ 4 mL
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	MELANOMA, Câncer de pulmão de células não pequenas, Carcinoma urotelial, Linfoma de Hodgkin Clássico, Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino, Carcinoma de células renais, Câncer de cabeça e pescoço, Câncer esofágico, Câncer com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), Câncer endometrial, Câncer de mama triplo-negativo, Câncer Cervical, Carcinoma cutâneo de células escamosas, Câncer de alta carga mutacional tumoral
8	<b>Indicação avaliada no PTC</b>	Câncer de pulmão de células não pequenas <ul style="list-style-type: none"><li>em combinação com quimioterapia à base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para tratamento de primeira linha em pessoas com CPCNP escamoso e metastático.</li> <li>em monoterapia, é indicado para o tratamento de pessoas com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) <math>\geq 1\%</math>, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam: em estágio III, quando as pessoas com CPCNP não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou metastático</li> </ul>
<b>Item</b>	<b>Descrição</b>	<b>Item</b>
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas Até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável, ou até 12 meses.
11	<b>Contraindicações</b>	Hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.
12	<b>Precauções</b>	Uso hospitalar. É recomendada a avaliação do PD-L1. Risco de reações imunomediadas fatais.
13	<b>Riscos associados</b>	Os riscos associados não são direcionados ao pembrolizumabe e sim aos agentes quimioterápicos. Durante a infusão é necessário monitorar sinais e sintomas: rigor, calafrio, chiado, prurido, rubor, <i>rash</i> , hipotensão, hipoxemia e febre; se reações graves (grau 3 e 4).
14	<b>Eventos adversos</b>	Diversos eventos relatados, devem levar à suspensão do medicamento: pneumonite, colite, nefrite, endocrinopatias, hepatite, reações cutâneas graves, miocardite, endocardite, Síndrome de Guillain-Barré, reações relacionadas à infusão
15	<b>Patente</b>	US8168757B2United States  Não foi localizada patente no Brasil.

Legenda: ALK = *Anaplastic Lymphoma Kinase*; CPCNP = câncer de pulmão de células não-pequenas; dMMR = deficiência de enzimas de reparo; EGFR = gene do fator de crescimento epidérmico; LTDA = Sociedade Empresarial Limitada; mg = miligrama; MSI-H = instabilidade microssatélite; PD-L1 = *programmed cell death – ligand 1*; PPT = pontuação de proporção de tumor.

## 4.2 Tecnologias comparadoras

Em relação à imunoterapia no SUS, nenhum dos seguintes comparadores está disponível:

- bevacizumabe (Avastin®) - só avaliado para outras opções terapêuticas
- atezolizumabe (Tecentriq®) - não foi avaliado
- nivolumabe (Opdivo®) - só avaliado para melanoma
- ipilimumabe (Yervoy®) - avaliado para outras indicações terapêuticas
- avelumabe (Bavencio®) - não foi avaliado

Segundo as Diretrizes SBOC para CPCNP, com doença localizada e localmente avançada, estão recomendados os seguintes tratamentos medicamentosos<sup>23</sup>:

### Adjuvante

- Cisplatina + vinorelbina
- Cisplatina + pemetrexede
- Carboplatina + paclitaxel

### Tumores irressecáveis

- Carboplatina + paclitaxel
- Cisplatina + pemetrexede
- Pemetrexede
- Cisplatina + etoposídeo
- Carboplatina

## Metastático

### Primeira linha

- Cisplatina ou carboplatina associado a:
- Pemetrexede
- Paclitaxel
- Gencitabina
- Docetaxel
- Vinorelbina
- Bevacizumabe em adição a pemetrexede ou paclitaxel

### Manutenção

- Pemetrexede
- Bevacizumabe

- Pemetrexede + bevacizumabe
- Erlotinibe
- Gencitabina
- Docetaxel

**Terapias subsequentes (marcador PDL-1 > 50 e 1-50., segunda ou primeira linha, +QT ou não)**

- Nivolumabe
- Pembrolizumabe
- Docetaxel
- Paclitaxel
- Pemetrexede
- Erlotinibe

Como o financiamento oncológico é por linha de tratamento, em teoria, qualquer esquema terapêutico poderia ser utilizado, desde que previsto em bula. Os valores reembolsados pela Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) (contribuição federal, sem incluir verbas municipais e estaduais) são menores do que os custos de alguns medicamentos:

- 03.04.02.021-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO: R\$ 1.100,00
- 03.04.05.017-2 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (ADJUVANTE): R\$ 1.100,00
- 03.04.04.009-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS (PRÉVIA): R\$ 1.100,00

No **Quadro 3** é apresentado um resumo de informações técnicas das principais tecnologias comparadoras.

**Quadro 3. Informações técnicas das tecnologias comparadoras do pembrolizumabe**

Tecnologia	Mecanismo de ação	Apresentação	Precauções e reações adversas	Via de administração	Interações medicamentosas
Bevacizumabe	É anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado	Solução para diluição para infusão. Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL)	Deve ser suspenso permanentemente em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal, com fístula gastrointestinal, que apresentarem sangramento graus 3 ou 4 durante o tratamento Apresenta risco de hemorragias, hipertensão, tromboembolismo arterial e venoso, insuficiência cardíaca congestiva, e pode afetar o processo de cicatrização.	Intravenosa	Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes de quimioterapia coadministrada, nem alteração de maneira significativa a farmacocinética a de outros agentes antineoplásicos
Nivolumabe	É um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano (HuMAb) que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2.	Solução injetável para infusão intravenosa na concentração de 10 mg/mL. É apresentado em frascos de 4 mL (40 mg) e 10 mL (100 mg) de uso único.	Os pacientes devem ser monitorados continuamente (pelo menos até 5 meses depois da última dose), pois uma reação adversa com nivolumabe pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento. Apresenta risco de pneumonite, colite, hepatite, nefrite ou disfunção renal, endocrinopatias, reações cutâneas e outras reações adversas imunorelacionadas.	Intravenosa	Anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) ou outras enzimas metabolizadoras de medicamentos, não é antecipado que a inibição ou indução dessas enzimas por produtos medicinais co-administrados afete a farmacocinética
Paclitaxel	É um agente antimicrotúbulo que promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial para as funções celulares.	Frasco-ampola de 5 mL ou 16,7 mL ou 50 mL contém 30 mg, 100 mg ou 300 mg de paclitaxel, respectivamente. Cada mL da solução, estéril e não-pirogênica, contém 6 mg de paclitaxel.	Os pacientes devem ser tratados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas H2 antes da administração de paclitaxel. Apresenta risco de anafilaxia e reações graves de hipersensibilidade, de toxicidade hematológica, cardiovascular, do sistema nervoso e em pacientes com insuficiência hepática. Recomenda-se descontinuar a amamentação enquanto durar a terapia. É necessária uma contracepção efetiva para pacientes do sexo masculino e feminino durante o tratamento e até 6 meses após o fim do tratamento	Intravenosa	A mielossupressão foi mais acentuada e o clearance do paclitaxel foi reduzido em cerca de 20% quando se administrado após a cisplatina. Deve-se ter cuidado quando da administração concomitantemente com conhecidos substratos, indutores (exemplo: rifanpicina, carbamazepina, fenitoína, enfavirenz, nevirapina) ou inibidores (exemplo: eritromicina, fluxetina, genfibrozil) do citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 e CYP3A4.
Carboplatina	A carboplatina é um composto de platina, cis-diamina platina, com efeito antineoplásico. As propriedades bioquímicas	Solução injetável contendo 50 mg, 150 mg ou 450mg de carboplatina em frasco-ampola 5 mL, 15 mL ou	B-Platin® (carboplatina) é um medicamento de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, portanto deve ser preparado e administrado exclusivamente por profissionais treinados em ambiente hospitalar ou ambulatorial.	Intravenosa	Carboplatina é, na maioria das vezes, utilizado em combinação com fármacos antineoplásicos (quimioterápicos) que possuem efeitos citotóxicos similares. Nessas



	são similares às da cisplatina.	45 mL, respectivamente.	Apresenta risco de supressão de medula óssea, hipocalemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesia, perda visual transitória, tinido, neuropatias periféricas e problemas gastrintestinais.		circunstâncias, é provável a ocorrência de toxicidade auditiva.
Pemetrexede	É um agente antineoplásico antifolato que exerce sua ação através do rompimento de processos metabólicos folato-dependentes, essenciais para a replicação da célula. Se liga ao DNA através de ligações cruzadas nas duas cadeias, alterando a configuração da hélice e inibindo sua síntese.	Pó liofilizado para solução injetável. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 100 mg ou 500 mg de pemetrexede base.	Antes de cada dose, deve-se avaliar se existe alteração do número das células do sangue, devido a possibilidade do tratamento causar a diminuição destas células. Em pacientes com alteração grave da função do fígado e dos rins, o uso deve ser feito com cautela. Apresenta risco de alterações no número de células do sistema linfático, do sangue, náusea, vômito, estomatite, faringite, anorexia, diarreia, constipação e fadiga, e alterações dos níveis de creatinina.	Intravenosa	Deve-se ter cuidado ao se administrar AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) concomitante ao tratamento em pacientes com alteração no funcionamento dos rins.
Docetaxel	Atua promovendo a agregação das tubulinas na formação de microtúbulos estáveis, inibindo a sua despolimerização, o que promove diminuição expressiva de tubulina livre.	Solução injetável 20 mg ou 80 mg::embalagem com 1 frasco-ampola de 0,5 mL ou 2,0 mL acompanhado de ampola diluente com 1,5 mL ou 6 mL, respectivamente.	Deve ser administrado corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg/dia durante 3 dias, com início no dia anterior à administração a menos que contraindicado, pode reduzir a incidência e a severidade da retenção hídrica, assim como, a severidade das reações de hipersensibilidade. Apresenta riscos de reações de hipersensibilidade, neutropenia, reações cutâneas, do sistema nervos, toxicidade cardíaca, leucemia e distúrbios oculares.	Intravenosa	pode ser modificado pela administração concomitante de fármacos que induzem, inibem ou são metabolizados pelo citocromo P450-3A, tais como ciclosporina, terfenadina, cetoconazol, eritromicina e troleandomicina. O uso concomitante de docetaxel com potentes inibidores da CYP3A4 (como por exemplo: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) deve ser evitado sob risco de aumento de reações adversas.

Fonte: bulas dos medicamentos. Legenda: AINES = anti-inflamatórios não esteroidais; DNA = ácido desoxirribonucleico; IgG4 = imunoglobulina G4; mg = miligramas; mg/dia = miligramas por dia; mg/mL = miligramas por mililitro; mL = mililitro; PD-1 = *programmed cell death 1*; PD-L1 = *programmed cell death – ligand 1*; PD-L2 = *programmed cell death – ligand 2*; VEGF = Fator de crescimento do endotélio vascular.

### **4.3 Vantagens e desvantagens da tecnologia em relação aos comparadores disponíveis no SUS**

Vantagens: o pembrolizumabe é uma imunoterapia que possivelmente pode apresentar maior eficácia e menor toxicidade do que os tratamentos quimioterápicos disponíveis no SUS. Tem possibilidade de uso em primeira ou linhas subsequentes de tratamento. Quando associado a outros tratamentos quimioterápicos (à base de platina, por exemplo) pode potencializar o benefício para o paciente quanto a sua sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Desvantagens: quando associado à quimioterápicos (à base de platina, por exemplo) apresenta maior toxicidade que usado em monoterapia. Quando usado em monoterapia nem sempre apresenta diferença significativa para outros ICI disponíveis na saúde suplementar (como bevacizumabe ou nivolumabe). Além disso, seu alto custo também é uma desvantagem.

### **4.4 Custos da tecnologia e dos comparadores**

Os custos anuais do pembrolizumabe e das medicações quimioterápicas comparadoras (cisplatina, carboplatina, pemetrexed, docetaxel e paclitaxel) foram estimados utilizando a média ponderada dos últimos 12 meses, obtida em pesquisa no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde, do Ministério da Saúde<sup>24</sup>.

**Quadro 4.** Descrição de custos da tecnologia e dos comparadores

Medicamento	Dosagem unitária	Preço unitário (R\$)	Preço da apresentação (R\$)	Custo do tratamento a cada ciclo (R\$)	Custo do tratamento anual (R\$)
Pembrolizumabe, concentração: 25 mg/mL, forma farmacêutica: solução injetável	100 mg	R\$ 14.561,18	R\$ 14.561,18	R\$ 29.122,36	R\$ 504.787,48
Cisplatina, concentração: forma farmacêutica: pó liófilo p/ injetável	100 mg	R\$ 177,76	R\$ 177,76	R\$ 355,52	R\$ 4.266,24
	10 mg	R\$ 30,09	R\$ 30,09	R\$ 451,35	R\$ 5.416,20
Carboplatina, dosagem: uso injetável	450 mg	R\$ 95,00	R\$ 95,00	R\$ 190,00	R\$ 2.280,00
	150 mg	R\$ 39,14	R\$ 39,14	R\$ 195,70	R\$ 2.348,40
Pemetrexede, dosagem: forma farmacêutica: pó liófilo p/ injetável	500 mg	R\$ 126,49	R\$ 126,49	R\$ 252,98	R\$ 4.300,66
	100 mg	R\$ 47,40	R\$ 47,40	R\$ 426,60	R\$ 7.252,20
Docetaxel, concentração: forma farmacêutica: injetável	80 mg	R\$ 76,91	R\$ 76,91	R\$ 230,73	R\$ 3.922,41
	20 mg	R\$ 46,00	R\$ 46,00	R\$ 414,00	R\$ 7.038,00
Paclitaxel, concentração: 100 mg, forma farmacêutica: pó liófilo p/ injetável	100 mg	R\$ 39,45	R\$ 39,45	R\$ 157,80	R\$ 2.682,60

Legenda: mg = miligrama; mg/mL = miligrama por ml.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 Pergunta estruturada

O pembrolizumabe, associado ou não à quimioterapia, é eficaz e seguro(a) para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio avançado ou metastático, em primeira linha ou em pessoas previamente tratadas, comparado ao cuidado padrão com quimioterapia?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICOS (acrônimo para População, Intervenção, Comparador, “Outcomes” ou desfechos e Tipo de estudo), de acordo com o exposto abaixo:

**Quadro 5.** Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

<b>P (população)</b>	Pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas, em estágio avançado e/ou metastático, cujos tumores expressem o ligante da proteína da morte celular programada (PD-L1) $\geq 1\%$ e que não possuam mutação do receptor do gene do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação do gene ALK ( <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> )
<b>I (intervenção)</b>	Pembrolizumabe associado ou não à quimioterapia, em primeira linha ou em paciente previamente tratados
<b>C (comparadores)</b>	Quimioterapia (cisplatina, carboplatina, pemetrexede, paclitaxel ou docetaxel, combinados ou não)
<b>O (desfechos – outcomes)</b>	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves.
<b>S (tipo de estudo)</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise

## 5.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão para este PTC foram estudos que incluíssem:

- **Participantes:** pessoas com CPCNP, avançado ou metastático (estágios III ou IV) com expressão positiva do biomarcador PD-L1
- **Intervenção:** pembrolizumabe em monoterapia ou associado a QT, em primeira linha ou em paciente previamente tratados;
- **Comparador(es):** pessoas com CPCNP tratadas com quimioterápicos à base de cisplatina, ou carboplatina, ou pemetrexede, ou paclitaxel, ou docetaxel, combinados ou não;
- **Tipo de estudo incluídos no PTC:** revisões sistemáticas, com ou sem metanálise. Uma vez existindo uma ou mais RS recentes e que contemplassem o PICOS deste PTC, os resultados do PTC seriam embasados, preferencialmente, naquelas mais recentes, que incluíssem maior número de estudos primários e naquelas com maior qualidade metodológica, de acordo com a ferramenta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews – 2 (AMSTAR-2)(23). Na ausência de revisões sistemáticas atualizadas que contemplassem o PICOS e os critérios de elegibilidade deste PTC, seriam considerados os resultados de ECRs.

Os critérios de exclusão aplicados foram: a) estudos desenvolvidos com crianças, ou em pessoas com CPCNP que apresentassem mutação do EGFR ou translocação do gene ALK; b) RS que incluíssem estudos observacionais; e c) RS apresentadas apenas como resumo de congresso.

### 5.3 Desfechos de interesse

Os desfechos escolhidos para a análise foram:

**Desfechos primários:** sobrevida global (SG) e eventos adversos graves (EAG).

**Desfecho secundário:** sobrevida livre de progressão (SLP).

### 5.4 Busca por estudos

#### *Fontes e bases de dados*

- Busca eletrônica

Com base na pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase e Cochrane Library. A busca foi realizada em 10 de setembro de 2023, sem restrição de idioma ou data, aplicando um filtro para busca de revisões sistemáticas.

- Busca manual

Como busca manual, as referências dos textos completos selecionados foram examinadas para identificar artigos potenciais.

#### *Estratégias de busca*

As estratégias de busca utilizadas em cada base estão apresentadas abaixo no **Quadro 6**.

**Quadro 6.** Estratégia de busca nas bases de dados para outros desfechos

Base de Dados	Estratégia de Busca	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	((("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) AND ("pembrolizumab"[Title/Abstract] OR "keytruda"[Title/Abstract])) AND (("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]) AND	60

	("pembrolizumab"[Title/Abstract] OR "keytruda"[Title/Abstract])) AND (systematicreview[Filter])	
EMBASE	#1'non small cell lung cancer'/exp #2 'pembrolizumab':ab,ti #3 #1 AND #2 Filtros: ( 'meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) ( 'article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	190
COCHRANE LIBRARY	#1- MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2- pembrolizumab OR keytruda #3- chemotherapy OR platinum OR carboplatin OR paclitaxel OR pemetrexed #4 - Systematic review #5 - #1 AND #2 AND #3	7

### 5.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois pareceristas independentes e os casos de divergências, resolvidos por consenso. A seleção dos estudos foi realizada com auxílio do aplicativo Rayyan<sup>26</sup>, em duas etapas. A primeira, uma triagem realizada após exclusão das duplicatas, para a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no PICOS.

### 5.6 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por dois pareceristas independentes, e os casos de divergências foram resolvidos por consenso. Um formulário padrão para extração foi desenvolvido no *software* Microsoft Excel® e os seguintes dados foram extraídos: autor, ano, tipo de metanálise, tipo de tumor, linha de tratamento, *hazard ratio* (HR) de SG, SLP e *odds ratio* (OR) de EAG, de comparações entre pembrolizumabe em monoterapia (PEMB), ou associado à QT (PEMB+QT) versus apenas QT, de acordo com a expressão do PD-L1, quando especificado.

## 5.7 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

A análise da qualidade metodológica das RS selecionadas foi realizada, de forma independente, por dois pareceristas, por meio da ferramenta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2)<sup>25</sup>.

## 5.8 Apresentação e interpretação dos resultados

Foram descritas as características das RS incluídas, tais como: estágio do câncer dos pacientes avaliados; expressão do biomarcador PD-L1; diferentes regimes de tratamento, incluindo o medicamento utilizado em associação ou em monoterapia; diferentes doses do medicamento; número de participantes, número de ECRs incluídos. Para cada estudo, foram descritos os resultados para os desfechos incluídos neste PTC. Os resultados foram apresentados e interpretados com apresentação da magnitude de efeito, seguidos por estimativa de precisão (intervalo de confiança).

## 5.9 Avaliação da certeza da evidência

A avaliação do grau de certeza das evidências, obtidas para cada desfecho, foi realizada pelos mesmos pareceristas por meio da abordagem GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation)<sup>27</sup>.

# 6. RESULTADOS

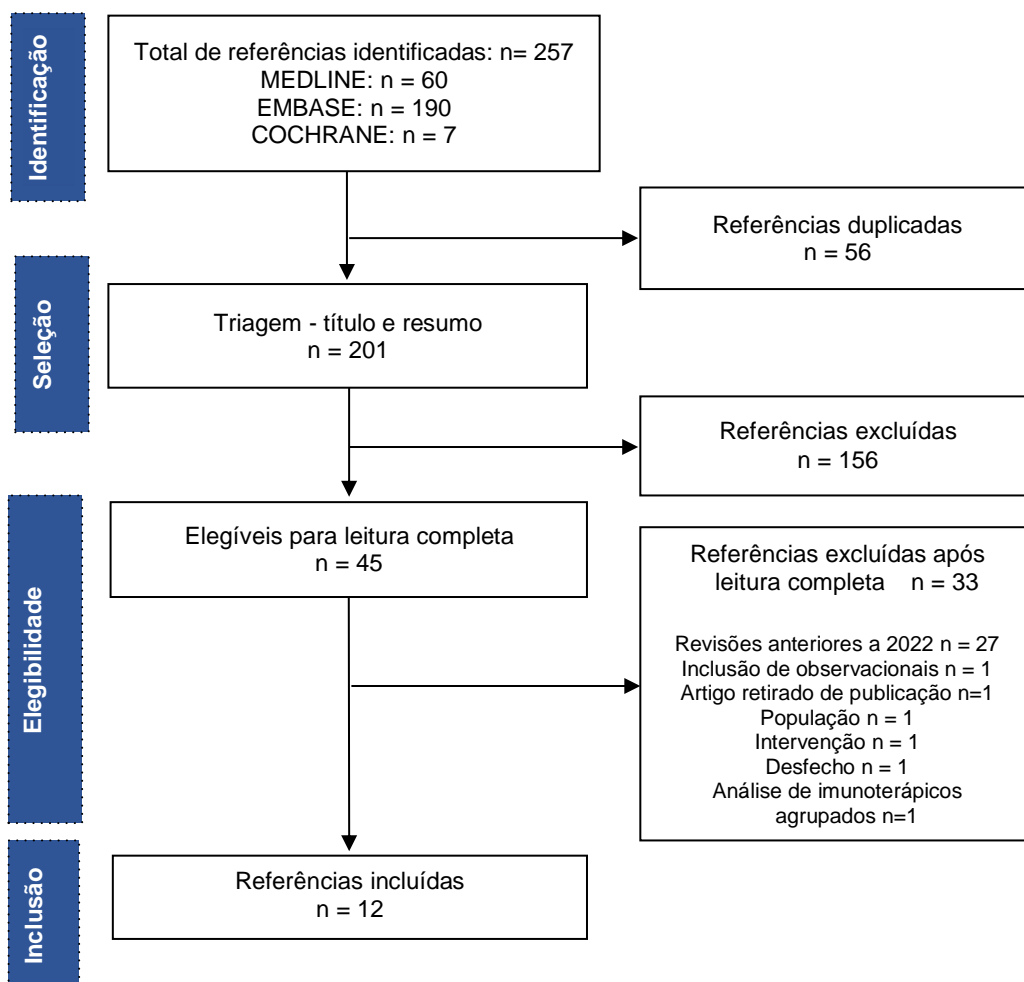
## 6.1 Resultados da busca

Do total de 257 estudos identificados, 56 foram excluídos por serem duplicatas e 156 na fase de leitura de título e resumo. Para leitura completa, foram considerados elegíveis 45 estudos.

Como o número de RS recuperadas foi muito grande, optou-se por selecionar, inicialmente, as mais recentes, dos anos de 2022 e 2023, para verificar se já trariam um resultado sumarizado dos desfechos de acordo com o PICOS. No total foram considerados para a leitura completa 18 RS, sendo que, ao final do processo de seleção, foram incluídas para a análise 12 RS, conforme apresentado no fluxograma PRISMA (**Figura 3**).

No **Anexo I**, estão apresentadas as 27 RS excluídas por serem publicadas antes de 2022 e os outros seis estudos que foram selecionados para leitura completa e excluídos posteriormente. O quadro ainda apresenta as razões das exclusões dos estudos.

**Figura 3.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos



## 6.2 Avaliação da qualidade metodológica/risco de viés dos estudos incluídos

Dos 12 estudos incluídos, optou-se por, inicialmente, realizar análise de risco de viés por meio do AMSTAR-2, e usar o resultado para selecionar as RS de melhor qualidade metodológica para serem incluídas na análise. Essa decisão foi tomada, pois, observou-se que as RS apresentavam avaliações similares com um mesmo grupo de ensaios clínicos randomizados sobre o PEMB e quimioterápicos. O resultado da avaliação com o AMSTAR-2 é apresentado no **Quadro 7**.



**Quadro 7.** Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança geral
Liu W 2023 <sup>28</sup>	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Criticamente baixa
Li 2023 <sup>29</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Baixa
Liu T 2023 <sup>30</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	Y	Baixa
Aggarwal 2022 <sup>31</sup>	Y	N	Y	PY	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Criticamente baixa
Udayakumar 2022 <sup>32</sup>	Y	N	Y	PY	N	N	Y	PY	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Criticamente baixa
Liu X 2022 <sup>33</sup>	Y	N	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	Y	Criticamente baixa
Chen 2022 <sup>34</sup>	Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	Baixa
He 2022 <sup>35</sup>	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Moderada
Wang 2022 <sup>36</sup>	Y	N	Y	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Baixa
Jiang M 2022 <sup>37</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Baixa
Freemantle 2022 <sup>38</sup>	Y	N	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	Criticamente baixa
Siciliano 2022 <sup>39</sup>	Y	N	Y	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Baixa

A qualidade metodológica foi classificada como baixa para seis RS<sup>29,30,34,36,37,39</sup> e criticamente baixa para cinco<sup>27,31-32,38</sup>. Apenas uma a RS de He et al. (2022)<sup>34</sup> foi considerada como de qualidade moderada. Isso significa dizer que a maioria dos resultados apresentados pode não fornecer um resumo tão preciso ou abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão.

Um dos pontos críticos mais penalizados nas RS foi a ausência de publicação do protocolo da RS. Outra foi a ausência de descrição da lista detalhada dos estudos excluídos e motivos da exclusão. A maioria relatava apenas o número e razões de exclusão no fluxograma PRISMA, o que foi considerado como parcialmente adequado. A influência do risco de viés dos estudos primários nos resultados das metanálises nem sempre foi explorada na discussão da revisão, muitas vezes sem realizar uma análise de sensibilidade verificando uma possível alteração no resultado.

Entre as RS que apresentaram a melhor avaliação na qualidade metodológica, foram priorizadas as mais novas, e que apresentaram os resultados de uma forma geral e por subgrupos por expressão do PD-L1 e por linha de tratamento.

As RS escolhidas foram as de Li et al. (2023)<sup>29</sup>, He et al. (2022)<sup>35</sup>, e a de Liu, X et al. (2022)<sup>33</sup>. Essa última, apesar da classificação criticamente baixa, foi a única que apresentou dados específicos de avaliação do uso do PEMB em segunda linha de tratamento, considerada uma questão relevante. A RS de Liu, T et al. (2023)<sup>30</sup> foi preterida na escolha frente a de Li et al (2023)<sup>29</sup>, ambas com apresentação de resultados gerais e por subgrupos de expressão de PD-L1, por ter tido um maior número de domínios penalizados no AMSTAR-2.

### 6.3 Características dos estudos incluídos

Uma descrição de cada um dos estudos incluídos, de acordo com a metodologia previamente descrita, é apresentada no **Quadro 8**.

**Quadro 8.** Características dos estudos incluídos

Autor (ano)	Delineamento do estudo	Nº de estudos (nº de estudos apenas do PEMB)	Participantes	Tecnologia	Comparador	Desfechos	Fontes de financiamento
Li et al., (2023) <sup>29</sup>	Revisão sistemática com metanálise em rede	40 (8)	N = 22.526 Pessoas com CPCNP avançado (estágio III ou IV), com expressão do biomarcador PD-L1 em grupos <1%, ≥1%, 1-49% e ≥50%. Análise de subgrupo em primeira linha.	PEMB (monoterapia) ou associado à quimioterapia à base de platina ou com docetaxel	Quimioterapia à base de platina ou com docetaxel	SG, SLP, EA grau ≥3	Não citado
He et al., (2022) <sup>35</sup>	Revisão sistemática com metanálise em rede	14 (4)	N = 3.448 Pessoas com CPCNP avançado com expressão do biomarcador PD-L1 ≥50%, subgrupos histológicos escamoso ou não escamoso, em primeira linha	PEMB (monoterapia) ou associado à quimioterapia	Quimioterapia	SG, SLP, EA grau ≥3	Não declarado
Liu et al. (2022) <sup>33</sup>	Revisão sistemática com metanálise em rede	13 (2)	N = 4.398 Pessoas com CPCNP, tratados previamente	PEMB em monoterapia (2 mg ou 10 mg/kg) e Pembrolizumabe 200 mg associado a docetaxel 75 mg	Quimioterapia com docetaxel	SG e SLP	Foi citada uma busca por fontes de financiamento

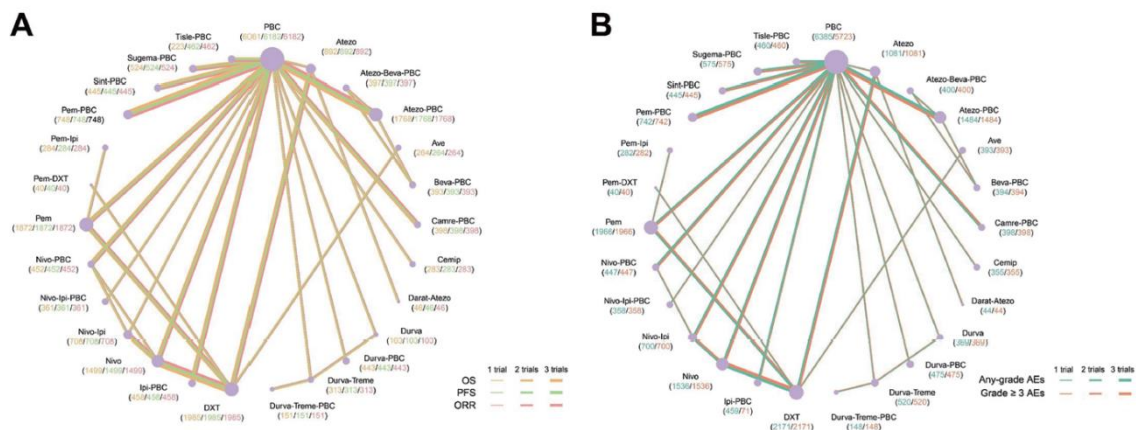
Legenda: CPCNP = Câncer de pulmão de células não pequenas; EAs = eventos adversos; PD-L1 = *Programmed-Death Ligand 1*; PEMB = pembrolizumabe; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.

## 6.4 Resultados dos estudos incluídos

### Li et al. (2023)

A RS com metanálise em rede de Li et al. (2023)<sup>29</sup> apresentou dados de eficácia e segurança do uso de ICIs para o tratamento de CPCNP avançado, considerando também a expressão apresentada do biomarcador PD-L1. Entre tratamentos monoterápicos ou associados, com ICIs e QTs, foram identificados 26 regimes de tratamento em 40 diferentes estudos. A ferramenta de análise do risco de viés utilizada foi a *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)* e, segundo os autores, dos oito estudos relacionados ao PEMB, cinco apresentaram baixo risco de viés e três apresentaram apenas algumas preocupações. A análise estatística foi realizada por meio de metanálises pareadas e metanálise em rede na comparação simultânea de vários ensaios com diferentes monoterapias de ICI ou terapias combinadas. Os resultados apresentados são referentes apenas aos tratamentos que envolvem o PEMB em monoterapia ou associados a QT, às QTs à base de platina (PLAT) e QTs com docetaxel (DXT). A rede das comparações indiretas para SG e SLP são apresentadas na **Figura 4**.

**Figura 4.** Redes de comparação indireta para (A) sobrevida global e sobrevida livre progressão e (B) eventos adversos



Fonte: Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 20 de setembro de 2023;136(18):2156–65.

Em relação à análise da SG, o PEMB associado à PLAT (PEMB+QTPLAT) foi o que apresentou melhor benefício frente ao PEMB em monoterapia, PEMB associado ao DXT (PEMB+QTDXT) e QTPLAT.

Para o desfecho de SLP, o ranqueamento da realizado revelou que o PEMB+QTDXT tinha 98% de probabilidade de ser classificado como o melhor tratamento, apresentando um HR de 0,30 frente ao PEMB em monoterapia, e de 0,24 frente a QTDXT isolada. Em relação aos eventos adversos de grau  $\geq 3$  (EAG), a toxicidade da monoterapia com ICI ou da combinação de dois ICIs foi consistentemente menor do que a dos outros tratamentos. No ranqueamento, o PEMB foi o tratamento que apresentou o menor risco de EAG.

Os autores fizeram uma análise de subgrupos baseados na expressão do biomarcador PD-L1.

O primeiro subgrupo analisado foi aquele com a expressão de PD-L1  $< 1\%$ , e o PEMB+QTPLAT foi comparado com a QTPLAT e QTDXT para verificar o efeito na SG. Para a SLP, além dessas terapias, o PEMB+QTDXT foi acrescentado para as comparações. Entre todos os cruzamentos, apenas o PEMB+QTPLAT apresentou ganho significativo de SG frente ao QTDXT (HR: 0,55), e de SLP frente ao QTPLAT e QTDXT (HR: 0,66e HR: 0,44, respectivamente). O PEMB em monoterapia não foi incluído nas análises desse subgrupo.

Na análise de SG do grupo PD-L1  $\geq 1\%$ , os pacientes que receberam algum ICI somado à QTPLAT apresentaram melhores resultados que os ICI em monoterapia, como foi o caso dos tratados com PEMB+QTPLAT versus PEMB. Essa situação também se repetiu quando avaliada para a SLP, sendo que o PEMB+QTDXT foi o melhor classificado entre todos os tratamentos.

Para o grupo PD-L1 1-49%, o PEMB+QTPLAT apresentou resultados de SG com diferença significativa para o QTPLAT e QTDXT, mas sem diferença para o PEMB isolado. Já para a SLP, o PEMB+QTPLAT apresentou diferença estatística tanto para os quimioterápicos (DXT e PLAT) quanto para o PEMB em monoterapia.

Para o subgrupo de expressão PD-L1  $\geq 50\%$ , entre os tratamentos aqui citados, o PEMB+QTPLAT foi o que apresentou melhores resultados de SG, com diferença significativa versus QTPLAT, mas sem diferença para o PEMB e QTDXT. Para a SLP, a situação do PD-L1 1-49% se repetiu, com o PEMB+QTPLAT mostrando diferença significativa para os outros três tratamentos apresentados. O PEMB em monoterapia também apresentou diferença significativa quando comparado ao QTDXT.

Os autores fizeram ainda outra análise de subgrupo, considerando apenas terapias para primeira linha de tratamento. Para a SG, o PEMB+QTPLAT teve 85% de probabilidade de ser considerado o melhor tratamento entre os 21 analisados. Ele apresentou diferença significativa para o QTPLAT, mas não para o PEMB em monoterapia. Quando a análise foi sobre a SLP, a mesma situação ocorreu, com o PEMB+QTPLAT apresentando diferença significativa para o QTPLAT, mas sem diferença para o PEMB. Todos os resultados descritos, com seus respectivos HR e IC estão apresentados no **Quadro 8**.

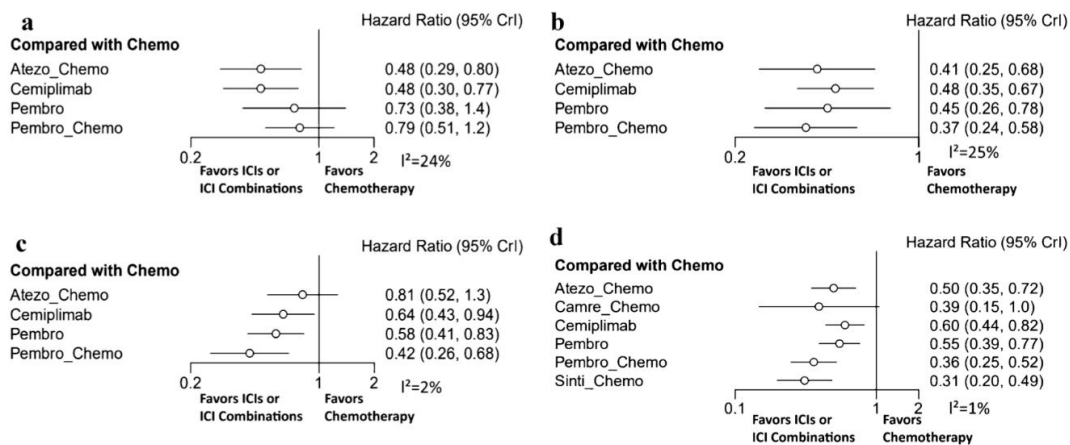
### **He et al. (2022)**

Uma RS com metanálise em rede foi realizada para avaliar as possibilidades de tratamento do CPCNP, do tipo escamoso e não escamoso, em primeira linha de tratamento, para pessoas com expressão do biomarcador PD-L1  $\geq 50\%$ <sup>35</sup>. Do total de 14 estudos selecionados, quatro abordavam especificamente o PEMB, dois considerados com baixo risco de viés e outros dois com alto risco devido a problemas no cegamento dos participantes do estudo, já que os estudos eram sem cegamento (*open label*).

Para a metanálise em rede, os dados das diferentes terapias quimioterápicas foram agrupados e tratados como um grupo único: QT. Quando o desfecho analisado foi a SG, houve diferenças significativas na comparação tanto do PEMB em monoterapia, quanto o PEMB+QT, frente à QT. O comparativo entre o PEMB+QT versus PEMB não mostrou diferença significativa. Já na SLP, houve esse aumento significativo quando o PEMB+QT foi comparado tanto com a QT, quanto com o PEMB. Em relação aos EAG, observou-se que a toxicidade do PEMBRO em monoterapia foi menor do que os outros tratamentos (QT ou PEMBRO+QT). A comparação entre esses dois últimos tratamentos que envolviam QT não apresentou diferença significativa quanto ao quesito da segurança e toxicidade.

Em uma análise de subgrupo por tipo histológico do tumor (escamoso e não escamoso), o efeito dos ICI foi avaliado para SG e SLP. Para os pacientes com CPCNP escamoso, PEMB ou PEMB+QT não apresentaram diferenças significativas para a QT quando o desfecho comparado foi a SG. Entretanto, ambos tratamentos (PEMB e PEMB+QT) revelaram um significativo ganho de SLP quando comparados à QT isolada. Quando o subtipo histológico avaliado foi o não escamoso, o PEMB e o PEMB+QT apresentaram diferenças significativas no ganho de SG e de SLP. A Figura 5 apresenta os gráficos de floresta das comparações realizadas no estudo, incluindo a comparação também de outros ICI frente à QT.

**Figura 5.** Gráficos de floresta para os seguintes subgrupos: a) sobrevida global (SG) para câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) escamoso; b) Sobrevida livre de progressão (SLP) para CPCNP escamoso; c) SG para CPCNP não escamoso; d) SLP para CPCNP não escamoso



Fonte: He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq$  50%: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 16 de junho de 2022;71(6):1345–55.

### Liu et al. (2022)

O uso de diferentes ICIs para CPCNP avançado em pacientes previamente tratados (segunda linha ou posterior) foi avaliado por meio de uma RS com metanálise realizada com a inclusão de 13 estudos e sete diferentes terapias<sup>33</sup>. Todas as terapias foram comparadas com o QTDXT, por ser considerado um tratamento padrão para pessoas com CPCNP previamente tratadas. Entre essas terapias, o PEMB foi avaliado em dois estudos: um com duas diferentes doses (em monoterapia) e outro em associação com DXT. Ambos os estudos foram considerados com alto risco por viés de performance, já que eram estudos sem cegamento.

Nos resultados das comparações indiretas, o PEMB utilizado na dose de 2 mg/kg (PEMB2) ou de 10 mg/kg (PEMB10) apresentou ganho significativo de SG apenas quando comparado com QTDXT, mas não quando comparadas entre si ou com PEMB+QTDXT. O PEMB+QTDXT também não apresentou diferença de SG frente à QTDXT. Quando a SLP foi avaliada, as comparações do PEMB com diferença significativa foram a do PEMB10 versus QTDXT, e do PEMB+QTDXT frente ao PEMB em monoterapia ou à QTDXT.

No ranqueamento realizado na metanálise em rede, o PEMB10 apresentou probabilidades cumulativas de 70% de ser considerado como a melhor terapia para a SG. Para a SLP, as probabilidades cumulativas de estarem entre os dois tratamentos mais eficazes foi de 100% para o PEMB+QTDXT e de 48% para o PEMB10.

O **Quadro 9** apresenta um resumo das comparações em rede das RS apresentadas.

**Quadro 9.** Resultados, por desfechos, dos estudos incluídos

Autor (ano)	Tipo de tumor	Linha de tratamento	Desfecho	Intervenção	Comparação	Interpretação dos resultados HR para SG e SLP; OR para EAs (IC 95%) *
Li et al. (2023) <sup>9</sup>	avançado (III ou IV)	Não especificado	SG	PEMB+QTDXT	QTDXT	1,21 (0,63-2,27)
				PEMB	QTDXT	<b>0,70 (0,62 - 0,78)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTDXT	<b>0,53 (0,42 - 0,65)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,61 (0,51-0,72)</b>
				QTPLAT	PEMB+QTDXT	0,72 (0,38 - 1,42)
				PEMB	PEMB+QTDXT	0,58 (0,30 - 1,13)
				PEMB	QTPLAT	<b>0,80 (0,71 - 0,91)</b>
				PEMB+QTPLAT	PEMB	<b>0,75 (0,61 - 0,94)</b>
	avançado (III ou IV)	Não especificado	SLP	PEMB+QTDXT	PEMB	<b>0,30 (0,14 - 0,62)</b>
				PEMB+QTDXT	QTPLAT	<b>0,25 (0,12 - 0,53)</b>
				PEMB+QTDXT	QTDXT	<b>0,24 (0,12 - 0,49)</b>
				PEMB+QTPLAT	PEMB	<b>0,62 (0,45 - 0,87)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,52 (0,41 - 0,66)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTDXT	<b>0,50 (0,36 - 0,70)</b>
				PEMB	QTPLAT	0,85 (0,66 - 1,05)
				PEMB	QTDXT	0,81 (0,64 - 1,01)
	avançado (III ou IV)	Não especificado	EAs	QTPLAT	PEMB+QTPLAT	0,70 (0,15 - 3,40)
				QTDXT	PEMB+QTPLAT	0,50 (0,05 - 4,38)
				PEMB	PEMB+QTPLAT	<b>0,07 (0,01 - 0,63)</b>
				QTPLAT	PEMB+QTDXT	0,79 (0,02 - 26,03)
				QTDXT	PEMB+QTDXT	0,56 (0,02 - 12,17)
				PEMB	PEMB+QTDXT	0,08 (0,002 - 2,41)
				PEMB	QTDXT	<b>0,14 (0,03 - 0,65)</b>
				PEMB	QTPLAT	<b>0,10 (0,02 - 0,46)</b>
	avançado (III ou IV), PD-L1<1%	Não especificado	SG	PEMB+QTPLAT	QTPLAT	0,63 (0,28 - 1,40)
				PEMB+QTPLAT	QTDXT	<b>0,55 (0,39 - 0,79)</b>
	avançado (III ou IV), PD-L1<1%	Não especificado	SLP	PEMB+QTDXT	PEMB+QTPLAT	0,94 (0,27 - 3,28)
				PEMB+QTDXT	QTPLAT	0,62 (0,18 - 2,07)
				PEMB+QTDXT	QTDXT	0,41 (0,15 - 1,09)
				PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,66 (0,48 - 0,91)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTDXT	<b>0,44 (0,20 - 0,95)</b>
	avançado (III ou IV), PD-L1≥1%	Não especificado	SG	PEMB	QTDXT	<b>0,70 (0,61 - 0,80)</b>
PEMB+QTPLAT				QTDXT	<b>0,52 (0,39 - 0,70)</b>	
PEMB				QTPLAT	<b>0,84 (0,72 - 0,99)</b>	
PEMB+QTPLAT				QTPLAT	<b>0,62 (0,49 - 0,79)</b>	
PEMB+QTPLAT				PEMB	<b>0,75 (0,56 - 0,99)</b>	
avançado (III ou IV), PD-L1≥1%	Não especificado	SLP	QTPLAT	PEMB+QTDXT	<b>0,19 (0,06 - 0,64)</b>	
			PEMB	PEMB+QTDXT	<b>0,19 (0,06 - 0,62)</b>	
			QTDXT	PEMB+QTDXT	<b>0,16 (0,05 - 0,52)</b>	
			QTPLAT	PEMB+QTPLAT	<b>0,45 (0,35 - 0,56)</b>	
			PEMB	PEMB+QTPLAT	<b>0,43 (0,31 - 0,59)</b>	
			QTDXT	PEMB+QTPLAT	<b>0,37 (0,27 - 0,51)</b>	
			PEMB	QTPLAT	0,97 (0,78 - 1,18)	
			QTDXT	PEMB	0,86 (0,72 - 1,03)	
avançado (III ou IV), PD-L1 1-49%	Não especificado	SG	PEMB	QTDXT	0,76 (0,49 - 1,13)	
			PEMB+QTPLAT	QTDXT	<b>0,47 (0,24 - 0,87)</b>	
			PEMB	QTPLAT	0,96 (0,65 - 1,50)	
			PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,60 (0,39 - 0,91)</b>	
			PEMB+QTPLAT	PEMB	0,62 (0,34 - 1,09)	



	avançado (III ou IV), PD-L1 1-49%	Não especificado	SLP	QTPLAT	PEMB+QTPLAT	<b>0,53 (0,34 - 0,83)</b>
				QTDXT	PEMB+QTPLAT	<b>0,42 (0,20 - 0,86)</b>
				PEMB	PEMB+QTPLAT	<b>0,41 (0,21 - 0,80)</b>
				PEMB	QTPLAT	0,77 (0,47 - 1,25)
	avançado (III ou IV), PD-L1≥50%	Não especificado	SG	PEMB	QTDXT	<b>0,63 (0,47 - 0,88)</b>
				PEMB+QTPLAT	QTDXT	0,54 (0,29 - 1,00)
				PEMB	QTPLAT	0,71 (0,49 - 1,08)
				PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,61 (0,40 - 0,94)</b>
	avançado (III ou IV), PD-L1≥50%	Não especificado	SLP	PEMB+QTPLAT	PEMB	0,85 (0,47 - 1,50)
				PEMB	PEMB+QTPLAT	<b>0,46 (0,31 - 0,72)</b>
				QTPLAT	PEMB+QTPLAT	<b>0,36 (0,26 - 0,50)</b>
				QTDXT	PEMB+QTPLAT	<b>0,30 (0,19 - 0,48)</b>
	avançado (III ou IV)	1a linha	SG	QTPLAT	PEMB	0,78 (0,59 - 1,04)
				QTDXT	PEMB	<b>0,64 (0,51 - 0,83)</b>
				PEMB	QTPLAT	<b>0,77 (0,63 - 0,91)</b>
avançado (III ou IV)	1a linha	SLP	PEMB+QTPLAT	QTPLAT	<b>0,61 (0,51 - 0,74)</b>	
			PEMB+QTPLAT	PEMB	0,79 (0,62 - 1,05)	
			PEMB	PEMB+QTPLAT	0,65 (0,43 - 1,04)	
He et al. (2022) <sup>3</sup> <sub>5</sub>	avançado, PD-L1≥50%	1a linha	SG	QT	PEMB	<b>0,67 (0,56 - 0,80)</b>
				QT	PEMB+QT	<b>0,60 (0,43 - 0,83)</b>
				PEMB	PEMB+QT	0,89 (0,62 - 1,29)
	avançado, PD-L1≥50%	1a linha	SLP	QT	PEMB	<b>0,71 (0,60 - 0,84)</b>
				QT	PEMB+QT	<b>0,37 (0,27 - 0,49)</b>
				PEMB	PEMB+QT	<b>0,52 (0,37 - 0,72)</b>
	avançado, PD-L1≥50%	1a linha	EAs	QT	PEMB	<b>0,31 (0,25 - 0,39)</b>
				QT	PEMB+QT	1,30 (0,97 - 1,60)
				PEMB+QT	PEMB	<b>4,03 (2,86 - 5,71)</b>
	avançado (escamoso)	1a linha	SG	QT	PEMB	0,73 (0,38 - 1,40)
				QT	PEMB+QT	0,79 (0,51 - 1,20)
	avançado (escamoso)	1a linha	SLP	QT	PEMB	<b>0,45 (0,26 - 0,78)</b>
				QT	PEMB+QT	<b>0,37 (0,24 - 0,58)</b>
	avançado (não escamoso)	1a linha	SG	QT	PEMB	<b>0,58 (0,41 - 0,83)</b>
				QT	PEMB+QT	<b>0,42 (0,26 - 0,68)</b>
avançado (não escamoso)	1a linha	SLP	QT	PEMB	<b>0,55 (0,39 - 0,77)</b>	
			QT	PEMB+QT	<b>0,36 (0,25 - 0,52)</b>	
Liu et al. (2022) <sup>3</sup> <sub>3</sub>	avançado (III ou IV)	2a linha ou posterior	SG	PEMB10	PEMB2	1,07 (0,94 - 1,22)
				PEMB+QTDXT	PEMB2	0,80 (0,59 - 1,07)
				QTDXT	PEMB2	<b>0,86 (0,79 - 0,94)</b>
				PEMB+QTDXT	PEMB10	0,75 (0,56 - 1,00)
				QTDXT	PEMB10	<b>0,81 (0,74 - 0,88)</b>
	avançado (III ou IV)	2a linha ou posterior	SLP	QTDXT	PEMB+QTDXT	1,08 (0,82 - 1,43)
				PEMB10	PEMB2	1,05 (0,94 - 1,17)
				PEMB+QTDXT	PEMB2	<b>1,76 (1,32 - 2,33)</b>
				QTDXT	PEMB2	0,95 (0,88 - 1,02)
				PEMB+QTDXT	PEMB10	<b>1,68 (1,26 - 2,23)</b>
QTDXT	PEMB10	<b>0,90 (0,84 - 0,98)</b>				
QTDXT	PEMB+QTDXT	<b>0,54 (0,41 - 0,71)</b>				

\* se resultado for <1, significa ser favorável à intervenção. Resultados em negrito: diferença significativa.

Legenda: EA = eventos adversos; HR = hazard ratio; OR = odds ratio; Pemb = pembrolizumabe; Pemb2 = pembrolizumabe 2 mg/kg; Pemb10 = pembrolizumabe 10 mg/kg; QT = quimioterapia; QTPlat = quimioterapia à base de platina; QTDXT = quimioterapia com docetaxel; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.

Para duas RS avaliadas, foram realizadas análises de heterogeneidade, inconsistência e transitividade, para avaliar a robustez do resultado sumarizado. No estudo de Li et al. (2023)<sup>29</sup>, os resultados das análises foram considerados consistentes, pois houve transitividade favorável entre as comparações pareadas e indiretas, apresentando pouca heterogeneidade entre a maioria dos ensaios incluídos. He et al. (2022)<sup>35</sup> relatou que a transitividade no estudo foi aceita, pois não foi identificada variabilidade significativa nas características das populações do estudo.

## 6.5 Avaliação da certeza da evidência

Nenhum dos três estudos incluídos apresentou qualquer avaliação de confiança das evidências incluídas, portanto neste parecer, a abordagem GRADE para avaliação da certeza do conjunto de evidências foi realizada para cada desfecho. Foi utilizada a plataforma online gratuita GRADEpro GDT<sup>40</sup> para a apresentação dos resultados.

As evidências disponíveis apresentavam dados de muitos subgrupos em relação ao CPCNP, mas para uma melhor compreensão da confiança na estimativa das evidências apresentadas, foi definido que os desfechos seriam analisados da seguinte forma: comparação entre PEMB versus QT; PEMB+QT versus QT; e PEMB+QT versus PEMB, (i) todos sem distinção de linha de tratamento; (ii) todos em primeira linha e; (iii) todos em segunda ou qualquer linha posterior de tratamento. Os dados de risco absoluto não foram apresentados pois para o cálculo, o risco basal do comparador nas metanálises precisaria ser calculado e não foram apresentados nas publicações.

### 6.5.1 Sem distinção de linha de tratamento

As evidências aqui consideradas foram da RS de Li et al. (2023)<sup>29</sup>, pois apresentavam dados de SG e SLP para CPCNP avançado ou metastático (estágio III ou IV) de forma inespecífica para linhas de tratamento. Todos os riscos informados nas Tabelas de Sumário de Evidências, quando citada uma QT, são relativos à QT à base de platina (QTPlat). Além da SG e SLP, os EAG também foram considerados na análise.

O primeiro grupo avaliado foi o do PEMB em monoterapia versus QT. Os três desfechos foram penalizados no domínio de risco de viés, devido a uma distribuição desigual de fumantes e pessoas com CPCNP, com metástase, na linha de base dos grupos. Para a SG e EAG essa foi a

única penalização, gerando uma classificação moderada na certeza de evidência desses desfechos. Já para a SLP, houve penalização por resultados inconsistentes entre os estudos e por imprecisão, devido o resultado passar a linha do efeito nulo. Os resultados para essa comparação de terapias são apresentados na **Tabela 1**, do Sumário de Evidências.

Quando a comparação foi entre PEMB+QT versus QT, a evidência foi considerada de alta certeza para os desfechos de SG e SLP, e de moderada certeza para os EAG, penalizado por imprecisão da estimativa de efeito. O sumário dessas evidências é apresentado na **Tabela 2**.

Na última comparação para primeira linha, entre PEMB e PEMB+QT, a certeza da evidência foi considerada baixa para os três desfechos. Cinco estudos foram considerados para as evidências, sendo dois em monoterapia e três com associação à QT. Os estudos em monoterapia, como apresentado na primeira comparação, foram penalizados por uma possível falha na randomização. A comparação dos dois grupos com o PEMB não ocorreu em estudos de comparação direta (*head to head*) e, por isso, gerou penalização por evidência indireta (**Tabela 3**).

Em nenhuma das avaliações realizadas foi possível calcular o risco absoluto, pois a revisão sistemática não apresentou os riscos de base dos grupos comparadores para cada um dos desfechos.

**Tabela 1.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento.

### Pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células pequenas não avançado

**Paciente ou população:** câncer de pulmão de células pequenas não avançado

**Contexto:** Pacientes sem especificação de linha de tratamento.

**Intervenção:** Pembrolizumabe

**Comparação:** quimioterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevivida	<b>HR 0.80</b> (0.71 para 0.91) [Sobrevida global]	1579 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe provavelmente apresenta um pequeno aumento de sobrevivida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.85</b> (0.66 para 1.05) [Sobrevida livre de progressão]	1579 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	Há incerteza quanto ao efeito do pembrolizumabe na sobrevivida livre de progressão.
Eventos adversos graves (EAG) avaliado com: ocorrência de evento adverso grau ≥3	<b>OR 0.10</b> (0.02 para 0.46)	(2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>d</sup>	Pembrolizumabe provavelmente resulta em grande redução em eventos adversos graves.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

#### Explicações

a. Risco de viés: Um dos estudos com provável falha na randomização (distribuição desigual de pacientes na linha de base em subgrupo de fumantes e de metástase cerebral (rebaixado um nível)

b. Inconsistência: Um estudo mostrou resultado favorável ao pembrolizumabe na SLP, mas o outro foi não significativo (rebaixado um nível)

c. Imprecisão: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível)

d. Risco de viés: Estudos open label. Percepção de eventos adversos poderia ser influenciada pelo conhecimento do medicamento usado (rebaixado um nível).

**Tabela 2.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento.

**Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes sem especificação de linha de tratamento.

**Intervenção:** pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** quimioterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevivida	<b>HR 0.61</b> (0.51 para 0.72) [Sobrevida global]	1298 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumabe associado a quimioterapia resulta em aumento de sobrevivida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.52</b> (0.41 para 0.66) [Sobrevida livre de progressão]	1298 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumabe associado a quimioterapia resulta em aumento de sobrevivida livre de progressão.
Eventos adversos graves (EAG) avaliado com: ocorrência de evento adverso grau ≥3	<b>OR 0.70</b> (0.15 para 3.40)	(3 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia provavelmente apresenta uma pequena ou nenhuma redução em eventos adversos graves.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%). **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

*Explicações*

a. Risco de viés: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível)



**Tabela 3.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado sem distinção de linhas de tratamento.

### Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes sem especificação de linha de tratamento.

**Intervenção:** Pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** Pembrolizumabe em monoterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo até sobrevida	<b>HR 0.75</b> (0.61 para 0.94) [Sobrevida global]	1539 (5 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia pode resultar em um pequeno aumento de sobrevida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.62</b> (0.45 para 0.87) [Sobrevida livre de progressão]	1539 (5 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia pode resultar em aumento de sobrevida livre de progressão.
Eventos adversos graves (EAG) avaliado com: ocorrência de evento adverso grau ≥3	<b>OR 0.07</b> (0.01 para 0.63)	(5 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia pode resultar em um grande aumento de eventos adversos graves.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%). **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

#### Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

a. Risco de viés: Um dos estudos com provável falha na randomização (distribuição desigual de pacientes na linha de base em subgrupo de fumantes e de metástase cerebral) (rebaixado um nível)

b. Evidência indireta: Não há comparação direta entre o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe associado a quimioterapia (rebaixado um nível)

### 6.5.2 Primeira linha de tratamento

Para esta análise também foram usadas as evidências da RS de Li et al. (2023)<sup>29</sup>, já que apresentavam dados de tratamento em primeira linha de forma separada. Não foram apresentados dados específicos de EAG para essa linha. Assim como para a análise sem distinção de linhas de tratamento, os dados de QT considerados aqui são da QTPlat.

O PEMB versus QT foi analisado e a certeza da evidência foi considerada moderada para a SG e muito baixa para a SLP, essa última penalizada por risco de viés, inconsistência e imprecisão (**Tabela 4**). Para a comparação entre PEMB+QT e QT, a evidência foi considerada de alta certeza para os desfechos de SG e SLP (**Tabela 5**), e entre PEMB e PEMB+QT, a certeza da evidência foi considerada muito baixa para SG e SLP, basicamente pelos motivos que também foram rebaixadas quando avaliadas sem distinção de linhas de tratamento (**Tabela 6**).

**Tabela 4.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

### Pembrolizumabe comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado  
**Contexto:** Pacientes em primeira linha de tratamento  
**Intervenção:** Pembrolizumabe  
**Comparação:** quimioterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevida	<b>HR 0.77</b> (0.63 para 0.91) [Sobrevida global]	1579 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe provavelmente apresenta um pequeno aumento de sobrevida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.80</b> (0.56 para 1.08) [Sobrevida livre de progressão]	1579 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	Há incerteza quanto ao efeito do pembrolizumabe na sobrevida livre de progressão.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

#### Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

#### Explicações

- Risco de viés: Um dos estudos com provável falha na randomização (distribuição desigual de pacientes na linha de base em subgrupo de fumantes e de metástase cerebral (rebaixado um nível)
- Inconsistência: Um estudo mostrou resultado favorável ao pembrolizumabe na SLP, mas o outro foi não significativo (rebaixado um nível)
- Imprecisão: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível)



**Tabela 5.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

**Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes em primeira linha de tratamento

**Intervenção:** Pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** quimioterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Ne de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevida	<b>HR 0.61</b> (0.51 para 0.74) [Sobrevida global]	1298 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumabe associado a quimioterapia resulta em aumento de sobrevida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.52</b> (0.39 para 0.69) [Sobrevida livre de progressão]	1298 (3 ECRs)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Pembrolizumabe associado a quimioterapia resulta em aumento de sobrevida livre de progressão.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Tabela 6.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

**Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes em primeira linha de tratamento

**Intervenção:** Pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** Pembrolizumabe em monoterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevida	<b>HR 0.79</b> (0.62 para 1.05) [Sobrevida global]	1539 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	Há muita incerteza quanto ao efeito do pembrolizumabe associado a quimioterapia na sobrevida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.65</b> (0.43 para 1.04) [Sobrevida livre de progressão]	1539 (5 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	Há muita incerteza quanto ao efeito do pembrolizumabe associado a quimioterapia na sobrevida livre de progressão

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

**Explicações**

- a. Risco de viés: Um dos estudos com provável falha na randomização (distribuição desigual de pacientes na linha de base em subgrupo de fumantes e de metástase cerebral) (rebaixado um nível)
- b. Evidência indireta: Não há comparação direta entre o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe associado a quimioterapia (rebaixado um nível)
- c. Imprecisão: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível)

### 6.5.3 Segunda linha de tratamento ou posterior

Para a avaliação das evidências de tratamento do CPCNP avançado, em segunda linha ou linha posterior, foi usada a RS de Liu et al. (2022)<sup>33</sup>, que apresentou dados de SG e SLP para o PEMB e QT com DXT. A QTDXT é a QT recomendada em casos de pessoas com CPCNP previamente tratadas. Dois estudos fizeram a análise do PEMB para segunda linha: um em que ele estava associado a QTDXT versus QTDXT, e outro com duas dosagens diferentes de PEMB em monoterapia versus QTDXT. Na presente análise, a dose de PEMB em monoterapia considerada foi de 10 mg/kg (PEMB10). Nesta RS, não foram apresentados dados para EAG, portanto esse desfecho não foi analisado no GRADE para essa população.

Ao comparar PEMB10 versus QTDXT, ambas SG e SLP forneceram certeza moderada da evidência, pois foram penalizadas no risco de viés, sendo o estudo sem mascaramento dos participantes (viés de performance) (**Tabela 7**).

Para a comparação do PEMB+QTDXT versus QTDXT, o outro estudo utilizado, também sem mascaramento, levou a uma penalização por risco de viés para os dois desfechos. A SLP apresentou certeza moderada de evidência, mas a SG ainda sofreu penalização por imprecisão, tendo uma classificação de certeza baixa da evidência (**Tabela 8**).

Por fim, quando o PEMB+QTDXT foi comparado ao PEMB10, como os estudos eram os mesmos citados anteriormente, considerou-se o risco de viés e a evidência indireta da comparação (já que não existiu comparação direta das terapias) para ambos os desfechos. Isso levou a uma certeza da evidência baixa para a SLP. Para a SG, houve ainda uma penalização por imprecisão, levando a uma certeza muito baixa do efeito dessa evidência. As tabelas do sumário de evidências dessa comparação e apresentadas **Tabela 9**.

Assim como nas avaliações anteriores, em nenhuma das avaliações de segunda linha foi possível calcular o risco absoluto, pois a revisão sistemática não apresentou os riscos de base para os grupos comparadores.

**Tabela 7.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe comparado a quimioterapia com docetaxel para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

**Pembrolizumabe comparado a quimioterapia com docetaxel para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes em segunda linha de tratamento ou posterior

**Intervenção:** Pembrolizumabe

**Comparação:** quimioterapia com docetaxel

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevida	<b>HR 0.81</b> (0.74 para 0.88) [Sobrevida global]	689 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe provavelmente resulta em um pequeno aumento de sobrevida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.90</b> (0.84 para 0.98) [Sobrevida livre de progressão]	689 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe provavelmente resulta em um pequeno aumento de sobrevida livre de progressão.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%). **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

*Explicações*

a. Risco de viés: Viés de performance (falha no cegamento de participantes do estudo). Estudo open-label (rebaixado um nível).

**Tabela 8.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia com docetaxel comparado a quimioterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

**Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a quimioterapia com docetaxel para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes em segunda linha de tratamento ou posterior

**Intervenção:** Pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** quimioterapia com docetaxel

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevida	<b>HR 1.08</b> (0.82 para 1.43) [Sobrevida global]	78 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	As evidências sugerem que pembrolizumabe associado a quimioterapia resulta em pequena ou nenhuma diferença em sobrevida global.
sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 0.54</b> (0.41 para 0.71) [sobrevida livre de progressão]	78 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia provavelmente resulta em um aumento na sobrevida livre de progressão.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Explicações**

a. Risco de viés: Viés de performance (falha no cegamento de participantes do estudo). Estudo open-label (rebaixado um nível).

b. Imprecisão: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível).



**Tabela 9.** Tabela de sumário de evidências para avaliação de pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado.

**Pembrolizumabe associado a quimioterapia comparado a pembrolizumabe em monoterapia para câncer de pulmão de células não pequenas avançado**

**paciente ou população:** câncer de pulmão de células não pequenas avançado

**Contexto:** Pacientes em segunda linha de tratamento ou posterior

**Intervenção:** Pembrolizumabe associado a quimioterapia

**Comparação:** Pembrolizumabe em monoterapia

Desfechos	Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
Sobrevida global (SG) avaliado com: tempo de sobrevivida	<b>HR 0.75</b> (0.56 para 1.00) [Sobrevida global]	767 (2 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa <sup>a,b,c</sup>	Há muita incerteza quanto ao efeito do pembrolizumabe associado a quimioterapia na sobrevivida global.
Sobrevida livre de progressão (SLP) avaliado com: tempo até progressão	<b>HR 1.68</b> (1.26 para 2.23) [Sobrevida livre de progressão]	767 (2 ECRs)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Pembrolizumabe associado a quimioterapia pode resultar em um aumento da sobrevivida livre de progressão.

\* **O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

**Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE**

**Alta certeza:** estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo daquele da estimativa do efeito.

**Certeza moderada:** estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** a nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Certeza muito baixa:** temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Explicações**

a. Risco de viés: Viés de performance (falha no cegamento de participantes do estudo). Estudo open-label (rebaixado um nível).

b. Evidência indireta: Não há comparação direta entre o pembrolizumabe em monoterapia e pembrolizumabe associado a quimioterapia (rebaixado um nível).c. Imprecisão: Resultado cruza a linha do efeito nulo (rebaixado um nível).



## 7. DISCUSSÃO

Neste parecer, o uso do PEMB em monoterapia ou associado a QT foi avaliado para o tratamento do CPCNP avançado ou metastático. Resultados por subgrupos de linha de tratamento, tipo histológico e expressão do biomarcador PD-L1 foram apresentados. De 12 RS com metanálises em rede incluídas, três foram selecionadas para as análises por apresentavam os dados com as subdivisões por linha de tratamento, expressão do PD-L1 e, principalmente, pela qualidade metodológica apresentada. As RS apresentaram dados de diversos tratamentos, mas envolveram no total oito estudos relativos ao PEMB, com uso em monoterapia ou associado a QTs. O PEMB em monoterapia ou associado à QT demonstrou eficácia para os desfechos de SG e SLP em diversas análises de comparação direta e indireta observadas, como linha de tratamento, tipo histológico e expressão do biomarcador PD-L1. Em relação ao perfil de segurança, a associação de QT ao PEMB revelou um aumento da toxicidade da terapia quando comparado ao PEMB em monoterapia. O PEMB em monoterapia apresentou redução significativa de EAG frente a todos outros tratamentos. Ficaram de fora do escopo avaliações em pessoas com CPCNP que não possuísem mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

Nos últimos anos vários estudos demonstraram diferentes eficácias do PEMB, associado ou não à QT frente ao tratamento quimioterápico, no enfrentamento deste tipo de câncer (39–44). Entretanto não há ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando diretamente o PEMB versus PEMB+QT. A metanálise pareada padrão só pode comparar duas classes de medicamentos, que são avaliadas em ensaios comparativos. Já a metanálise em rede proporciona a comparação indireta de medicamentos não comparados diretamente, por meio de braços de tratamentos comuns entre os diferentes ECR, usando medidas relativas e absolutas do efeito do tratamento (45). As RS com metanálise aqui incluídas apresentam as comparações diretas, indiretas e em rede de diversos ICI e QT. O escopo desse parecer foi a análise apenas do PEMB como tratamento imunológico, ignorando os resultados apresentados entre os cruzamentos com outros ICIs.

Como uma limitação, a metanálise em rede necessita de dados de diferentes ECRs, muitas vezes com populações heterogêneas entre si e que podem gerar resultados com baixa estimativa da certeza da evidência. Dois dos estudos aqui incluídos realizaram análise de sensibilidade e metarregressão com intuito de verificar a robustez da análise<sup>29,35</sup>, entretanto, a RS que avaliou dados de segunda linha ou superior de tratamento não apresentou esse tipo de resultado. Em uma das RS, diferentes tipos quimioterápicos, com eficácias e fatores de risco distintos, foram agrupados em uma única categoria, QT. Poder-se-ia esperar uma

heterogeneidade maior para os estudos incluídos, entretanto, o teste  $I^2$  relevou, entre todas as comparações, um valor  $\leq 25\%$ , considerado uma baixa heterogeneidade entre os estudos. No estudo de Li et al. (2023)<sup>29</sup>, as QT de DXT ou PLAT foram consideradas de modo separado. Conforme apresentado no **Quadro 8**, pode-se observar que, na maioria das comparações, tanto para SG quanto para SLP, apresentavam resultados com significância similar. Esse dado é importante para corroborar com a baixa heterogeneidade observada na RS de He et al. (2022)<sup>35</sup>.

Para uma melhor discussão dos resultados, estes serão divididos por linha de tratamento e subgrupos.

### 7.1 Resultados sem especificação de linhas de tratamento.

Quando nenhuma linha de tratamento foi especificada, nem qualquer subgrupo por expressão do PD-L1, o PEMB em monoterapia apresentou ganho significativo de SG frente aos tratamentos de QT. Quando o PEMB foi associado a alguma QT, só houve ganho significativo na comparação PEMB+QTPLAT versus QTDXT. Essa associação com QT à base de PLAT foi a que apresentou resultados mais consistentes, com o menor HR e menor IC (HR:0,53; IC 95%, 0,42-0,65) e ganho também significativo frente ao PEMB em monoterapia.

Em relação à SLP, o PEMB associado às QT apresentou ganhos com diferença significativa frente a todos os tratamentos (PEMB e QT). Entretanto, o PEMB em monoterapia não apresentou essa diferença significativa frente às QT isoladas, mostrando que a associação PEMB+QT foi importante para o ganho na SLP. Frente às outras comparações, o PEMB+QTDXT se mostrou a terapia com resultados mais expressivos de ganhos em SLP.

Em relação ao perfil de segurança, o PEMB em monoterapia apresentou redução significativa de EAG versus todos os tratamentos. A associação de QT ao tratamento revelou um aumento da toxicidade da terapia. Esse dado é importante, pois apresenta um *trade-off* nessa associação medicamentosa, que proporciona um ganho de SLP, independentemente da expressão de PD-L1, mas que requer consideração cuidadosa por aumentar o número de EAG (nível  $\geq 3$ ). Essa adição de QT ao PEMB pode ser considerada como uma melhor escolha, se o objetivo do tratamento for maximizar a chance de redução da carga tumoral, em casos de necessidade de resposta rápida e prevenção da rápida progressão da doença. Se o objetivo é minimizar a toxicidade, principalmente em pessoas onde a carga tumoral e a morbidade associada não são substanciais, a monoterapia com PEMB deve ser considerada como a opção



de tratamento. Importante atentar que o ganho principal dessa adição é na SLP, pois para SG, não houve benefício demonstrado entre a comparação de PEMB+QT versus PEMB<sup>35</sup>.

### **7.1.1 Análise de subgrupos baseados na expressão do PD-L1**

No subgrupo de pessoas com CPCNP com expressão de PD-L1 <1%, o PEMB+QTPlast apresentou benefício de SG e SLP significativamente superior em comparação com o QTPlast.

As pessoas com CPCNP com expressão de PD-L1 ≥1% que receberam PEMB, associado ou não a QT, apresentaram consistentemente melhor SG do que QT isolada. Na comparação entre PEMB e PEMB+QT, a terapia conjugada produziu efeito significativamente melhor que a monoterapia. Quanto a SLP, o PEMB associado à QT mostrou consistentemente maiores benefícios de SLP do que PEMB ou QT isolados, sendo o PEMB+QTDXT o que produziu o melhor benefício frente a todas as comparações.

A análise do subgrupo de pessoas com CPCNP com PD-L1 de 1-49% revelou resultados de SLP significativamente favoráveis ao PEMB+QTPLAT frente às outras comparações. Quando a SG foi o desfecho analisado, essa diferença foi também favorável ao PEMB+QTPLAT comparadas às QT, mas não ao PEMB em monoterapia.

No subgrupo de expressão de PD-L1 ≥50%, o PEMB em monoterapia apresentou ganho significativo de SG apenas quando comparado à QTDXT, mas não frente às outras terapias. Quando associado à QTPLAT também mostrou essa diferença para a QTPLAT isolada<sup>29</sup>. Esses resultados que favoreceram o PEMB em monoterapia ou associado, versus QT, foram corroborados na outra RS que também avaliou dados de PD-L1 ≥50% e em primeira linha. Para a SLP, o PEMB, isolado ou associado, apresentou resultados significativos frente à QT, mas a forma associada (PEMB+QT) mostrou diferença inclusive para o PEMB. A PEMB+QTPLAT apresentou ganhos consistentes frente a todas as terapias citadas, sendo considerada a melhor terapia no ranqueamento comparado com o PEMB e as QT isoladas.

### **7.2 Resultados em primeira linha de tratamento**

A avaliação para primeira linha de tratamento foi observada em duas das RS<sup>29,35</sup>. Os ganhos de SG foram consistentemente favoráveis ao PEMB ou PEMB+QT, ambos versus QT, independentemente se estivessem sendo avaliados como qualquer situação de primeira linha,

ou combinada com PD-L1  $\geq 50\%$ . Em relação ao subtipo histológico uma diferença foi observada: apenas para o CPCNP do tipo não escamoso é que os ganhos de SG foram significativos. Para o tipo escamoso o IC ultrapassou a linha de efeito nulo mostrando que o PEMB em monoterapia, ou em associação com a QT, não se mostrou diferente da QT.

Quando o desfecho foi a SLP, o PEMB em monoterapia ou associado à QT apresentou ganhos significativos em comparação com a QT isolada nos tipos histológicos escamoso e não escamoso, e com PD-L1  $\geq 50\%$ <sup>35</sup>. Nesse último subgrupo (PD-L1  $\geq 50\%$ ), o PEMB+QT apresentou ganho significativo inclusive sobre o PEMB em monoterapia. Entretanto, quando a análise foi de primeira linha, independentemente do tipo histológico ou PD-L1, apenas o PEMB+QTPLAT versus QTPLAT apresentou esse aumento significativo de SLP.

### 7.3 Resultados em segunda linha de tratamento ou posterior

Para esse grupo de comparação, a QT avaliada foi apenas o DXT, pois é considerada a terapia padrão para pessoas com CPCNP previamente tratadas. Nesta comparação, o PEMB apresentou ganhos de SG quando usado em monoterapia comparado com QTDXT. A monoterapia parece ter mostrado resultado significativo apenas frente à QT isolada, mas quando comparado à terapia combinada (PEMB+QT), não foram encontradas diferenças. Já para SLP, tanto o PEMB na dose de 10 mg/kg, quanto PEMB+QTDXT mostraram ganhos significativos frente à QTDXT, esse último com o resultado mais expressivo. Há que se considerar que o estudo que avaliou o PEMB+QTDXT foi um estudo com amostra de 40 pacientes usando essa terapia e mais 38 usando o QTDXT, um tamanho de amostra bem menor que nos outros estudos.

Ainda no contexto de segunda linha ou posterior não foram apresentados dados para EAG específicos e, portanto, não houve avaliação do método GRADE para essa população. Entretanto, a avaliação para esse desfecho foi realizada independentemente da linha de tratamento e entendemos que se pode considerar que a certeza para evidência apresentada, para cada comparação realizada, serve para ambas as populações (primeira e segunda linhas).

Os dados apresentados, de um modo geral para ganho de sobrevida, revelaram que o PEMB+QT tinha maior probabilidade de aumentar a sobrevida do que o PEMB sozinho. Esse achado é particularmente relevante em pessoas com CPCNP com expressão de PD-L1  $< 1\%$ , pois a maioria das pessoas com CPNPC avançado apresenta expressões de PD-L1 indetectáveis, baixas ou negativas<sup>48</sup>. Entretanto é importante ressaltar que não há um estudo de comparação

direta entre as duas terapias, (*head to head*) e qualquer informação em relação a essa comparação é oriunda de evidência indireta. Um exemplo do que a falta da comparação direta entre PEMB e PEMB+QT pode gerar de incertezas é que, quando avaliado para qualquer linha e sem determinar a expressão do PD-L1, a forma associada mostrou diferença tanto para SLP quanto para SG<sup>29</sup>. Entretanto, quando avaliado para primeira linha essa diferença não ocorreu para nenhum dos dois desfechos<sup>29</sup>. As análises de subgrupos por expressão do PD-L1, tipo histológico ou linha de tratamento podem revelar diferenças nos resultados das comparações de terapias, todavia, na maioria dos estudos, os pacientes não são randomizados para esses subgrupos, o que nos recomenda analisar essas diferenças com cautela.

Os dados também mostraram que pessoas com CPCNP com maiores expressões do PD-L1 poderiam ser candidatos ideais para a terapêutica com o PEMB+QT, proporcionando benefícios superiores de sobrevida quando comparados a outras abordagens quimioterápicas e até quando comparado ao PEMB, no caso de SLP. Esse nível de expressão tumoral de PD-L1 pode ser valioso na seleção de pessoas com maior probabilidade de se beneficiar da monoterapia com PEMB ou da terapia combinada<sup>32</sup>. No entanto, são necessários biomarcadores preditivos adicionais, como a carga mutacional tumoral, para auxiliar na tomada de decisão sobre quais pessoas com CPCNP metastático com expressão tumoral de PD-L1  $\geq$  50% têm maior probabilidade de se beneficiar de abordagens combinadas<sup>49</sup>.

Algumas limitações devem ser consideradas nos resultados apresentados. Primeiro, como os estudos incluídos foram RS, os dados não foram extraídos das fontes primárias e a análise da qualidade da evidência foi realizada com base em dados citados dos ECR, sem acesso aos dados detalhados de cada publicação. Esse aspecto poderia levar a um viés na análise dos dados para a certeza da evidência. Com intuito de reduzir esse viés, alguns aspectos foram confirmados em consulta direta aos estudos primários do PEMB. Outro aspecto observado é que alguns resultados apresentados por análises de subgrupo podem ser considerados inconclusivos ou apenas sugestivos, pois nem todos os estudos apresentavam randomização para esses subgrupos. Um terceiro ponto a se considerar é que estudos de mundo real não foram incluídos, então apenas dados de amostras controladas fizeram parte das metanálises. Esse tipo de informação é necessário para avaliar a segurança e efetividade observadas no uso das terapias no mundo real. Em quarto lugar, há que se considerar uma possível intransitividade entre os estudos primários incluídos, considerando diferentes posologias do PEMB e as diferentes QT incluídas (DXT e PLAT).

Um outro parâmetro a se ponderar na análise das eficácias foi o período de acompanhamento da SG na maioria dos estudos. Em uma das RS, esse período médio foi de 8-13 meses, tornando quase impossível obter dados de mais tempo de sobrevida<sup>35</sup>. Udayakumar et al. (2022)<sup>32</sup> também fizeram uma RS com metanálise analisando o PEMB no tratamento de CPCNP, no entanto acrescentaram dados de acompanhamento com maior prazo de acompanhamento dos ECRs incluídos nas RS selecionadas. Os resultados encontrados corroboraram com os apresentados neste relatório. Outra RS com metanálise que avaliou o PEMB para CPCNP em primeira linha também apresentou dados por subgrupos histológicos e por expressão do PD-L1. Quando analisado independentemente se usado em monoterapia ou associado a QT, ele aumentou significativamente os ganhos em SG e SLP comparado a QT<sup>28</sup>. Nesta avaliação também foi analisado o efeito dos tratamentos em outros subgrupos, com resultados de ganhos significativos de SG em homens, em indivíduos abaixo dos 65 anos e naqueles com história de tabagismo.

Em nenhuma das RS o efeito absoluto do ganho de tempo de em SG e SLP foi apresentado, de forma que não foi possível calcular o efeito na análise GRADE da certeza de evidências. Entretanto, em metanálise realizada para análise de incorporação no SUS do PEMB para CPCNP, foi apresentado que, em 12 meses de seguimento, o tempo até a progressão tumoral ou morte foi em média 49% menor nos grupos tratados com PEMB+QT<sup>21</sup>. O PEMB em monoterapia foi menos eficaz em SLP do que a combinação PEMB+QT, que por sua vez foi mais eficaz do que a QT sozinha. Quando o seguimento foi de 24 meses, a intervenção com PEMB+QT foi mais eficaz do que o PEMB em monoterapia e melhor do que a QT isolada. Para a população com PD-L1  $\geq 50\%$ , após os 24 meses de seguimento, a mediana da SG no grupo que recebeu PEMB em monoterapia (30 meses) foi mais que o dobro dos que receberam QT (14,2 meses). Nessa mesma metanálise, o PEMB em monoterapia apresentou um perfil de segurança mais favorável do que a QT (RR=0,87 [IC 95%: 0,81; 0,94]), e do que o PEMB+QT (RR=0,87 [IC 95%: 0,81; 0,93]) para incidência geral de EA, mas foi destacado que os resultados e seus respectivos intervalos de confiança foram muito próximos à linha de nulidade, agregando incerteza ao resultado. Para incidência de EAG, PEMB foi associado a um menor risco de incidência dos eventos do que a QT e PEMB+QT, corroborando os dados aqui apresentados<sup>21</sup>.

Outras agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais avaliaram o PEMB para uso na terapia de CPCNP.

No Canadá, o Comitê de Revisão de Especialistas do Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH), o pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) recomendou condicionalmente o reembolso de pembrolizumabe em combinação com QT (pemetrexede e PLAT) para o tratamento de CPCNP metastático de células não escamosas em adultos sem mutações de EGFR e ALK e sem tratamento quimioterápico sistêmico prévio. As condições apresentadas foram a melhora da custo-efetividade a um nível aceitável e a abordagem da viabilidade para a adoção, considerando o impacto orçamentário<sup>50</sup>. Sob as mesmas condições, o pCORD também recomendou o tratamento para CPCNP metastático escamoso, em associação com carboplatina e também paclitaxel ou nab-paclitaxel em adultos sem prévio tratamento quimioterápico<sup>51</sup>.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou ainda em 2018, o PEMB para qualquer CPCNP metastático com expressão do PD-L1 positiva<sup>52</sup>, e em 2021, associado com pemetrexede e QTPLAT para indivíduos adultos com CPCNP não escamoso, metastático, não tratado, cujo tumores não tenham mutações de EGFR ou de ALK<sup>53</sup>. Ambas as recomendações foram indicadas apenas se: o tratamento for interrompido após dois anos ou antes em caso de progressão da doença; e a empresa providenciar o medicamento de acordo com negociação comercial. O NICE ainda recomendou, em fevereiro de 2022, o PEMB em conjunto com carboplatina e paclitaxel para indivíduos adultos com CPCNP escamoso, metastático e não tratado, apenas se: a) os tumores expressarem: PD-L1 de 0 a 49%; ou b) os tumores expressarem PD-L1 $\geq$ 50% e necessitarem de intervenção urgente; ou c) a medicamento deve ser interrompido aos dois anos de tratamento ininterrupto ou antes em caso de progressão; e d) a companhia prover o medicamento de acordo com acordo comercial<sup>54</sup>.

A Scottish Medicines Consortium (SMC), recomendou o PEMB em monoterapia para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em adultos cujo tumor tenha expressão de PD-L1  $\geq$ 50% e sem mutações de EGFR ou de ALK<sup>55</sup>, e também associado a carboplatina e paclitaxel/ nab-paclitaxel para uso em adultos com CPCNP de células escamosas, metastático, em primeira linha, cujo tumores expressem PD-L1 <50%, ou naqueles nos quais não foi possível avaliar PD-L1<sup>56</sup>. Ambas as indicações estavam sujeitas a uma regra de interrupção clínica aos dois anos do tratamento.

A incorporação do PEMB no SUS foi avaliado em junho de 2023, pelos membros do Comitê de Medicamentos da Conitec e deliberaram por uma recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS por considerar as razões de custo-efetividade e o impacto

orçamentário desfavoráveis. Até o momento, não houve deliberação pós consulta pública para uma recomendação final da medicação.

## 8. CONCLUSÕES

### Conclusões quanto a eficácia

O PEMB em monoterapia ou associado à QT demonstrou eficácia para os desfechos avaliados em diversas análises de comparação direta e indireta observadas, como apresentado abaixo:

O uso do PEMB em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado à QT:

- **de um modo geral**, provavelmente apresenta um aumento de SG (evidência de moderada certeza), mas com incerteza quanto ao efeito na SLP (evidência de muito baixa certeza);
- **em primeira linha de tratamento**, provavelmente apresenta um pequeno aumento de SG (evidência de moderada certeza), mas com incerteza quanto ao efeito na SLP (evidência de muito baixa certeza);
- **em segunda linha de tratamento**, provavelmente resulta um pequeno aumento de SG (evidência de moderada certeza) e provavelmente resulta um pequeno aumento de SLP (evidência de moderada certeza).

O uso do PEMB+QT em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado à QT,

- **de um modo geral**, resulta em aumento de SG e SLP (evidência de alta certeza);
- **em primeira linha de tratamento**, resulta em aumento de SG e SLP (evidência de alta certeza);
- **em segunda linha de tratamento**, resulta em pequena ou nenhuma diferença em SG (evidência de baixa certeza) e provavelmente resulta em um aumento na SLP (evidência moderada certeza).

O uso do PEMB+QT em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado ao PEMB em monoterapia:

- **de um modo geral**, pode resultar em um pequeno aumento de SG (evidência de baixa certeza) e pode resultar um aumento de SLP (evidência de baixa certeza);
- **em primeira linha de tratamento**, apresentou muita incerteza quanto ao seu efeito na SG e SLP (evidência de muito baixa certeza);
- **em segunda linha de tratamento**, apresentou muita incerteza quanto ao seu efeito na SG (evidência de muito baixa certeza), mas pode resultar em um aumento da SLP (evidência de baixa certeza).

### Conclusões quanto a segurança

Em relação ao perfil de segurança, a associação de QT ao PEMB revelou um aumento da toxicidade da terapia quando comparado ao PEMB em monoterapia. Os dados de EAG apresentados são do uso do PEMB sem definição de linha de tratamento. O PEMB em monoterapia apresentou redução significativa de EAG frente a todos outros tratamentos.

O uso do PEMB em monoterapia em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado à QT, provavelmente resulta em grande redução de eventos adversos graves (evidência de moderada certeza).

O uso do PEMB+QT em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado à QT, provavelmente resulta em pequena ou nenhuma diferença de eventos adversos graves (evidência de moderada certeza).

O uso do PEMB+QT em pessoas com câncer de pulmão de células não pequenas avançado, quando comparado ao PEMB em monoterapia, pode resultar em um grande aumento de eventos adversos graves (evidência de baixa certeza). O uso do PEMB+QT também apresentou um ganho de SLP, gerando um *trade-off* frente ao uso da associação com QT. A decisão por obter um maior ganho de SLP e aumentar o número de EAG recai em definir se a maior necessidade individual é por uma redução de carga tumoral em uma rápida progressão da doença ou se minimizar o risco de toxicidade.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for distinguishing effectiveness from efficacy trials in systematic reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Câncer de Pulmão [Internet]. Brasília; 2022 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
4. Xing P, Zhu Y, Wang L, Hui Z, Liu S, Ren J, et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med*. 2019;8(8):4055–69.
5. World Health Organization - WHO. Lung Cancer [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer>
6. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):535–42.
7. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605–44.
8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thoracic Oncol*. 2016;11(1):39–51.
9. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727–42.
10. 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).
11. Ministério da Saúde. Estimativa 2023. Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
12. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Câncer [Internet]. 2020 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=As%20causas%20mais%20comuns%20de,est%C3%B4mago%20\(783%20mil%20mortes\)](https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=As%20causas%20mais%20comuns%20de,est%C3%B4mago%20(783%20mil%20mortes))
13. De Camargo Cancela M, Bezerra de Souza DL, Leite Martins LF, Borges L, Schilithz AO, Hanly P, et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Front Oncol*. 2023;12.



14. Cancer.Net. Lung Cancer - Non-Small Cell: Types of Treatment [Internet]. 2022 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/types-treatment>
15. Oncoguia. Imunoterapia. 2018 [citado 9 de outubro de 2023]. Inibidores do Controle Imunológico para Tratamento do Câncer. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/inibidores-imunologicos/7962/922/>
16. Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: an update. *Immunotherapy*. 2016;8(3):279–98.
17. American Cancer Society. Managing Cancer Care Navigation. 2022 [citado 9 de outubro de 2023]. Immune Checkpoint Inhibitors and Their Side Effects. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html>
18. Esfahani K, Meti N, Miller WH, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *Can Med Assoc J*. 2019;191(2):E40–6.
19. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 957, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014 [Internet]. Brasília; 2014 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957\\_26\\_09\\_2014.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957_26_09_2014.html)
20. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de tratamento oncológicos: Pulmão não-pequenas células: doença avançada [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-avanado-v7-FINAL-1.pdf)
21. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 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 [Internet]. Brasília; 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/pembrolizumabe-em-monoterapia-ou-associado-a-quimioterapia-para-pacientes-com-cancer-de-pulmao-de-celulas-nao-pequenas-avanado-ou-metastatico-pd-l1-positivo-em-primeira-linha-de-tratamento>
22. 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 Nat Compreh Cancer Netw*. 2018;16(7):807–21.
23. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC. Diretrizes de tratamento oncológicos: Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada [Internet]. 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-localizado-v6-FINAL.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-NSCLC-localizado-v6-FINAL.pdf)
24. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde - BPS [Internet]. [citado 9 de janeiro de 2023]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>

25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
27. 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;336(7650):924–6.
28. Liu W, Huo G, Chen P. Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. *BMC Cancer*. 2023;23(1):458.
29. Li Y, Liang X, Li H, Chen X. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer with or without PD-L1 selection: A systematic review and network meta-analysis. *Chin Med J*. 2023;136(18):2156–65.
30. Liu T, Wu S, Fang W, Li H, Su L, Qi G, et al. Identifying optimal first-line immune checkpoint inhibitors based regimens for advanced non-small cell lung cancer without oncogenic driver mutations: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(4):e0283719.
31. Aggarwal H, Ndirangu K, Winfree KB, Muehlenbein CE, Zhu E, Tongbram V, et al. A network meta-analysis of immunotherapy-based treatments for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Comp Eff Res*. 2023;12(2).
32. 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;173:103660.
33. Liu XX, Lin GH, Wang BC. A Bayesian network analysis of immunotherapy and taxane chemotherapy as second- or later-line treatments in non-small cell lung cancer. *Medicine*. 2022;101(45):e31751.
34. Chen W, Chen J, Zhang L, Cheng S, Yu J. Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression  $\geq$  50%. *BMC Cancer*. 2023;23(1):791.
35. He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq$  50%: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2022;71(6):1345–55.
36. 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;13(3):322–37.
37. Jiang M, Liu C, Ding D, Tian H, Yu C. Comparative Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Studies. *Front Oncol*. 2022;12.

38. Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, Guyot P, Chen CI, Keeping S, et al. Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression  $\geq 50\%$ . *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:175883592211050.
39. Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al. Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2022;7(3):100465.
40. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software] [Internet]. McMaster University and Evidence Prime; 2023 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.gradepro.org>
41. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;134:127–40.
42. 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.
43. Liu L, Bai H, Wang C, Seery S, Wang Z, Duan J, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Thor Oncol*. 2021;16(7):1099–117.
44. 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;10(3):2766–75.
45. Peng T, Lin H, Tsai F, Wu T. Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2021;12(21):2873–85.
46. Meng LF, Huang JF, Luo PH, Huang SX, Wang HL. The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2022;40(4):810–7.
47. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015.
48. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1051.
49. Brueckl WM, Ficker JH, Zeitler G. Clinically relevant prognostic and predictive markers for immune-checkpoint-inhibitor (ICI) therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer*. 2020;20(1):1185.
50. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Pembrolizumab (Keytruda). pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation [Internet]. 2019 [citado 9 de

outubro de 2023]. Disponível em:  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC\\_FnRec\\_approvedbyChair\\_Post\\_NOREDACT\\_31May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10153PembroNSQ-NSCLC_FnRec_approvedbyChair_Post_NOREDACT_31May2019_final.pdf)

51. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Pembrolizumab (Keytruda). pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation [Internet]. 2019 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em:  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10176PembrolizumabSQ-NSCLC\\_fnRec\\_NOREDACT\\_ApprovedbyChair\\_Post\\_03Jan2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10176PembrolizumabSQ-NSCLC_fnRec_NOREDACT_ApprovedbyChair_Post_03Jan2020_final.pdf)

52. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. [Internet]. Appraisal Committee. 2018 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/chapter/5-Appraisal-committee-members-and-NICE-project-team>

53. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer [Internet]. Appraisal Committee . 2021 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683>

54. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer [Internet]. Appraisal Committee. 2022 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683/chapter/1-Recommendations>

55. Scottish Medicines Consortium - SMC. pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda® ) [Internet]. SMC No. (1239/17). 2017 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab\\_keytruda\\_final\\_june\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2142/pembrolizumab_keytruda_final_june_2017_for_website.pdf)

56. Scottish Medicines Consortium - SMC. pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion and 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [Internet]. SMC2187. 2019 [citado 9 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4717/pembrolizumab-keytruda-nsclc-final-august-2019-for-website.pdf>

## Anexo I

Estudos excluídos após a seleção para leitura completa e razões da exclusão

Autor (ano)	Nome do estudo	Razões da exclusão
Zhao et al. (2022)	Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Resectable Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review.	Estudo anterior a 2022
Majam et al. (2021)	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	Estudo anterior a 2022
Ando et al. (2021)	Comparative efficacy and safety of immunotherapeutic regimens with pd-1/pd-l1 inhibitors for previously untreated extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis	Estudo anterior a 2022
Peng et al. (2021)	Immune checkpoint inhibitors for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Liu et al. (2021)	Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy Combinations for Advanced NSCLC: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Estudo anterior a 2022
Wang et al. (2021)	Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: A network meta-analysis	Estudo anterior a 2022
Shi et al. (2021)	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	Estudo anterior a 2022
Herbst et al. (2021)	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	Estudo anterior a 2022
Wagner et al. (2020)	Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review.	Estudo anterior a 2022
Wang et al. (2020)	The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Liang et al. (2020)	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	Estudo anterior a 2022
Melosky et al. (2020)	Amplifying Outcomes: Checkpoint Inhibitor Combinations in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer.	Estudo anterior a 2022
Bozcuk et al. (2020)	Checkpoint inhibitors in advanced nonsmall-cell lung cancer; A Bayesian network meta-analysis	Estudo anterior a 2022
Liu et al. (2020)	Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Schulz et al. (2019)	Comparative Efficacy of Second- and Subsequent-line Treatments for Metastatic NSCLC: A Fractional Polynomials Network Meta-analysis of Cancer Immunotherapies.	Estudo anterior a 2022
Kim et al. (2019)	First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Dafni et al. (2019)	Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Connock et al. (2019)	Comparative survival benefit of currently licensed second or third line treatments for epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative advanced or metastatic	Estudo anterior a 2022

	non-small cell lung cancer: a systematic review and secondary analysis of trials.	
Chen et al. (2019)	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.	Estudo anterior a 2022
Frederickson et al. (2019)	Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Addeo et al. (2019)	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	Estudo anterior a 2022
Fu et al. (2019)	The Overall Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Antibody and Docetaxel in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer	Estudo anterior a 2022
You et al. (2018)	A network meta-analysis comparing the efficacy and safety of anti-PD-1 with anti-PD-L1 in non-small cell lung cancer	Estudo anterior a 2022
Armoiry et al. (2018)	Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Estudo anterior a 2022
Li et al. (2018)	Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis	Estudo anterior a 2022
Tan et al. (2018)	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.	Estudo anterior a 2022
Ellis et al. (2017)	Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review.	Estudo anterior a 2022
Kanabar et al. (2022)	Impact of PD1 and PDL1 immunotherapy on non-small cell lung cancer outcomes: a systematic review.	Inclui estudos observacionais
Meng et al. (2022)	The efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis	Apresenta resultados de inibidores de checkpoint imunológicos de forma agrupada, sem dados do pembrolizumabe em separado.
Li et al. (2022)	Comparison of the efficacy and safety in the treatment strategies between chemotherapy combined with antiangiogenic and with immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients with negative PD-L1 expression: A network meta-analysis	Resultados de população com PD-L1 < 1%
Jiang et al. (2022)	Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Desfechos inadequados
Shao et al. (2022)	A systematic review and network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer.	Não apresenta resultados do pembrolizumabe em monoterapia.
Guo et al. (2022)	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.	Estudo foi retirado por dúvidas no processo de revisão por pares.