



Brasília, DF | setembro de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Relatório Preliminar

Pembrolizumabe

em primeira linha de tratamento em indivíduos com câncer de cólon ou reto metastático

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Borges Araújo - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

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

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE.....	26
FIGURA 2. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO, BASEADA NA DEMANDA AFERIDA.....	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA O BRASIL E DA PROPOSTA DE PREÇO DA EMPRESA FABRICANTE DO MEDICAMENTO.....	14
QUADRO 3. CUSTO MENSAL E ANUAL DO TRATAMENTO, POR PACIENTE.....	14
QUADRO 4. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, <i>OUTCOMES</i> [DESFECOS] E <i>STUDY TYPES</i> [TIPOS DE ESTUDOS]).....	15
QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA PARA O ESTUDO KEYNOTE-177.....	20
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	22
QUADRO 7. VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO.....	28
QUADRO 8. TAXAS DE EVENTOS ADVERSOS UTILIZADOS NO MODELO.....	28
QUADRO 9. PARÂMETROS VARIADOS NAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	29
QUADRO 10. COMPOSIÇÃO DO CUSTO DO COMPARADOR, CONSIDERANDO COMPRAS PÚBLICAS.....	30
QUADRO 11. POPULAÇÃO COM CARCINOMA DE CÓLON OU RETO AVANÇADO EM USO DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA NO SUS NO PERÍODO DE 2017 A 2021.....	33
QUADRO 12. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	34
QUADRO 13. CENÁRIO ATUAL DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	35
QUADRO 14. CENÁRIOS ALTERNATIVOS 1 E 3, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	35
QUADRO 15. CENÁRIO ALTERNATIVO 2, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	35
QUADRO 16. PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	37
QUADRO 17. TECNOLOGIAS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNCER DE CÓLON OU RETO METASTÁTICO COM INSTABILIDADE DE MICROSSATÉLITES (MSI) E DEFICIÊNCIA DE ENZIMAS DE REPARO (dMMR) DO DNA, EM PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO.....	43
QUADRO 18. AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	44
QUADRO 19. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA PUBMED.....	61
QUADRO 20. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA EMBASE.....	62
QUADRO 21. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA COCHRANE LIBRARY.....	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NO ESTUDO KEYNOTE-177.....	16
TABELA 2. DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS REPORTADOS NA EVIDÊNCIA DISPONÍVEL PARA PEMBROLIZUMABE.....	18
TABELA 3. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS NO ESTUDO KEYNOTE-177.....	19
TABELA 4. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE.....	31
TABELA 5. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1.....	38

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 5

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO	10
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	10
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	10
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	12
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	12
5.2	PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA.....	14
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS.....	16
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS.....	19
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	20
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	21
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	22
9.1	MÉTODOS	23
9.2	RESULTADOS.....	30
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
10.1	MÉTODOS	33
10.2	RESULTADOS.....	38
11	ACEITABILIDADE	40
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	41
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	44
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
16	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	57
	APÊNDICE 2 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE	70
	APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	82
	APÊNDICE 4 – PARÂMETROS PARA EXTRAPOLAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA	86
	APÊNDICE 5 – CUSTOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	87
	APÊNDICE 6 – CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	88
	APÊNDICE 7 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA .	90
	APÊNDICE 8 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do pembrolizumabe para o tratamento de adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo, em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do pembrolizumabe para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública 7

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pembrolizumabe

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo

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

Introdução: O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal com indicação em bula para vários tipos de câncer, inclusive para o tratamento de primeira linha em adultos com câncer de cólon e reto metastático com instabilidade microssatélite (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. Atualmente, pembrolizumabe está incorporado no SUS para o tratamento de melanoma avançado não cirúrgico e metastático.

Pergunta de pesquisa: O medicamento pembrolizumabe é eficaz, seguro, custo-efetivo e viável economicamente como primeira linha de tratamento em adultos com câncer de cólon ou reto metastático com MSI ou dMMR comparado a qualquer opção usual na prática clínica?

Síntese das evidências científicas: Foi identificado um ECR (KEYNOTE-177) de pembrolizumabe para tratamento de adultos com câncer de cólon ou reto metastático com alta instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo em primeira linha de tratamento. Comparou-se pembrolizumabe com cuidado padrão (mFOLFOX6 ou FOLFIRI isolados ou combinados a bevacizumabe ou cetuximabe). Nessa comparação, o tratamento com pembrolizumabe não foi diferente de quimioterapia quando se avaliou a sobrevida global após 44,9 meses de seguimento (dados não maduros). Tratamento com pembrolizumabe foi superior (critério de superioridade atingido, $p=0,0002$) à quimioterapia em relação ao risco de progressão da doença (HR 0,59 – IC 95% 0,45-0,79). Além disso, a intervenção foi associada a 12% (IC 95% 1%-23%) a mais de resposta completa ou parcial. Tratamento com pembrolizumabe parece ser mais seguro e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde na comparação com o cuidado-padrão.

Avaliação econômica: Para o horizonte temporal de 30 anos (*lifetime*) e proposta de preço para pembrolizumabe (proposta da empresa fabricante do medicamento ao DGITS/SECTICS/MS), observou-se que o tratamento com pembrolizumabe foi associado a um maior benefício clínico e custo total de tratamento comparado à quimioterapia, apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$466.799 e R\$402.479, para QALY e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY e AV ganho com uso do pembrolizumabe em primeira linha de tratamento foram de respectivamente 1,03 e 1,20. As análises de sensibilidade determinísticas mostraram pouco impacto dos parâmetros incluídos, sendo o custo do pembrolizumabe a variável de maior influência na RCEI.

Análise de impacto orçamentário: Considerando um horizonte temporal de cinco anos, e utilização de demanda aferida combinada com demanda epidemiológica, a análise demonstrou que a incorporação do pembrolizumabe no SUS pode gerar um incremento variando de R\$ 178 milhões acumulado em 5 anos (difusão de pembrolizumabe variando de 50% a 100% e análise considerando custos totais da doença) a R\$ 889,6 milhões

acumulado em cinco anos (difusão de pembrolizumabe variando de 80% a 100% e análise considerando apenas custo das alternativas comparadas).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram selecionados quatro medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos diagnosticados com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, em primeira linha de tratamento. São eles: pucotenlimab, nivolumabe, ipilimumabe e atezolizumabe. Nenhum deles tem registro sanitário na Anvisa para a indicação ou recomendações pelas agências de ATS, e os ensaios clínicos estão em andamento com previsões de finalização entre 2024 e 2028.

Recomendações internacionais: Pembrolizumabe como uma opção para câncer colorretal metastático não tratado com alta instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR) em adultos, é recomendado pelo NICE, CADTH e SMC, com a possibilidade de interrupção após dois anos de tratamento.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que o pembrolizumabe pode ser preferível à quimioterapia quando considerada sobrevida livre de progressão e segurança, mas não quando considerada sobrevida global (ausência de diferença estatisticamente significativa). A análise de custo-efetividade/utilidade demonstrou que o pembrolizumabe não é custo-efetivo para QALY e AV ganho, se considerado o limiar de custo-efetividade adotado no SUS (um ou três vezes o valor de referência). A análise de impacto orçamentário, demonstrou que a incorporação do pembrolizumabe no SUS gera um incremento de custo, com um total acumulado de R\$ 178 a R\$ 889,6 milhões em cinco anos, a depender do market share e custos considerandos.

Recomendação preliminar do Comitê de Medicamentos: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite. Embora a eficácia, em termos de sobrevida livre de progressão, tenha demonstrado superioridade do pembrolizumabe quando comparado à quimioterapia, a razão de custo-efetividade incremental, em todos os cenários projetados, foi acima de até três vezes o valor de referência estabelecido como limiar de disposição a pagar pelo Ministério da Saúde, corroborado pelo elevado impacto orçamentário.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer colorretal (CCR) abrange tumores do intestino grosso, em sua maioria adenocarcinomas, e é um dos mais frequentes do sistema gastrointestinal (1). A prevalência mundial do CCR foi estimada em 10% em 2020 e a incidência vem aumentando ao longo dos anos, principalmente em países de baixa e média renda (2). No Brasil, o INCA estimou um risco de 19,64 casos novos a cada 100 mil homens e 19,03 para cada 100 mil mulheres para cada ano do triênio de 2020-2022 (3). Além disso, segundo dados do Observatório Global de Câncer (Globocan) observou-se uma incidência de pacientes com CCR no Brasil, de 55.259 novos casos em 2020 (24,7:100.000) (4). O alto impacto de mortalidade em consequência do CCR também é um fator preocupante, visto que ele é o segundo tipo de câncer com maior mortalidade e associado a 9,4% das mortes por câncer, atrás somente do câncer de pulmão (1).

A doença é tratável e frequentemente curável quando localizada no intestino (sem extensão para outros órgãos) por ocasião do diagnóstico. A recorrência após o tratamento cirúrgico é um relevante evento clínico no curso da doença, constituindo-se nestes casos, em geral, na causa primária de morte.

No câncer colorretal, a maioria das mortes são decorrentes da doença metastática (5), que ocorre quando as células do tumor primário proliferam em tecidos locais, regionais ou distantes, que podem ser linfonodos ou órgãos, através da disseminação linfática, sanguínea ou transcelômica (6). Cerca de 20% dos pacientes com CCR apresentam metástase já no diagnóstico, sendo a detecção precoce associada a maior sobrevida do paciente. Além disso, segundo um estudo epidemiológico sueco, com mais de 49 mil pacientes com CCR, a proporção de pacientes que apresenta metástase ao longo do curso da doença é de 30,5%, tendo 30% dos pacientes o sítio primário no colo e 31% no reto (7).

Tumores com deficiência de enzimas de reparo (dMMR) e alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) constituem um subconjunto genético de câncer colorretal que é encontrado em 15% de todos os pacientes com câncer colorretal, sendo 12% casos esporádicos e 3% casos hereditários (síndrome de Lynch) (8). Por outro lado, para câncer colorretal metastático a taxa de dMMR varia de 4 a 5% (9).

4.2 Tratamento recomendado

As opções de tratamento para os casos metastáticos com alta instabilidade de microssatélites incluem a terapia sistêmica e/ou ressecção cirúrgica (10). Pacientes com

câncer colorretal metastático recém-diagnosticado são tratados com terapias como FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) [5-FU], oxaliplatina e ácido folínico), CAPEOX (oxaliplatina e capecitabina) ou FOLFIRI (5-FU, irinotecano e ácido folínico), de forma isolada ou em combinação com terapias que bloqueiam o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou a sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (8).

A sobrevida do paciente com CCR varia de acordo com o estadiamento da doença, sendo menor em pacientes com metástases. No entanto o advento de terapias direcionadas, usadas em associação com drogas citotóxicas, melhorou a sobrevida global (SG) desses pacientes. Alguns exemplos de terapias direcionadas aprovadas nas últimas décadas são cetuximabe e panitumumabe, bloqueadores do EGRF, usados em pacientes com tumores RAS do tipo selvagem; bevacizumabe e ramucirumabe, anticorpos monoclonais direcionados ao receptor VEGF; regorafenibe, inibidor oral de multiquinase; entre outros (11).

O pembrolizumabe é uma imunoglobulina *kappa* IgG4 com um peso molecular aproximado de 149 kDa (12). É um agente antineoplásico, anticorpo monoclonal humanizado seletivo desenhado para bloquear a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O PD-1 é um *checkpoint* (receptor) imunológico que limita a atividade das células T (linfócitos) nos tecidos periféricos. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, o pembrolizumabe reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral (12).

Há, atualmente, na bula do medicamento, indicações para vários tipos de câncer, inclusive para o tratamento de primeira linha em pacientes com CCR metastático com instabilidade microssatélite (MSI) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA (12).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O Quadro 1 a seguir apresenta a ficha técnica do pembrolizumabe.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Apresentação	Solução injetável de 100mg de pembrolizumabe em embalagem com 1 frasco-ampola com 4mL de solução (25mg/mL)
Detentor do registro	Merck Sharp & Dohme Farmaceutica LTDA – CNPJ: 03.560.974/0001-18 Registro: 1017102090017 Processo: 25351.150453/2021-60
Fabricante	Fabricado por: MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Carlow) - Carlow, Irlanda Embalado por: Schering-Plough Labo NV - Heist-op-den-Berg, Bélgica Importado por: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP - CNPJ: 03.560.974/0001-18 – Brasil
Indicação aprovada na Anvisa	<u>Câncer Colorretal</u> : é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA.
Indicação proposta	Câncer de cólon ou reto metastático, em primeira linha de tratamento.
Posologia e Forma de Administração	Dose recomendada de pembrolizumabe para o tratamento de CCR MSI-H ou dMMR: 200mg a cada 3 semanas (infusão de 30 minutos) ou 400mg a cada 6 semanas (infusão de 30 minutos), até a progressão ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses.

Fonte: Bula do Pembrolizumabe (12).

Contraindicações: Pembrolizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos (12).

Advertências e Precauções:

Geral: Pembrolizumabe não deve ser utilizado sem o conhecimento médico, pois pode ser perigoso para a saúde.

Gravidez: Categoria D de risco na gravidez. Pembrolizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação: Não é conhecido se pembrolizumabe é secretado pelo leite humano, portanto a decisão de descontinuar a amamentação deve levar em conta o benefício da amamentação para a criança e do tratamento para a mulher.

Reações relacionadas a infusão intravenosa: falta de ar, coceira ou erupção cutânea, tontura e febre.

Advertências e precauções especiais de utilização: Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia bem validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo.

Reações adversas imunomediadas: Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam pembrolizumabe. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de pembrolizumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de pembrolizumabe. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Foram relatadas pneumonite imunomediada; colite, hepatite, nefrite e endocrinopatias imunomediadas.

Eventos adversos: Os efeitos colaterais relatados nos estudos clínicos do uso de Pembrolizumabe sozinho, estão apresentados a seguir (12):

- Muitos comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes): redução do número de glóbulos vermelhos; redução da atividade da glândula tireoide; apetite reduzido; dor de cabeça; falta de ar; tosse; diarreia; dor de estômago; náusea; vômitos; constipação; coceira; erupção cutânea (vermelhidão na pele); dor nos músculos e ossos; dor nas articulações; sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza incomum; inchaço; febre.
- Comuns (podem afetar entre 1% e 10% dos pacientes): infecção no pulmão; redução do número de plaquetas (hematomas ou hemorragias ocorrendo mais facilmente); redução do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos); reação relacionada à infusão do medicamento; atividade excessiva da glândula tireoide; fogacho; inflamação da tireoide; redução do sódio, potássio ou cálcio no sangue; problemas para dormir; tontura; inflamação dos nervos causando dormência; fraqueza; formigamento ou sensação de queimação nos braços e pernas; falta de energia; alterações no paladar; olhos secos; ritmo anormal do coração; pressão alta; inflamação dos pulmões; inflamação dos intestinos; boca seca; inflamação do fígado; erupção vermelha elevada, às vezes com bolhas; perda de cor em partes da pele; inflamação da pele; pele seca com coceira; perda de cabelo; problema de pele tipo acne; dor ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou pernas; dor nas articulações com inchaço; calafrios; doença tipo gripe; aumento dos níveis de enzimas do fígado no sangue; aumento de cálcio no sangue; teste de função renal anormal.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (13) Adicionalmente foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (14), no dia 25 de maio de 2023. A seguir, são apresentados o menor preço de compras públicas (entre novembro 2021 e maio de 2023) e o valor fornecido na tabela CMED publicada em 19 de maio de 2023 (**Quadro 2**).

Para a avaliação econômica e análise de impacto orçamentário foi considerada a proposta de preço submetida ao DGITS/SECTICS/MS pela empresa fabricante do medicamento.

Quadro 2. Apresentação do preço da tecnologia para o Brasil e da proposta de preço da empresa fabricante do medicamento.

Medicamento	Apresentação	Preço proposto pela empresa	Menor preço compras públicas (unitário)*	CMED - PMVG 18%**
Pembrolizumabe	Solução injetável 25mg/mL – frasco 4mL (100mg/4mL)	R\$ 8.021,43 (com impostos).	R\$ 12.911,03 (BR0440269)	R\$ 15.331,48 (527322050019417)

*Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde (filtros: 25 nov. 2021 a 25 mai. 2023, SIASG, compras administrativas); ** Extraído da CMED, no dia 30/05/2023.

O custo mensal e anual do uso do pembrolizumabe foi calculado, considerando a posologia em bula e o preço proposto pelo fabricante **Quadro 3**.

Quadro 3. Custo mensal e anual do tratamento, por paciente.

Medicamento	Pembrolizumabe solução injetável 25mg/mL – frasco 4mL (preço compras públicas)	Pembrolizumabe solução injetável 25mg/mL – frasco 4mL (preço proposto pelo fabricante)
Posologia	200mg a cada 3 semanas ou 400mg a cada 6 semanas, até a progressão ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses.	
Custo mensal com base em compras públicas	R\$ 34.429,41*	R\$ 22.406,00
Custo anual com base em compras públicas	R\$ 438.975,02 (17 doses x R\$ 12.911,03 x 2 frascos)	R\$ 272.728,62

*Custo ponderado, considerando tratamento a cada 3 semanas.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “Pembrolizumabe é eficaz e seguro no tratamento de primeira linha em adultos com câncer de cólon ou reto metastático comparado às opções usuais na prática clínica?” elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no

Quadro 4. Mais detalhes são apresentados no Apêndice 1.

Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study types* [tipos de estudos]).

P	Adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, em primeira linha de tratamento
I	Pembrolizumabe
C	Qualquer opção usual na prática clínica, a saber: esquemas antineoplásicos a base de fluorouracila (5-FU), ácido folínico, capecitabina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, cetuximabe, encorafenibe, panitumumabe, entrectinibe, trastuzumabe, ramucirumabe, aflibercepte, larotrectinibe, nivolumabe, ipilimumabe, regorafenibe, lapatinibe, pertuzumabe e trifluridina/tipiracila.
O	<u>Primários (críticos)</u> : sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos grau ≥ 3 <u>Secundários (importantes)</u> : taxa de resposta objetiva (resposta completa ou parcial pelos critérios RECIST); duração da resposta; qualidade de vida; eventos adversos de qualquer grau
S	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) e ensaios clínicos randomizados fase 2 ou 3

Fonte: elaboração própria.

Identificou-se um ensaio clínico controlado randomizado (ECR) no qual se incluiu a população citada na pergunta PICO. No ECR (KEYNOTE-177) foram comparados o tratamento com pembrolizumabe e uma seleção de estratégias antineoplásicas, a saber, mFOLFOX6; mFOLFOX6 em associação à bevacizumabe ou cetuximabe; FOLFIRI e FOLFIRI em associação à bevacizumabe ou cetuximabe.

Uma vez que estes tratamentos não abrangem a totalidade de opções da prática clínica, optou-se por conduzir uma meta-análise em rede. Em resumo, foi identificado que o tratamento com pembrolizumabe foi associado a uma maior sobrevida global na comparação com QT e QT+PLA, mas não na comparação com TAS2+BEV, QT+PANI, QT+BEV, QT+CET, QT+AFLI e PLA. O tratamento com pembrolizumabe foi também associado a uma maior sobrevida de livre de progressão na comparação com QT+BEV, QT+CET, QT+AFLI, QT, QT+PLA e QT+PANI, mas não na comparação com TAS2+BEV; finalmente, pembrolizumabe foi mais seguro que a maioria dos comparadores (i.e., QT+BEV, QT+CET, QT+AFLI e QT+PANI), exceto QT e QT+PLA, com o qual apresentou similaridade. Entretanto, a maioria dos estudos recuperados para a meta-análise não

delimitaram a população para adultos com câncer de cólon ou reto com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. Desta forma, estas análises são apresentadas em detalhes em Apêndice 2 como forma de complementar os achados do estudo KEYNOTE-177, destacando-se que a interpretação deve ser feita com cautela, tendo em vista à possibilidade de intransitividade e evidência indireta.

Tabela 1. Caracterização dos participantes incluídos no estudo KEYNOTE-177.

	Pembrolizumabe	Quimioterapia ^a
Participantes (N)	153	154
Homens, n (%)	71 (46)	82 (53)
Idade mediana (faixa)	63 (24-93)	62 (26-90)
Performance ECOG 0, n (%)	75 (49)	84 (55)
Terapia adjuvante prévia, n (%)	33 (22)	37 (24)
Terapia neoadjuvante ou cirurgia prévia, n (%)	5 (3)	8 (5)
KRAS ou NRAS mutante, n (%)	33 (22)	41 (27)

Legenda: a – O grupo comparador foi composto por 154 participantes tratados com mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumabe (BEV) ou cetuximabe (CET) ou FOLFIRI+BEV ou CET. **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **KRAS:** Kirsten rat sarcoma vírus; **N:** número; **NRAS:** neural rat sarcoma vírus.

6.2 Efeitos desejáveis

No ECR (KEYNOTE-177) compararam-se tratamentos com pembrolizumabe e quimioterapia para a população estudada neste relatório e para os desfechos primários e secundários selecionados para avaliação (9,15,16). A população avaliada foi de adultos de ambos os sexos diagnosticados com câncer colorretal estágio IV com a presença de **alta** instabilidade de microssatélites e deficiência de enzimas de reparo, com ECOG ≤ 1 . Os participantes poderiam ter recebido tratamento adjuvante prévio. Os participantes foram randomizados para receber pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas) (n=153) ou quimioterapia a escolha dos investigadores (n=154) (mFOLFOX6; mFOLFOX6 em associação à bevacizumabe ou cetuximabe; FOLFIRI; FOLFIRI em associação à bevacizumabe ou cetuximabe).

O tempo de acompanhamento mediano do estudo controlado randomizado foi de 33 meses (amplitude de 24,0 a 48,3 meses). O tempo mediano de acompanhamento do estudo de extensão foi de 44,5 meses.

Na população por intenção de tratar (n=296), tratamentos com pembrolizumabe foram superiores à quimioterapia em relação ao desfecho primário sobrevida livre de progressão (HR 0,60 IC 95% 0,45 a 0,80; p=0,0002), atingindo o critério pré-estabelecido de superioridade (p=0,0117). Em relação ao efeito absoluto houve uma diferença de 8,3 meses nas medianas da sobrevida livre de progressão entre os tratamentos comparados,

em um período de acompanhamento de aproximadamente 33 meses. Ao final de 44,5 meses manteve-se a maior eficácia dos tratamentos com pembrolizumabe (HR 0,59, IC 95% 0,45–0,79).

Ao final do tempo de acompanhamento os dados de sobrevida global ainda não estavam maduros. Assim, em análise após mediana de tempo de 44,5 meses observou-se um platô na curva de sobrevida global para o grupo que recebeu pembrolizumabe. Neste momento, a mediana para a sobrevida global não havia sido atingida neste grupo (NR; IC 95% 49,2–NR) e foi de 36,7 meses (27,6–NR) no grupo quimioterapia, sem diferença entre os tratamentos (HR 0,74; IC 95% 0,53–1,03; $p=0,036$)

Em relação à atividade antitumoral, o número de participantes avaliados em cada grupo foi bastante reduzido. Foram observadas taxas de respostas objetivas globais (respostas parciais ou completas segundo RECIST 1.1) em 43,8% e 33,1% dos participantes nos grupos que receberam pembrolizumabe ou quimioterapia, respectivamente. Os autores não apresentaram testes de comparação entre essas proporções, mas o número de respostas completas foi numericamente maior no grupo que recebeu pembrolizumabe.

A duração do efeito de tratamentos com pembrolizumabe foi longa, com 82,6% dos pacientes mantendo resposta após 2 anos. Nesse cenário observa-se que eventos adversos graves (\geq grau 3) relacionados ao tratamento ocorrem com menor frequência no grupo tratado com pembrolizumabe, mas eventos imunomediados potencialmente graves foram mais frequentes no grupo tratado com esse medicamento.

Para a avaliação exploratória da qualidade de vida foram utilizados três instrumentos validados: 1. EuroQoL 5 dimensões com 3 níveis (EQ-5D-3L1) (por meio do qual se avaliam mobilidade, autocuidado, atividades diárias, dor/desconforto e ansiedade/depressão de forma descritiva e desfechos em saúde por escala visual analógica); 2. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) (avaliam-se os funcionamentos físico, social e no desenvolvimento de papéis, as funções cognitiva e emocional, além dos sintomas fadiga, dor náusea e a saúde global) e 3. Específico para câncer colorretal, The EORTC Quality of Life Questionnaire Colorectal 29 (EORTC QLQ-CR29).

No grupo que utilizou pembrolizumabe identificou-se, entre a linha de base e a 18ª semana de acompanhamento, uma manutenção da qualidade de vida avaliada pelo instrumento EORTC QLQ-C30 e melhora na qualidade de vida pelo instrumento EQ-5D-

¹ A escala visual analógica do instrumento varia de 0, para pior saúde a 100, para melhor estado de saúde possível.

3L (na escala visual analógica, com discreta melhora e nos domínios descritivos). No grupo quimioterapia a qualidade de vida piorou pela avaliação com o instrumento EORTC QLQ-C30 (com diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo pembrolizumabe – $p=0,0002$) e pela avaliação pelo instrumento EQ-5D-3L pela escala visual analógica (desfechos em saúde – utilidades). A avaliação dos domínios descritivos pelo instrumento EQ-5D-3L revelou discreta piora, mas sem diferença estatística significativa.

Tabela 2. Desfechos primários e secundários reportados na evidência disponível para pembrolizumabe.

<i>Desfecho</i>	Pembrolizumabe (IC 95%)	mFOLFOX6 ou FOLFIRI (sozinho ou combinado a BEV ou CET) (IC 95%)	Estimativa comparativa (IC 95%)
<i>Primários</i>			
<i>Sobrevida global (ITT), mediana^a</i>	Não alcançada (49,2 a não alcançado) (n = 153)	36,7 (27,6 a não alcançado) meses (n = 54)	HR 0,74 (0,53 a 1,03)
<i>Sobrevida livre de progressão (ITT), mediana^a</i>	16,5 (5,4 a 38,1) meses (n = 153)	8,2 (6,1 a 10,2) meses (n = 154)	HR 0,59 (0,45 a 0,79)
<i>Sobrevida livre de progressão 2 (ITT), mediana</i>	54,0 (44,4 a não alcançado) meses (n = 153)	24,9 (16,6 a 32,6) meses (n = 154)	HR 0,61 (0,44 a 0,83)
<i>Secundários</i>			
<i>Resposta geral - resposta completa ou parcial (ITT)^a</i>	45,1% (37,1% a 53,3%) (n = 153)	33,1% (25,8% a 41,1%) (n = 154)	Diferença percentual: 12% (1% a 22,6%)
<i>Duração da resposta, mediana (ITT)^b</i>	Não alcançada (faixa 2,3 a 41,4) meses (n = 153)	10,6 (faixa 2,8 a 37,5) meses (n = 154)	NR
<i>Qualidade de vida relacionada à saúde^c</i>			
<i>Mudança desde o baseline no escore EORTC QLQ-C30 GHS/QOL</i>	3,33 (-0,05 a 6,72) (n = 151)	-5,63 (-9,32 a -1,94) (n = 141)	8,96 (4,24 a 13,69), valor p = 0,0002
<i>Mudança desde o baseline no escore EQ-5D-3L VAS</i>	4,50 (1,16 a 7,83) (n = 151)	-2,88 (-6,46 a 0,69) (n = 141)	7,38 (2,82 a 11,93), valor p = 0,0016
<i>Mudança desde o baseline no escore EQ-5D-3L health utility</i>	0,04 (0,00 a 0,08) (n = 151)	-0,01 (-0,05 a 0,02) (n = 141)	0,05 (0,00 a 0,10), valor p = 0,031

Legenda: **a** - Período de até 59 meses; **b** – Período de até 48 meses; **c** – Período de até 37,8 meses; **BEV**: bevacizumabe; **CET**: cetuximabe; **HR**: hazard ratio; **IC**: intervalo de confiança; **IQ**: intervalo interquartil; **ITT**: intenção de tratar; **n** = número de participantes avaliados; **NR**: não reportado.

6.3 Efeitos indesejáveis

Pelo menos um evento adverso grau ≥ 3

As diferenças de risco para a incidência de eventos adversos de qualquer grau e grau 3 ou maior são apresentadas na Tabela 2. Para eventos adversos de grau 3 ou maior identificou-se um maior risco relativo associado ao tratamento com quimioterapia, destacando-se a hemotoxicidade.

Tabela 3. Eventos adversos reportados no estudo KEYNOTE-177.

Desfecho	Pembrolizumabe (IC 95%)	mFOLFOX6 ou FOLFIRI (sozinho ou combinado a BEV ou CET) (IC 95%)	Estimativa comparativa (IC 95%)
Primários			
Pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 (PP)	86 de 153 (56%)	111 de 143 (78%)	RR 0,72 (0,61 a 0,85) ^c
Secundários			
Pacientes com eventos adversos de qualquer grau (PP) ^{a,b}	149 de 153 (97,4%)	142 de 143 (99,3%)	RR 0,98 (0,95 a 1,01) ^c

Legenda: **a** - Período de até 59 meses; **b** – Período de até 48 meses; **c** – Não reportado; calculado pelos autores do PTC. **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **IC:** intervalo de confiança; **RR:** risco relativo; **PP:** por protocolo.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Ainda que a evidência seja composta por um ECR, a avaliação da certeza da evidência deve ser conduzida, uma vez que são considerados outros critérios de qualidade além do risco de viés. A avaliação do risco de viés do KEYNOTE-177 é apresentada no apêndice 3.

Para sobrevida global foi identificada qualidade MODERADA, para sobrevida livre de progressão qualidade ALTA e para eventos adversos graves, qualidade BAIXA. Os motivos para rebaixamento da certeza, quando pertinente, são apresentados em legenda.

Quadro 5. Avaliação da certeza da evidência para o estudo KEYNOTE-177.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Avaliação da certeza geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com quimioterapia	Com pembrolizumabe		Risco com quimioterapia	Diferença de risco com pembrolizumabe	
Sobrevida global (seguimento: mediana 33 meses)												
307 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	154 participantes	153 participantes	HR 0.74 (0,53 para 1,03) [morte]	-	552 por 1.000	92 mais por 1.000 (de 10 menos para 178 mais)
Sobrevida livre de progressão (seguimento: mediana 33 meses)												
307 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	154 participantes	153 participantes	HR 0.59 (0,45 para 0,79) [progressão]	-	483 por 1.000	168 mais por 1.000 (de 80 mais para 238 mais)
Eventos adversos graves (seguimento: mediana 33 meses)												
296 (1 ECR)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	111/143 (77.6%)	86/153 (56.2%)	RR 0.72 (0,61 para 0,85)	776 por 1.000		217 menos por 1.000 (de 303 menos para 116 menos)

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explicações: a. Imprecisão estatística e clínica (HR 0,74 - IC 95% 0,53 a 1,03), considerando limiar de 0,65 proposto pela ESMO; b. Alto risco de viés devido à ausência de cegamento para desfecho subjetivo (Apêndice 3). c. Imprecisão estatística RR 0,72 (0,61 a 0,85) por cruzar o limiar de 0,75.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em adultos com câncer colorretal metastático e alta instabilidade de microssatélite, o tratamento com pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas) por até 33 meses foi superior ² em relação às terapias antineoplásicas com 5-fluorouracil (FOLFOX6 ou FOLFIRI) diminuindo o risco de progressão da doença em média de 43%, com diferença de valores absolutos de sobrevida livre de progressão de 8,3 meses (16,5 vs. 8,2). Nesse contexto, em relação à sobrevida global não se identificaram diferenças entre os dois tratamentos comparados em 33 meses em estudo controlado e depois em até 45 meses de acompanhamento em estudo aberto (mediana de sobrevida global não atingida para o grupo pembrolizumabe). Outro aspecto importante foi o *crossover* para o grupo pembrolizumabe que atingiu 59%, certamente influenciando no resultado. O tratamento com pembrolizumabe aumentou em 12% as taxas de respostas completas ou parciais. Além disso, o tratamento com pembrolizumabe parece ser mais seguro e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde na comparação com o cuidado padrão.

Sendo assim, os achados da revisão sistemática sugerem que pembrolizumabe pode ser uma alternativa para pacientes com câncer de cólon ou reto metastático em tratamento de primeira linha para a fase metastática da doença com MSI e dMMR, quando comparada à quimioterapia. No entanto, a baixa qualidade da evidência para eventos adversos graves deve ser considerada com cautela.

² Critério de superioridade atingido (HR, 0,60; IC 95% 0,45 a 0,80; P=0,0002)

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de pembrolizumabe comparado à quimioterapia, para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de cólon ou reto metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) e deficiência nas enzimas de reparo (dMMR). Para a análise foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (17). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (18) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no Quadro 6.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com câncer de cólon ou reto metastático com MSI e dMMR, em primeira linha de tratamento
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Pembrolizumabe
Comparador	Quimioterapia sistêmica
Horizonte temporal	30 anos (360 ciclos com duração de um mês)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi composta por adultos (≥ 18 anos), diagnosticado com câncer e cólon ou reto em fase metastática, com alta instabilidade de microssatélites e deficiência nas enzimas de reparo. A média de idade inicial foi de 63 anos, sendo essa, a média de idade dos pacientes do estudo clínico KEYNOTE-177, já apresentado (9,16).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparador

No estudo KEYNOTE-177 utilizou-se com comparador do pembrolizumabe a quimioterapia sistêmica escolhida pelos investigadores³ nos centros regionais que participaram do estudo. Foram utilizados mFOLFOX6 ou FOLFIRI em associação ou não com bevacizumabe ou cetuximabe.

Desta forma, o comparador escolhido para esta análise de custo-efetividade foi a quimioterapia sistêmica supracitada, uma vez que o estudo não reporta resultados desagregados por comparador.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

³ mFOLFOX-6 (oxaliplatina 85mg/m² no dia um, ácido folínico 400mg/m² no dia um e fluoruracila 400mg/m² em bolus no dia um, seguida por infusão contínua de 1200mg/m² por dia por dois dias) ou FOLFIRI (irinotecano, 180mg/m² no dia um, ácido folínico 400mg/m² no dia um e fluoruracila 400mg/m² em bolus no dia um, seguida por infusão contínua de 1200mg/m² por dia por dois dias) a cada duas semanas, associados ou não a bevacizumabe 5mg/kg no dia um a cada duas semanas ou cetuximabe 400mg/m² na semana um, seguido de 250mg/m² semanalmente.

Devido à cronicidade do câncer de cólon e reto e baseando-se nos dados extraídos da curva do Kaplan-Meier do estudo KEYNOTE-177 (9,16), foram geradas curvas de extrapolação, considerando um horizonte temporal de 30 anos (360 ciclos mensais), o que seria o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira), visto que compreende a expectativa de vida da população brasileira, que de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), era de 76,6 anos (19).

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS) (17).

Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AV) foram considerados os desfechos primários dessa análise.

Mensuração e valoração de custos

Incluíram-se apenas custos médicos diretos. Considerou-se para a composição do custo os componentes hospitalares e ambulatorial, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto (20).

Os custos foram extraídos do SIGTAP, exceto o custo do pembrolizumabe que foi obtido do Banco de Preços em Saúde em maio de 2023, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula.

Adicionalmente, foi considerado no modelo o exame para diagnóstico da MSI e MMR (Imunohistoquímica de neoplasias malignas (por marcador) – 02.03.02.004-9). Os estudos reportam que dMMR e MSI ocorre em torno de 4% de todos os carcinomas colorretais metastáticos (9,16,21). Sendo assim, os autores deste relatório consideraram a taxa de positividade de 4%, sendo o custo do teste dividido pela positividade, a fim de considerar a triagem de todos os pacientes com carcinoma colorretal metastático.

Os custos relacionados aos eventos adversos foram imputados considerando as taxas dos eventos adversos de grau ≥ 3 , multiplicada pelo custo de R\$ 45,93 (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico). Além disso, para eventos adversos que podem necessitar de cuidados adicionais (como anemia, neutropenia e neuropatia periférica), outros custos foram imputados, conforme taxa do evento adverso específico para o tratamento correspondente (Apêndice 4). Além disso, para os pacientes após segunda progressão, foi imputado o custo do procedimento

“tratamento clínico de paciente oncológico (03.04.10.002-1)”, considerando a necessidade de hospitalização devido à gravidade do quadro.

Os custos relativos aos tratamentos com pembrolizumabe e quimioterapia foram imputados até a progressão da doença. Para o cálculo do custo do pembrolizumabe, considerando a dose 200 mg a cada três semanas, o custo de uma dose foi multiplicado por 1,333, para ajuste do custo, conforme a posologia.

Os custos públicos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 5. Entretanto, reitera-se que para pembrolizumabe foi considerado preço segundo proposta apresentada pela empresa fabricante da tecnologia ao DGITS/SECTICS/MS.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em maio de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

Racional e descrição do modelo

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU).

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na Figura 1, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, progressão após primeira linha de tratamento, progressão após segunda linha de tratamento e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) 1 e 2 foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo KEYNOTE-177 através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

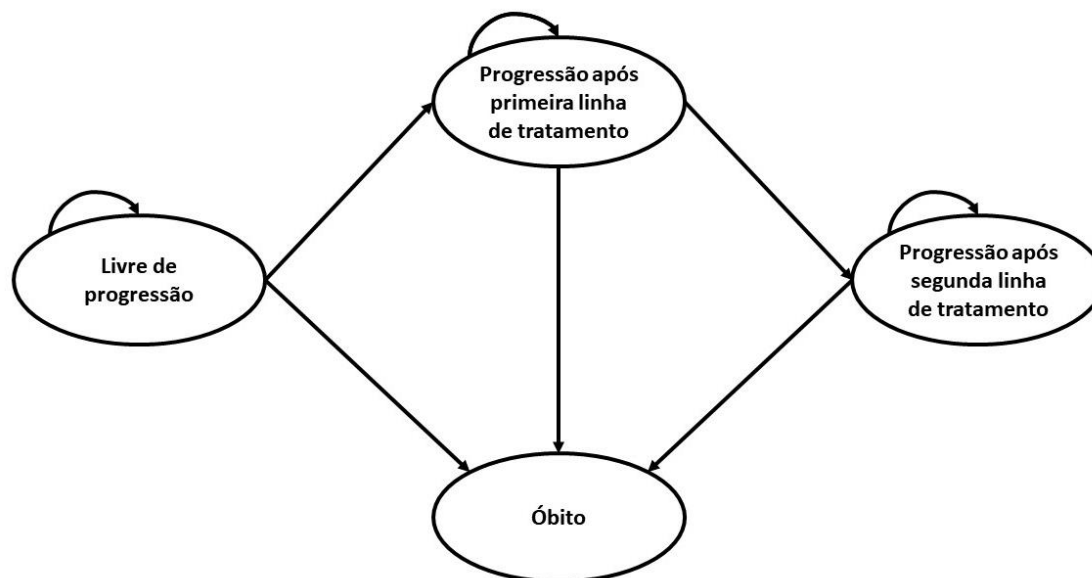


Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
Fonte: elaboração própria.

A SG para os pacientes em uso de pembrolizumabe não foi atingida e a escolha da PartSA permitiu que os dados do período de acompanhamento do estudo fossem extrapolados, utilizando cálculos paramétricos por meio dos quais é possível projetar a tendência das curvas de sobrevida para horizontes temporais mais longos (22).

Como o estudo KEYNOTE-177 (9) não apresenta dados maduros para SG do grupo de pembrolizumabe, primeiramente os dados foram extraídos das curvas de Kaplan-Meier fornecidos no estudo, por meio do *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos da curva de Kaplan Meyer, utilizando o *software RStudio* e R 3.3.0 (Apêndice 4). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, lognormal e loglogística, para cada população e tecnologia avaliada e aplicadas ao respectivo estado de saúde. Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva. O modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado o modelo de melhor ajuste.

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por 1-SG, enquanto a proporção de pacientes do estado 'progressão após primeira linha de tratamento' é calculada subtraindo a primeira SLP da segunda (SLP2-SLP1) e do estado 'progressão após segunda linha de tratamento' subtrai-se SLP da SG. Por fim, o estado

'livre de progressão' irá receber os dados da SLP, que já está no formato próprio para uso.

É importante ressaltar que uma das premissas da PartSA, é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Foram considerados quatro estados de saúde, no entanto, para a progressão do tratamento posterior ao analisado, foram considerados dados do estudo KEYNOTE-177, que não reportou especificamente a terapia utilizada;
- O estudo KEYNOTE-177 permitiu que, para o grupo da quimioterapia, após a progressão da doença, o paciente poderia receber pembrolizumabe. Sendo assim, para a SLP2 é importante ponderar que pembrolizumabe pode ter sido o tratamento de segunda linha;
- O estudo KEYNOTE-177, relata que o tratamento foi continuado até a progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis, doença ou decisão do médico ou do paciente de descontinuar, ou ainda, após 35 ciclos de pembrolizumabe. Para quimioterapia, não houve limitação de ciclos. Sendo assim, para condução desta análise, todos os tratamentos foram considerados até a progressão da doença ou óbito;
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico, foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 .

Definição de utilidades e desutilidades

Para a definição das utilidades e desutilidades considerandou-se:

1. A falta de dados de utilidade para brasileiros com câncer colorretal metastático;
2. A falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos) e;
3. E que a utilidade média reportada para população brasileira com idade entre 60 e 64, de 0,761 (23), é menor do que a utilidade identificada nos pacientes em uso de pembrolizumabe (0,84) e quimioterapia (0,77) no estudo de KEYNOTE-177 (15).

Dessa forma, o valor de utilidade de 0,68 reportado na revisão sistemática com meta-análise conduzida por Djalalov e colaboradores (24) para pacientes com câncer de colorretal em estágio IV (metastático) foi ajustado, baseando-se na mudança desde o baseline no escore EQ-5D-3L *health utility*, no estudo KEYNOTE-177 e utilizado na análise de custo-utilidade (comentado na seção de evidências clínicas).

Para a segunda linha de tratamento e para o estado de saúde após segunda progressão, considerando a alternativa de melhores cuidados de suporte, foram imputados os valores de utilidade utilizados por Chongqing et al, 2021 (21) em uma análise de custo-efetividade para esta população específica. Os valores utilizados estão especificados no Quadro 7.

Quadro 7. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Pembrolizumabe em pacientes com câncer colorretal metastático	0,741	Beta	Djalalov, 2014 (24); Andre, 2021 (15)
Quimioterapia em pacientes com câncer colorretal metastático	0,698	Beta	Djalalov, 2014 (24); Andre, 2021 (15)
Terapia ativa em segunda linha de tratamento	0,650	Beta	Chongqing, 2021 (21)
Melhores cuidados de suporte	0,350	Beta	Chongqing, 2021 (21)

Fonte: elaboração própria.

As taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 , utilizadas para composição do custo, foram extraídos do estudo KEYNOTE-177 (9,16) e estão dispostos no Quadro 8, a seguir.

Quadro 8. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.

Evento adverso	Pembrolizumabe	Quimioterapia	Referência
Algum evento adverso de grau ≥ 3	56%	78%	André 2020 (16)
Diarreia	2%	10%	Diaz 2022 (9)
Fadiga	2%	9%	Diaz 2022 (9)
Prurido	-	1%	Diaz 2022 (9)
Aumento da aspartato aminotransferase	1%	1%	Diaz 2022 (9)
Náusea	-	2%	Diaz 2022 (9)
Diminuição do apetite	-	2%	Diaz 2022 (9)
Astenia	-	3%	Diaz 2022 (9)
Anemia	1%	5%	Diaz 2022 (9)
Estomatite	-	4%	Diaz 2022 (9)
Vômito	-	3%	Diaz 2022 (9)
Inflamação da mucosa	-	1%	Diaz 2022 (9)
Neuropatia periférica	-	1%	Diaz 2022 (9)
Neutropenia	-	3%	Diaz 2022 (9)
Síndrome palmo-plantar	-	1%	Diaz 2022 (9)
Colite	3%	-	Diaz 2022 (9)
Insuficiência adrenal	1%	-	Diaz 2022 (9)

Evento adverso	Pembrolizumabe	Quimioterapia	Referência
Hepatite	3%	-	Díaz 2022 (9)
Reações cutâneas graves	1%	1%	Díaz 2022 (9)
Reações da infusão	-	1%	Díaz 2022 (9)

Fonte: elaboração própria.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho e R\$ 35.000,00 por AV ganho) (25), sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos; quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida, conforme Quadro 9.

Quadro 9. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Pembrolizumabe mensal ¹	R\$ 22.406	-	-
Taxa de pacientes com dMMR/MSI	0,04	0,032	0,05
Correção tripartite	1	-	2,8
Taxa de eventos adversos pembrolizumabe	0,56	0,45	0,67
Taxa de eventos adversos quimioterapia	0,78	0,62	0,94
Custo da quimioterapia ¹	R\$ 2.260,96	R\$ 1.808,77	R\$ 2.713,16
Custo após primeira progressão	R\$ 2.224	R\$ 1.779,20	R\$ 2.668,80
Custo após segunda progressão	R\$ 450,09	R\$ 360,07	R\$ 540,11
Acompanhamento durante tratamento	R\$ 110,69	R\$ 88,55	R\$ 132,82
Utilidade pembrolizumabe em pacientes com CCRm	0,741	0,593	0,761*
Utilidade quimioterapia em pacientes com CCRm	0,698	0,558	0,761*
Utilidade terapia utilizada em 2ª linha	0,65	0,52	0,761*
Utilidade melhores cuidados de suporte	0,35	0,28	0,42

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹Custo do medicamento e eventos adversos relacionado. *limitado ao valor de utilidade atribuído a população brasileira com idade entre 60-64 anos. **Legenda:** CCRm: carcinoma colorretal metastático; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI: instabilidade de microssatélites. QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

Foi utilizado um fator de correção para ajustar os valores extraídos da Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses/Próteses e materiais Especiais do SUS (65). Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (26,27), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

Adicionalmente, uma análise de cenário foi realizada considerando menor custo de compras públicas (BPS/SIASG) para o comparador, uma vez que segundo relato de especialistas, bevacizumabe e cetuximabe vem sendo utilizado considerando a autonomia de CACONS/UNACONS. Desta forma, as proporções de uso do estudo KEYNOTE-177 foram utilizadas para composição da proporção de uso de cada opção utilizada no estudo, conforme apresentado no Quadro 10.

Quadro 10. Composição do custo do comparador, considerando compras públicas.

Quimioterapia	Proporção	Custo sem aproveitamento de doses	Custo com aproveitamento de doses
mFOLFOX6	7,7%	R\$ 35,79	R\$ 31,71
mFOLFOX6 + bevacizumabe	44,8%	R\$ 5.013,64	R\$ 4.389,22
mFOLFOX6 + cetuximabe	3,5%	R\$ 388,38	R\$ 366,05
FOLFIRI	11,1%	R\$ 51,28	R\$ 46,53
FOLFIRI + bevacizumabe	25,2%	R\$ 2.819,48	R\$ 2.470,80
FOLFIRI + cetuximabe	7,7%	R\$ 854,21	R\$ 805,89
Total		R\$ 9.162,77	R\$ 8.110,20

Fonte: elaboração própria com base na proporção de cada opção relatada no estudo KEYNOTE-177 e com base em preços identificados na BPS/SIASG em consulta realizada em 18 de setembro de 2023.

9.2 Resultados

O teste AIC/BIC indicou uma maior robustez pela utilização da distribuição exponencial para a extrapolação das curvas não paramétricas de todas as sobrevidas. Para SG, o teste AIC/BIC corrobora a inspeção visual, sendo também a derivação que mais se aproxima do zero (Apêndice 6).

Para SLP1 o cenário de extrapolação das curvas foi bastante parecido a SG para o grupo do pembrolizumabe, no entanto, para o grupo da quimioterapia, não é possível identificar por inspeção visual qual curva mais se aproxima da curva do Kaplan-Meier, visto que estão praticamente sobrepostas. No entanto, o teste AIC/BIC demonstrou que a curva utilizando estatística paramétrica exponencial apresenta a menor área sob a curva, e conseqüentemente, maior robustez (Apêndice 6).

Finalmente, para sobrevida livre de progressão, para o tratamento de segunda linha, um cenário similar a SLP do tratamento de primeira linha foi identificado (Apêndice 6). Novamente, o teste AIC/BIC demonstrou menores valores para a extrapolação

utilizando estatística paramétrica exponencial, e consequentemente, aponta maior robustez para a derivação utilizada na curva exponencial.

No horizonte temporal de 30 anos o tratamento com pembrolizumabe foi associado a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à quimioterapia. As razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram de R\$466.799 e R\$402.478, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente. Os valores incrementais de QALY ganho e AV ganho com uso do pembrolizumabe foram de respectivamente 1,03 e 1,20, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Quimioterapia	90.047		2,27		3,87			
Pembrolizumabe	572.736	482.677	3,31	1,03	5,07	1,20	466.799	402.478

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Observou-se uma concordância entre os resultados da análise probabilísticas com os do cenário base, visto os resultados das simulações estão em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que o pembrolizumabe apresenta benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos. No entanto, embora existam limitações para as análises de sensibilidades probabilísticas em PartSA, visto que as transições entre os estados de saúde não são alteradas na análise, nota-se acentuada dispersão, e consequente incerteza. Desta forma, é importante ponderar a validade desta análise de sensibilidade, visto que somente os custos e os valores de utilidade variam simultaneamente e estão influenciando os resultados apresentados no Apêndice 7.

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, o tratamento com pembrolizumabe não é custo-efetivo independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para ambos os desfechos, QALY ou AV ganho (Apêndice 7).

Na análise de sensibilidade univariada determinística, os parâmetros: custo de aquisição do pembrolizumabe, para ambos os desfechos, e a utilidade para o grupo de pacientes com câncer colorretal metastático em uso de pembrolizumabe, para o desfecho QALY, foram associados a maiores alterações na RCEI (Apêndice 7).

Para a análise de cenário com preços públicos para o comparador e sem considerar aproveitamento de dose, observou-se RCEI de R\$377.142 e R\$325.175, para QALY ganho e AV ganho, respectivamente; ao considerar aproveitamento de dose,

observou-se RCEI de R\$ 390.742 por QALY ganho e R\$ 336.902 por AV ganho, conforme resultados apresentados no Apêndice 7.

Relatório preliminar

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do pembrolizumabe, em comparação ao tratamento com quimioterapia sistêmica, em pacientes com câncer de cólon ou reto metastático, em primeira linha de tratamento, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (28).

10.1 Métodos

População

A população considerada foi a de pacientes diagnosticados com câncer de cólon ou reto em estágio metastático, sem uso de terapia prévia para a fase metastática, que apresentam instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR).

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a demanda aferida, combinada à demanda epidemiológica. Foram resgatadas todas as informações disponíveis na Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS), entre 2017 e 2021, que estavam vinculadas aos procedimentos: Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 1ª linha (03.04.02.001-0) e Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 1ª linha (03.04.02.002-8), com base nos códigos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) (29).

Quadro 11. População com carcinoma de cólon ou reto avançado em uso de quimioterapia de primeira linha no SUS no período de 2017 a 2021.

Ano	População brasileira	Usuários de quimioterapia de primeira linha
2017	206.804.741	12.869
2018	208.494.900	13.769
2019	210.147.125	14.985
2020	211.755.692	15.839
2021	213.317.639	16.917

Fonte: elaboração própria.

Considerando os dados retrospectivos extraídos da SABEIS (Quadro 14), calculou-se por regressão linear a projeção do número de usuários para o período de 2022 a 2028 (sendo considerado na análise 2024 a 2028) em relação ao crescimento da população brasileira, observando-se um coeficiente linear próximo a 1 ($R^2 = 0,9975$) (Figura 2).

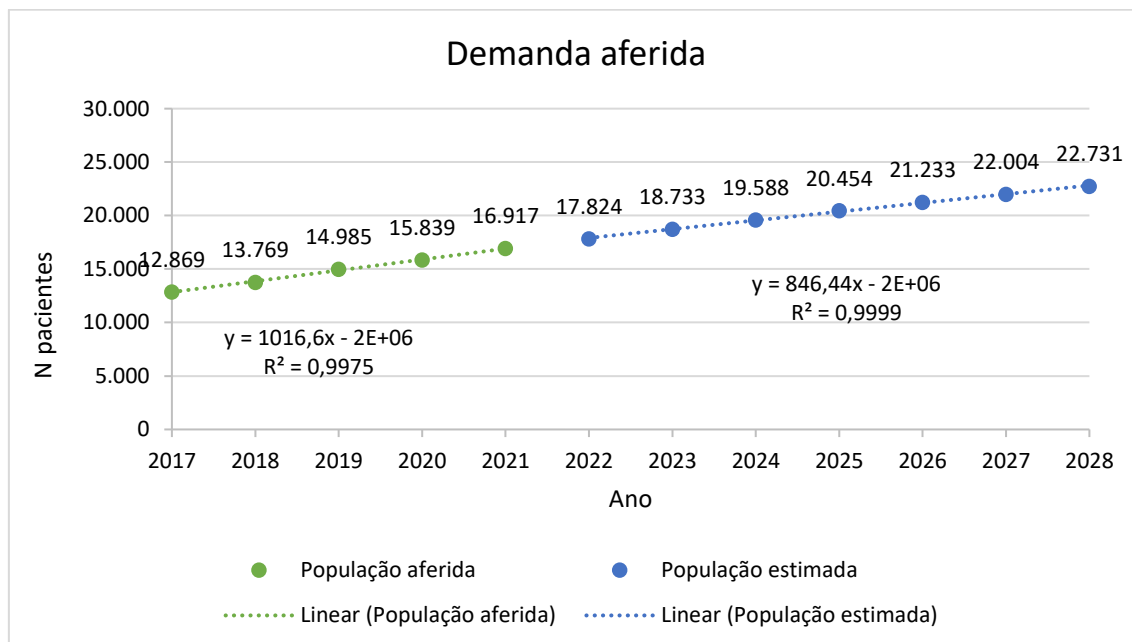


Figura 2. Estimativa da população, baseada na demanda aferida.

Fonte: elaboração própria.

Como explicado anteriormente, utilizou-se como ponto de partida para o cálculo de elegibilidade o número de usuários em tratamento com quimioterapia para carcinoma de cólon ou reto avançado – 1ª linha, (procedimento da Tabela Sigtag) (Quadro 14 e Figura 6). Além disso, aplicaram-se a esses quantitativos a taxa de pacientes que apresentam MSI e dMMR (4,0%) (9,16,21) (Quadro 12).

Quadro 12. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes em tratamento para CCR metastático (CCRm) no SUS	19.588	20.454	21.233	22.004	22.731
Pacientes com CCRm e MSI e dMMR (população elegível)	784	818	849	880	909

Fonte: elaboração própria. Legenda: CCR: carcinoma colorretal; CCRm: carcinoma colorretal metastático; dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI: instabilidade de microssatélites

Market share

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis estão em uso de quimioterapia, está representado no Quadro 13.

Quadro 13. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Pembrolizumabe	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Considerando que frente a uma possível incorporação de pembrolizumabe para a população avaliada, essa será a única terapia específica para essa mutação, o paciente somente usará a quimioterapia se houver dificuldades de acesso. Da mesma forma, é importante ponderar que o especialista só irá solicitar a testagem, frente à possibilidade de um tratamento. Sendo assim, para todos os cenários foi estimada uma taxa de difusão que alcança 100% da população elegível em cinco anos.

Para os cenários alternativos 1 e 3, foi estimada uma taxa de difusão variando entre 50% e 100% conforme demonstrado no Quadro 14.

Quadro 14. Cenários alternativos 1 e 3, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	50,0%	37,5%	25,0%	12,5%	0,0%
Pembrolizumabe	50,0%	62,5%	75,0%	87,5%	100,0%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foram estimados os cenários alternativos 2 e 4, prevendo uma taxa de difusão mais agressiva, o pembrolizumabe teria uma taxa de difusão variando entre 80% e 100% conforme demonstrado no Quadro 15.

Quadro 15. Cenário alternativo 2, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Quimioterapia	20%	15%	10%	5%	0%
Pembrolizumabe	80%	85%	90%	95%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

Custos

Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos. Para a composição do custo consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com câncer de cólon ou reto metastático, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto (20). Para os cenários alternativos 3 e 4 foram utilizados para essas análises apenas custos com as tecnologias. Foi considerado preço com desconto e foi retirado custo com teste para identificação de MSI, segundo proposta de preço realizada pela empresa fabricante do medicamento ao DGITS/SECTICS/MS.

Os custos públicos estão apresentados detalhadamente no Apêndice 5.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Por se tratar de um modelo dinâmico foi considerado a progressão da doença, a sobrevida do paciente e os diferentes custos para cada ano de tratamento, sendo criadas coortes para entrada e acompanhamento dos pacientes em cada ano da análise, sendo assim, todos os pacientes, independente do ano de entrada na análise, terão custos relacionados a entrada no modelo;
- A análise de impacto orçamentário utilizou dados de sobrevida para a migração da população elegível nas coortes. Desta forma, as taxas de SLP e SG em 12, 24 e 36 meses foram extraídas do Kaplan-Meier, da respectiva tecnologia, do estudo KEYNOTE-177 (9,16). No entanto, o tempo mediano de acompanhamento do estudo não atingiu os 48 meses, sendo assim, as taxas de SLP e SG para 48 meses foram extraídas das curvas derivadas por estatística paramétrica exponencial para a análise de sobrevida particionada, disponível no Material suplementar 2;
- Como os dados extraídos da SABELIS são relativos aos pacientes em uso de quimioterapia de primeira linha, esses foram tratados como prevalência.

Desta forma, a população elegível foi ajustada, subtraindo os pacientes livres de progressão, a partir do ano 2;

- Por observar maior eficácia de pembrolizumabe e uma taxa de eventos adversos reduzida comparado à quimioterapia, foi projetado um cenário alternativo, em que cinco anos após a incorporação, todos os pacientes utilizarão pembrolizumabe como alternativa para tratamento de primeira linha do tratamento de câncer de cólon e reto metastático com MSI e dMMR.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$, conforme Quadro 16. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP, sendo que esses foram multiplicados pelo fator de correção por considerarem apenas os custos federais (30).

Quadro 16. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Pembrolizumabe (anual)	R\$ 272.728	R\$ 218.183	R\$ 327.274
Taxa de pacientes com dMMR/MSI	0,04	0,032	0,05
Correção tripartite	1,0	1,0	2,8
Quimioterapia (anual)	R\$26.288,00	R\$21.350,40	R\$32.025,60
Custo do tratamento na progressão (anual)	R\$26.288,00	R\$21.350,40	R\$32.025,60
Custo acompanhamento na progressão (anual)	R\$1.328,28	R\$1.062,62	R\$1.593,94
Custo de acompanhamento durante tratamento (anual)	R\$1.328,28	R\$1.062,62	R\$1.593,94
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 12 meses	0,553	0,442	0,664
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 24 meses	0,485	0,388	0,582
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 36 meses	0,394	0,315	0,473
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 48 meses	0,128	0,102	0,153
Taxa de SLP da quimioterapia em 12 meses	0,373	0,298	0,448
Taxa de SLP da quimioterapia em 24 meses	0,187	0,150	0,224
Taxa de SLP da quimioterapia em 36 meses	0,087	0,070	0,104
Taxa de SLP da quimioterapia em 48 meses	0,029	0,023	0,035
Taxa de SG do pembrolizumabe em 12 meses	0,222	0,177	0,266
Taxa de SG do pembrolizumabe em 24 meses	0,318	0,255	0,382
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 36 meses	0,386	0,309	0,463
Taxa de SLP do pembrolizumabe em 48 meses	0,450	0,360	0,541
Taxa de SLP da quimioterapia em 12 meses	0,259	0,207	0,311
Taxa de SLP da quimioterapia em 24 meses	0,401	0,321	0,481
Taxa de SLP da quimioterapia em 36 meses	0,497	0,398	0,596
Taxa de SLP da quimioterapia em 48 meses	0,573	0,458	0,687

Fonte: elaboração própria. Legenda: dMMR: deficiência de enzimas de reparo; MSI: instabilidade de microssatélites; SG: Sobrevida Global; SLP: Sobrevida Livre de Progressão.

Análises de cenários, considerando o preço de compras públicas (BPS/SIASG) também foram realizadas para todos os cenários projetados para a Análises de Impacto Orçamentário, considerando custo sem aproveitamento de dose (maior impacto).

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (26,27), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

10.2 Resultados

Conforme demonstrado na Tabela 5, para o cenário alternativo 1, observa-se que uma possível incorporação do pembrolizumabe no SUS geraria um incremento de custo, ou seja, um impacto econômico positivo, iniciando com um incremento de custo de R\$ 93.811.860 no primeiro ano, chegando a um incremento de custo de aproximadamente R\$ 178 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 637.076.345 em cinco anos.

Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1.

	Custos (R\$)					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	24.527.320	32.723.773	39.917.586	46.804.195	53.410.564	197.383.438
Cenário alternativo 1	118.339.181	143.661.612	159.132.213	181.746.997	231.579.780	834.459.783
Impacto orçamentário	93.811.860	110.937.839	119.214.627	134.942.801	178.169.217	637.076.345

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário alternativo 2 com difusão de pembrolizumabe variando entre 80% e 100%, uma possível incorporação do pembrolizumabe no SUS continuaria gerando um incremento de custo com um total acumulado de R\$ 866.401.190 em cinco anos (Apêndice 8).

A análise de sensibilidade determinística para o cenário 1 e 2 permanecem demonstrando que a variação do limite inferior para a taxa de positividade de MSI e dMMR e do limite superior para do custo do tratamento com pembrolizumabe no ano 1 ($\pm 20\%$) foram as variáveis mais influentes no valor acumulado em cinco anos. Além disso, com a redução do custo do pembrolizumabe, o fator de correção tripartite (2,8) também se apresenta com uma variável com influência importante (Apêndice 8).

Para o cenário alternativo 3 considerando apenas o custo das tecnologias em um perfil de difusão variando entre 50% e 100%, uma possível incorporação do pembrolizumabe no SUS levaria a um incremento de custo com um total acumulado de R\$ 659.115.173 em cinco anos da análise (Apêndice 8).

Finalmente, para o cenário alternativo 4 considerando apenas o custo das tecnologias, mas com um perfil de difusão mais agressivo variando entre 80% e 100%, uma possível incorporação do pembrolizumabe no SUS geraria um incremento de custo com um total acumulado de R\$ 889.634.779 em cinco anos da análise (Apêndice 8).

A análise de sensibilidade determinística para o cenário alternativo 3 e 4 demonstra o mesmo padrão observado nas variações realizadas no cenário alternativo 1 e 2 (Apêndice 8).

A análise de cenário demonstrou um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 388.645.553, R\$ 555.181.218, R\$ 410.684.381 e R\$ 578.414.807 para os cenários 1, 2, 3 e 4, respectivamente, conforme apresentado no Apêndice 8.

Relatório preliminar

11 ACEITABILIDADE

Considerando a via de administração, tanto a terapia padrão, quimioterapia sistêmica, quanto o pembrolizumabe, são de administração intravenosa, portanto, essa não seria uma característica que diminuiria a aceitabilidade dos medicamentos. Por outro lado, pela perspectiva do paciente, a aceitabilidade poderia ser aumentada, visto que o ECR mostra uma menor proporção de eventos adversos grau ≥ 3 .

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que o tratamento com pembrolizumabe foi associado a aumento no tempo de sobrevida livre de progressão, em relação à quimioterapia. Além disso, a avaliação da incorporação do pembrolizumabe surgiu de uma discussão entre MS, metodologias e especialistas médicos.

Relatório preliminar

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Considerando que o tratamento para câncer colorretal ofertado no SUS consiste na quimioterapia, incluindo mFOLFOX6 e FOLFIRI, e que pembrolizumabe já é uma tecnologia incorporada para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, considera-se que a implementação do pembrolizumabe para pacientes com câncer colorretal metastático não será um fator limitante de implementação.

Pembrolizumabe é um medicamento de uso intravenoso, sendo necessário que seja administrado em ambiente de média ou alta complexidade. Entretanto, em termos de implementação, isso não seria um problema, já que a terapia disponível no SUS para tratamento dos pacientes com CCRm é a quimioterapia sistêmica, que também é administrada via intravenosa.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação do pembrolizumabe no SUS.

Relatório preliminar

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, em primeira linha de tratamento. A busca foi realizada em 08/06/2023 e 12/06/2023, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) ClinicalTrials: "Metastatic Colorectal Cancer" AND ("Microsatellite Instability" OR "MSI" OR "Deficient mismatch repair" OR "dMMR") | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 3, 4.

(ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Metastatic colorectal cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Microsatellite Instability" OR "MSI" OR "Deficient mismatch repair" OR "dMMR").

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, em andamento ou completo até cinco anos. Para a situação regulatória das tecnologias selecionadas foram consultados os sítios eletrônicos das agências sanitárias: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (31), European Medicines Agency (EMA) (32) e U.S. Food and Drug Administration (FDA) (33). Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de cinco anos na ANVISA, EMA ou FDA não foram considerados. Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (34) e do Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH) (35).

Foram excluídas as tecnologias constantes na Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) vigente de Câncer de Cólon e Reto, ressalta-se que esta DDT está em processo de atualização no momento (20).

Foram selecionados quatro medicamentos potenciais que estão com ensaios clínicos em andamento. São eles: HX008, nivolumabe, ipilimumabe e atezolizumabe. em esquemas terapêuticos combinados ou em monoterapia, na forma farmacêutica intravenosa. Nenhum dos medicamentos tem indicação na Anvisa para o tratamento de primeira linha de câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA. Também não foram recomendados pelas agências de ATS para esta indicação específica.

Quadro 17 - Tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites (MSI) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, em primeira linha de tratamento.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agências de ATS
Pucotenlimab (HX008)	anticorpo monoclonal inibidor de PD1	IV	Fase 3 ^a (36)	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> : sem registro	<u>NICE e CADTH</u> : sem avaliação
nivolumabe em monoterapia ou associado ao ipilimumabe	<u>Nivolumabe</u> : anticorpo monoclonal inibidor de PD1; <u>ipilimumabe</u> : inibidor da proteína 4 do linfócito T citotóxico	IV	Fase 3 ^b (37)	<u>Anvisa</u> : nivolumabe e ipilimumabe não tem registro para a indicação <u>EMA e FDA</u> : nivolumabe em monoterapia e associado ao ipilimumabe não tem indicação para 1 ^a linha	<u>NICE e CADTH</u> : monoterapia e associação não avaliados para 1 ^a linha ^c
atezolizumabe em monoterapia ou associado a bevacizumabe	<u>Atezolizumabe</u> : anticorpo monoclonal inibidor de PD1; <u>bevacizumabe</u> : anticorpo monoclonal inibidor de VEGF	IV	Fase 3 ^d (38)	<u>Anvisa, EMA e FDA</u> : bevacizumabe - registro para CCRm sem especificar MSI/dMMR; atezolizumabe - sem registro;	<u>NICE e CADTH</u> : monoterapia e associação não avaliados para 1 ^a linha

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; https://www.nice.org.uk e https://www.cadth.ca. Atualizado em julho de 2023.
Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PD-1 – proteína 1 de morte celular programada; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; IV – intravenoso; CCRm – câncer de cólon ou reto metastático; MSI – instabilidade de microssatélites; dMMR – deficiência de enzimas de reparo do DNA.

- a. Não recrutando ainda. Finalização prevista para outubro de 2028.
- b. Recrutando. Finalização em junho de 2026.
- c. No NICE, para pacientes já tratados anteriormente a avaliação foi suspensa para o nivolumabe em monoterapia, já para a associação com ipilimumabe é recomendado, também para pacientes tratados anteriormente, se houver acordo comercial.
- d. Recrutando. Finalização em novembro de 2024.

Informações Adicionais

Nenhuma tecnologia foi excluída por ter mais de cinco anos de registro na Anvisa para a indicação específica.

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em 18 de outubro de 2022 foram realizadas buscas por “pembrolizumab” AND “colorectal” nas agências internacionais: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra) (34), CADTH (*Canada’s Drug and Health Technology Agency* – Canadá) (35), SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia) (39), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – Austrália) (40) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* – Argentina) (41) (Quadro 18).

Quadro 18. Avaliações de Agências internacionais de ATS.

Instituição	Quantidade de registros identificados	Data da recomendação	Parecer/Recomendação
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (34)	Sete, sendo um relacionado a tecnologia e população em análise	Junho de 2021	Pembrolizumabe é recomendado como uma opção para câncer colorretal metastático não tratado com alta instabilidade de microssatélite (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR) em adultos, baseado nas evidências de aumento do tempo até a piora da condição. O tratamento deve ser interrompido após dois anos e ser fornecido de acordo com o acordo comercial.
CADTH (Canada’s Drug and Health Technology Agency) (35)	26, sendo um relacionado a tecnologia e população em análise	Novembro de 2021	O documento de Algoritmo de financiamento provisório do CADTH, o Comitê de Revisão de Especialistas do CADTH recomenda que Pembrolizumabe seja reembolsado como monoterapia para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR).
SMC (Scottish Medicines Consortium) (39)	1	Setembro de 2021	Pembrolizumabe é aceito para uso como monoterapia para o tratamento de primeira linha de câncer colorretal metastático de alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de reparo de incompatibilidade (dMMR) em adultos, estando sujeito a interrupção clínica após dois anos.
PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) (40)	26 autorizações solicitadas, mas população não especificada	-	-
ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (41)	Dois, sendo que nenhum corresponde a população em análise	-	-

Fonte: elaboração própria.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em adultos com câncer colorretal metastático e alta instabilidade de microssatélite o tratamento com pembrolizumabe (200 mg a cada 3 semanas) por até 33 meses foi superior⁴ em relação às terapias antineoplásicas com 5-fluorouracil (FOLFOX6 ou FOLFIRI) diminuindo o risco de progressão da doença em média de 43%, com diferença de valores absolutos de sobrevida livre de progressão de 8,3 meses (16,5 vs. 8,2). Nesse contexto, em relação à sobrevida global, não se identificaram diferenças entre os dois tratamentos comparados em 33 meses e depois em até 45 meses de acompanhamento em estudo aberto. Há que se considerar sobre esse aspecto que no tempo de acompanhamento de 45 meses a mediana da sobrevida global para o grupo tratado com pembrolizumabe ainda não havia sido atingida. Outro aspecto importante foi o crossover para o grupo pembrolizumabe que atingiu 59%, certamente influenciando no resultado. O tratamento com pembrolizumabe aumentou em 12% as taxas de respostas completas ou parciais. Além disso, o tratamento com pembrolizumabe parece ser mais seguro e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde na comparação com o cuidado padrão. Os achados sobre segurança vão ao encontro da otimização da qualidade de vida relacionada à saúde pelo uso de pembrolizumabe na comparação com quimioterapia, com importante destaque para a toxicidade hematológica relacionada ao uso dessa última.

A revisão sistemática elaborada apresenta algumas limitações: i) não foram incluídos estudos observacionais devido ao baixo potencial de serem encontrados estudos com um tempo de acompanhamento adequado, já que o registro de pembrolizumabe para câncer colorretal nas principais agências de regulação data de 2020 e 2021. A inclusão de dados de estudos observacionais poderia contribuir para a tomada de decisão contínua; ii) Na evidência disponível para pembrolizumabe não se delimita um comparador único, mas sim seis opções de quimioterapias (mFOLFOX6 ou FOLFIRI sozinhos ou combinados com BEV ou CET); iii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído.

Na **análise de custo-efetividade/utilidade** demonstrou-se que a incorporação do pembrolizumabe resultou em benefício clínico incremental comparado à quimioterapia,

⁴ Critério de superioridade atingido (HR, 0,60; IC 95% 0,45 a 0,80; P=0,0002)

com maior efetividade, mas com RCEI acima do limiar de custo-efetividade estabelecido. A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente, os valores de utilidade reportados no estudo KEYNOTE-177 foram maiores do que a utilidade da população brasileira, sendo desta forma necessário ajustes para utilização nesta avaliação econômica.

Uma possível incorporação do pembrolizumabe geraria um incremento de custo variando de R\$ 178 milhões acumulado em 5 anos para o cenário alternativo 1 a R\$ 889,6 milhões acumulado em cinco anos para o cenário alternativo 4.

O tratamento com pembrolizumabe pode ter aceitabilidade aumentada comparada à quimioterapia tanto por parte dos pacientes, quanto dos profissionais, pela previsão de maiores segurança e eficácia. Além disso, pembrolizumabe já é uma tecnologia incorporada para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático, sendo assim, considera-se que a implementação não será uma barreira ao acesso.

16 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 15ª Reunião Extraordinária da Conitec realizada no dia 19 de setembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe em primeira linha para tratamento de câncer de cólon e reto metastático e alta instabilidade de microssatélite. Embora a eficácia, em termos de sobrevida livre de progressão, tenha demonstrado superioridade do pembrolizumabe quando comparado à quimioterapia, a razão de custo-efetividade incremental, em todos os cenários projetados, foi acima de até três vezes o valor de referência estabelecido como limiar de disposição a pagar pelo Ministério da Saúde, corroborado pelo elevado impacto orçamentário.

17. REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 7 de julho de 2022];71(3):209–49. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
2. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2019 16:12 [Internet]. 27 de agosto de 2019 [citado 25 de setembro de 2022];16(12):713–32. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-019-0189-8>
3. Ministério da Saúde. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: INCA. Rio de Janeiro; 2019 [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
4. Brazil Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site.
5. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology* [Internet]. 1º de março de 2014 [citado 25 de setembro de 2022];25(3):651–7. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419342838/fulltext>
6. Xu W, He Y, Wang Y, Li X, Young J, Ioannidis JPA, et al. Risk factors and risk prediction models for colorectal cancer metastasis and recurrence: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* [Internet]. 26 de junho de 2020 [citado 17 de outubro de 2022];18(1):172. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7318747/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318747/)
7. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet]. 15 de julho de 2016 [citado 11 de outubro de 2022];6(1):1–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep29765>
8. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de dezembro de 2020 [citado 17 de outubro de 2022];383(24):2389–98. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025322>

2022];383(23):2207–18.

Disponível

em:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2017699>

9. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1º de maio de 2022 [citado 16 de novembro de 2022];23(5):659–70. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1470204522001978/fulltext>
10. Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 24 de setembro de 2021 [citado 25 de setembro de 2022];12(9):725–45. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v12/i9/725.htm>
11. Martini G, Troiani T, Cardone C, Vitiello P, Sforza V, Ciardiello D, et al. Present and future of metastatic colorectal cancer treatment: A review of new candidate targets. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 de julho de 2017 [citado 18 de outubro de 2022];23(26):4675–88. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i26/4675.htm>
12. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. BULA DO PROFISSIONAL: Keytruda - RDC 60/12. 2017.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
14. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
15. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 16 de novembro de 2022];22(5):665–77. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1470204521000644/fulltext>
16. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de dezembro de 2020 [citado 16 de novembro de

2022];383(23):2207–18.

Disponível

em:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2017699>

17. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
18. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 11 de janeiro de 2022;e067975.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e, Estatística. IBGE. Agência IBGE notícias. 2020 [citado 16 de novembro de 2022]. Em 2019, expectativa de vida era de 76,6 anos. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-anos>
20. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. 2014;
21. Chongqing T, Sini L, Xiaohui Z, Liubao P, Ye P, Shuxia Q, et al. Cost-Effectiveness of First-Line Versus Second-Line Pembrolizumab or Chemotherapy in Patients With Microsatellite-Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Advanced Colorectal Cancer. *Front Pharmacol*. 14 de dezembro de 2021;12:3736.
22. Smare C, Lakhdari K, Doan J, Posnett J, Johal S. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 8 de novembro de 2022];38(1):97–108. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-019-00845-x>
23. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 29 de novembro de 2022];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
24. Djalalov S, Rabeneck L, Tomlinson G, Bremner KE, Hilsden R, Hoch JS. A Review and Meta-analysis of Colorectal Cancer Utilities. *Med Decis Making* [Internet]. 2014 [citado 29 de novembro de 2022];34(6):809–18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903121/>
25. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias

- no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-delimitares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
26. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.
 27. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
 29. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
 31. Página inicial — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
 32. Medicines | European Medicines Agency [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
 33. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
 34. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
 35. CADTH | CADTH [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
 36. A Study of HX008 Compared to Chemotherapy in the First-Line Treatment of Subjects With MSI-H/dMMR Metastatic Colorectal Cancer - Full Text View -

- ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05652894>
37. A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>
 38. Combination Chemotherapy, Bevacizumab, and/or Atezolizumab in Treating Patients With Deficient DNA Mismatch Repair Metastatic Colorectal Cancer, the COMMIT Study | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 18 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997228>
 39. SMC | Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
 40. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
 41. ANMAT | Argentina.gob.ar [Internet]. [citado 25 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
 42. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 3 de dezembro de 2020;383(23):2207-18.
 43. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1º de maio de 2021;22(5):665-77.
 44. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177) - NCT02563002. *ClinicalTrials*; 2022.
 45. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. setembro de 2014;15(10):1065-75.

46. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. fevereiro de 2021;124(3):587–94.
47. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. novembro de 2015;33(32):3718–26.
48. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jäger E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology*. julho de 2012;23(7):1693–9.
49. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. outubro de 2016;17(10):1426–34.
50. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. setembro de 2020;38(27):3175–84.
51. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, Pfeiffer P, Argilés G, Borg C, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study. *Annals of Oncology*. setembro de 2020;31(9):1160–8.
52. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *Journal of Clinical Oncology*. dezembro de 2019;37(35):3401–11.
53. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, Uetake H, Muro K, Takahashi T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-

- line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer*. julho de 2019;121(3):222–9.
54. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, Maillard E, Kirscher S, Etienne PL, et al. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial—PRODIGE 20 study results. *Annals of Oncology*. janeiro de 2018;29(1):133–8.
 55. Aparicio T, Bouché O, Francois E, Retornaz F, Barbier E, Taieb J, et al. Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. julho de 2018;97:16–24.
 56. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *Journal of Clinical Oncology*. outubro de 2018;36(30):3031–9.
 57. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. agosto de 2017;32(8):1179–90.
 58. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal. *Journal of Clinical Oncology*. julho de 2014;32(21):2240–7.
 59. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. junho de 2017;317(23):2392.
 60. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, Thomas A, Lopez Lopez R, Roh JK, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Annals of Oncology*. julho de 2016;27(7):1273–9.

61. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Annals of Oncology*. junho de 2015;26(6):1201–7.
62. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *Journal of Clinical Oncology*. novembro de 2010;28(31):4697–705.
63. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. julho de 2014;25(7):1346–55.
64. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. outubro de 2013;14(11):1077–85.
65. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology*. julho de 2011;22(7):1535–46.
66. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. fevereiro de 2009;27(5):663–71.
67. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *Journal of Clinical Oncology*. maio de 2011;29(15):2011–9.
68. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. abril de 2009;360(14):1408–17.

69. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. maio de 2005;23(15):3502–8.
70. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. junho de 2005;23(16):3697–705.
71. Madden M, Goldberg P, Geddes C, Van Der Merwe L. Double-blind randomised trial comparing 5-fluorouracil plus leucovorin to placebo for metastatic colorectal carcinoma. *Colorectal Disease*. setembro de 2005;7(5):507–12.
72. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. junho de 2004;350(23):2335–42.
73. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. janeiro de 2003;21(1):60–5.
74. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1º de maio de 2022;23(5):659–70.
75. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, Pfeiffer P, Argilés G, Borg C, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study. *Annals of Oncology*. setembro de 2020;31(9):1160–8.
76. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *Journal of Clinical Oncology*. dezembro de 2019;37(35):3401–11.

77. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *Journal of Clinical Oncology*. outubro de 2018;36(30):3031–9.
78. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of Oncology*. julho de 2011;22(7):1535–46.
79. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *Journal of Clinical Oncology*. maio de 2011;29(15):2011–9.
80. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 3 de abril de 2020;17(4):e1003082.

Relatório preliminar

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de elegibilidade

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com câncer de cólon ou reto metastático com instabilidade de microssatélites e deficiência em enzimas de reparo. Destaca-se que ainda que pembrolizumabe seja aprovado para pacientes com câncer de cólon ou reto metastático (estágio IV) com alta instabilidade de microssatélites (MSI-H) e deficiência de enzimas de reparo (dMMR) do DNA, essa é a primeira terapia disponível especificamente para essa população, de forma que na prática clínica estes pacientes dispõem de terapias que não dependem de avaliação de MSI. Assim, foram incluídos estudos que avaliassem pacientes com câncer de cólon ou reto metastático em primeira linha de tratamento, independentemente de status MSI-dMMR.

Em reunião de definição de perguntas realizada em dezembro de 2021 entre o grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas foi definida que a população corresponderia aos indivíduos com câncer de cólon ou reto avançado ou metastático. Entretanto, durante a validação da pergunta foi identificada que a evidência disponível para pembrolizumabe, bem como a indicação aprovada pela Anvisa, corresponde à população com câncer de cólon e reto metastático em primeira linha de tratamento. Para otimizar a similaridade entre os estudos e com isso respeitar princípio básico para o desenvolvimento da síntese da evidência, a população avaliada na evidência disponível de pembrolizumabe deve ser a mesma para todos os estudos incluídos no parecer. Dessa forma, após validação com especialistas e grupo gestor, procedeu-se à mudança da população para otimização da clareza e objetividade deste relatório.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é pembrolizumabe, priorizado para avaliação em reunião de escopo realizada entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são os esquemas antineoplásicos usuais na prática clínica, preferencialmente aqueles usuais no Brasil a despeito de menção na DDT vigente. Uma vez que na evidência disponível para pembrolizumabe (PEMBRO) compara-

se esse medicamento com mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumabe (BEV) ou cetuximabe (CET) ou FOLFIRI+BEV ou CET, segundo critério médico e sem separação entre eles, foi necessário selecionar os estudos com a mesma suposição de similaridade de resposta terapêutica entre esquemas quimioterápicos padrão (5-FU, ácido folínico, oxaliplatina, irinotecano e/ou capecitabina). Além disso, como a maioria dos participantes nesses estudos utilizou quimioterapia (QT) combinada com BEV, para permitir conectividade da rede, foi assumido que o comparador de pembrolizumabe foi, predominantemente, QT+BEV. Dessa forma, foram incluídos estudos que comparassem alternativas diferentes, sendo que estudos comparando QT com QT, ainda que pudessem se referir a protocolos quimioterápicos diferentes, foram excluídos.

Para seleção dos comparadores foram consideradas diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), sendo selecionados esquemas antineoplásicos a base de 5-FU, ácido folínico, capecitabina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, cetuximabe, encorafenibe, panitumumabe, entrectinibe, trastuzumabe, ramucirumabe, aflibercepte, larotrectinibe, nivolumabe, ipilimumabe, regorafenibe, lapatinibe, pertuzumabe e trifluridina/tipiracila, independentemente da dose. Os esquemas são elencados a seguir:

- 5-FU / ácido folínico
- 5-FU / ácido folínico / bevacizumabe
- Bevacizumabe
- Capecitabina
- Capecitabina / bevacizumabe
- Capeox (capecitabina / oxaliplatina)
- Capeox / bevacizumabe
- Cetuximabe
- Encorafenibe / cetuximabe
- Encorafenibe / panitumumabe
- Entrectinibe
- Fam-trastuzumabe
- deruxtecan-nxki
- FOLFIRI (5-FU, ácido folínico, irinotecano)
- FOLFIRI / bevacizumabe
- FOLFIRI / cetuximabe
- FOLFIRI / panitumumabe
- FOLFIRI / ramucirumabe
- FOLFIRI / ziv-aflibercepte
- FOLFOX (5-FU, ácido folínico, oxaliplatina)
- FOLFOX / bevacizumabe
- FOLFOX / cetuximabe
- FOLFOX / panitumumabe

- FOLFOXIRI (5-FU, ácido folínico, oxaliplatina, irinotecano)
- FOLFOXIRI / bevacizumabe
- Irinotecano
- Irinotecano / bevacizumabe
- Irinotecano / cetuximabe
- Irinotecano / oxaliplatina
- Irinotecano / panitumumabe
- Irinotecano / ramucirumabe
- Irinotecano / ziv-aflibercepte
- IROX (irinotecano, oxaliplatina) / bevacizumabe
- Larotrectinibe
- Nivolumabe
- Nivolumabe / ipilimumabe
- Panitumumabe
- Regorafenibe
- Trastuzumabe / Lapatinibe
- Trastuzumabe / pertuzumabe
- Trifluridina / tipiracila
- Trifluridina / tipiracila / bevacizumabe

Desfechos

Em reunião realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica, eficácia humanística e segurança. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários (críticos):

- Sobrevida global: o tempo desde a randomização para óbito por qualquer causa (42);
- Sobrevida livre de progressão: o tempo desde a randomização até a primeira progressão da doença, conforme avaliado pela revisão central de acordo com RECIST, versão 1.1, ou morte de qualquer causa (42);
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso \geq grau 3: eventos adversos avaliados segundo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (42).

Secundários (importantes):

- Taxa de resposta objetiva: definida como a proporção de pacientes com resposta completa (i.e., desaparecimento de todas as doenças conhecidas, confirmado em 4 semanas, com linfonodos < 10 mm de eixo curto) ou resposta parcial (i.e., $\geq 30\%$ de redução da linha de base, confirmada em 4 semanas) ao tratamento de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1) (42);
- Duração da resposta: o tempo desde a primeira resposta completa ou parcial até a primeira progressão da doença (42);
- Qualidade de vida: usualmente a qualidade relacionada avaliada é aquela relacionada à saúde, avaliada por ferramentas validadas, a saber: i) EuroQoL 5 Dimensões 3 Níveis (EQ-5D-3L), questionário padronizado usado para medir os resultados de saúde em uma escala visual analógica (EVA) e um sistema descritivo composto por cinco estados de saúde dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão); ii) Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (do inglês, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* - EORTC) Questionário de Qualidade de Vida - Core 30 (QLQ-C30), questionário específico para o câncer que é comumente usado no câncer colorretal, contém cinco escalas funcionais (física, social, papel, funcionamento cognitivo e emocional), três escalas de sintomas (fadiga, dor e náusea/vômito) (43); e
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso de qualquer grau: eventos adversos avaliados segundo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (42).

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 2 ou 3. Estudos observacionais comparativos não foram priorizados nas reuniões de planejamento supracitadas, tendo em vista que a aprovação de pembrolizumabe pelas Agências reguladoras é recente (2020 pelo U.S.FDA e 2021 pela Anvisa) e, portanto, há um baixo potencial de disponibilidade de evidência de mundo real comparativa, com tamanho amostral e tempo de acompanhamento adequados, para os desfechos primários de interesse. Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram excluídos estudos publicados em chinês e resumos de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Nos quadros a seguir detalham-se as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro 19. Estratégia de busca na plataforma PubMed.

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	"Colorectal Neoplasms"[MH] OR "Rectal Neoplasms"[MH] OR ((Colon[TIAB] OR Colorectal[TIAB] OR Rectal[TIAB] OR Rectum[TIAB]) AND (Neoplasm*[TIAB] OR Tumor*[TIAB] OR Cancer*[TIAB] OR Carcinoma*[TIAB]))	268.499
#2	"Neoplasm Metastasis"[MH] OR metasta*[TIAB] OR advanced[TIAB]	1.065.607
#3	#1 AND #2	89.894
#4	Pembrolizumab [Supplementary Concept] OR Pembrolizumab[TIAB] OR SCH-900475[TIAB] OR Keytruda[TIAB] OR MK-3475[TIAB] OR lambrolizumab[TIAB]	6.755
#5	((Fluorouracil[MH] OR 5-FU[TIAB] OR fluorouracil[TIAB]) AND (leucovorin[MH] OR leucovorin[TIAB] OR Leukovorin[TIAB] OR "Calcium Folate"[TIAB] OR "Folinic Acid"[TIAB]))	10.218
#6	bevacizumab[MH] OR bevacizumab[TIAB] OR Avastin[TIAB]	20.702
#7	Capecitabine[MH] OR Capecitabine[TIAB] OR Xeloda[TIAB]	8.071
#8	CapeOx[TIAB]	213
#9	Cetuximab[MH] OR Cetuximab[TIAB] OR Erbitux[TIAB]	8.156
#10	encorafenib [Supplementary Concept] OR Encorafenib[TIAB] OR Braftovi[TIAB]	213
#11	panitumumab[MH] OR panitumumab[TIAB] OR Vectibix[TIAB]	2.001
#12	entrectinib [Supplementary Concept] OR Entrectinib[TIAB] OR Rozlytrek[TIAB]	233
#13	(Trastuzumab[MH] OR trastuzumab[TIAB]) AND deruxtecan[TIAB]	145
#14	FOLFIRI[TIAB]	1.633
#15	Irinotecan[MH] OR Irinotecan[TIAB] OR Camptothecin[TIAB] OR Camptosar[TIAB]	17.325
#16	((ramucirumab [Supplementary Concept] OR ramucirumab[TIAB] OR Cyramza[TIAB]) AND (Irinotecan[MH] OR Irinotecan[TIAB] OR Camptothecin[TIAB] OR Camptosar[TIAB] OR FOLFIRI[TIAB]))	120
#17	((aflibercept [Supplementary Concept] OR aflibercept[TIAB] OR Zaltrap[TIAB]) AND (Irinotecan[MH] OR Irinotecan[TIAB] OR Camptothecin[TIAB] OR Camptosar[TIAB] OR FOLFIRI[TIAB]))	153
#18	FOLFOX[TIAB]	2.338
#19	FOLFOXIRI[TIAB]	238
#20	IROX[TIAB]	199
#21	larotrectinib [Supplementary Concept] OR Larotrectinib[TIAB] OR Vitrakvi[TIAB]	241
#22	Nivolumab[MH] OR Nivolumab[TIAB] OR Opdivo[TIAB]	7.651
#23	((ipilimumab[MH] OR ipilimumab[TIAB] OR Yervoy[TIAB]) AND (Nivolumab[MH] OR Nivolumab[TIAB] OR Opdivo[TIAB]))	2.436
#24	regorafenib [Supplementary Concept] OR Regorafenib[TIAB] OR Stivarga[TIAB]	1.545

#25	(Trastuzumab[MH] OR trastuzumab[TIAB]) AND ((Lapatinib[MH] OR Lapatinib[TIAB] OR Tykerb[TIAB] OR pertuzumab [Supplementary Concept] OR pertuzumab[TIAB] OR Perjeta[TIAB] OR Omnitarg[TIAB]))	2.202
#26	trifluridine tipiracil drug combination [Supplementary Concept] OR (Trifluridine[TIAB] AND tipiracil[TIAB]) OR Lonsurf[TIAB]	365
#27	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	70.909
#28	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	4.641.155
#29	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	451.858
#30	#28 OR #29	4.919.408
#31	#3 AND #27	12.773
#32	#3 AND #27 AND #30	10.218

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 20. Estratégia de busca na plataforma Embase.

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasia':ti,ab,kw OR 'colorectal neoplasm':ti,ab,kw OR 'colorectal neoplasms':ti,ab,kw OR 'colorectal tumor':ti,ab,kw OR 'colorectal tumour':ti,ab,kw OR 'tumor, colorectal':ti,ab,kw OR 'tumour, colorectal':ti,ab,kw OR 'rectum tumor'/exp OR 'mass, rectum' OR 'neoplasma recti' OR 'pararectal tumor' OR 'pararectal tumour' OR 'rectal mass' OR 'rectal neoplasm' OR 'rectal neoplasms' OR 'rectal tumor' OR 'rectal tumour' OR 'rectum mass' OR 'rectum neoplasm' OR 'rectum tumor' OR 'rectum tumour' OR 'retrorectal tumor' OR 'retrorectal tumour' OR 'tumor recti' OR 'tumour recti') AND ('metastasis'/exp OR 'cancer cell dissemination':ti,ab,kw OR 'cancer cell metastasis':ti,ab,kw OR 'cancer cell spread':ti,ab,kw OR 'cancer dissemination':ti,ab,kw OR 'cancer metastasis':ti,ab,kw OR 'cancer spread':ti,ab,kw OR 'carcinoma metastasis':ti,ab,kw OR 'disseminated tumor cell':ti,ab,kw OR 'disseminated tumour cell':ti,ab,kw OR 'metastases':ti,ab,kw OR 'metastatic type':ti,ab,kw OR 'metastasis':ti,ab,kw OR 'metastasis formation':ti,ab,kw OR 'metastatic cancer':ti,ab,kw OR 'metastatic cancers':ti,ab,kw OR 'metastatic carcinoma':ti,ab,kw OR 'metastatic carcinomas':ti,ab,kw OR 'metastatic disease':ti,ab,kw OR 'metastatic tumor':ti,ab,kw OR 'metastatic tumors':ti,ab,kw OR 'metastatic tumour':ti,ab,kw OR 'metastatic tumours':ti,ab,kw OR 'neoplasm metastasis':ti,ab,kw OR 'neoplastic cell dissemination':ti,ab,kw OR 'sarcoma metastasis':ti,ab,kw OR 'secondary cancer':ti,ab,kw OR 'secondary carcinoma':ti,ab,kw OR 'tumor dissemination':ti,ab,kw OR 'tumor metastasis':ti,ab,kw OR 'tumor migration':ti,ab,kw OR 'tumor spread':ti,ab,kw OR 'tumour dissemination':ti,ab,kw OR 'tumour metastasis':ti,ab,kw OR 'tumour migration':ti,ab,kw OR 'tumour spread':ti,ab,kw)	73048
#2	'pembrolizumab'/exp OR 'keytruda':ti,ab,kw OR 'lambrolizumab':ti,ab,kw OR 'mk 3475':ti,ab,kw OR 'mk3475':ti,ab,kw OR 'pembrolizumab':ti,ab,kw OR 'sch 900475':ti,ab,kw OR 'sch900475':ti,ab,kw	26283
#3	'fluorouracil'/exp OR '5 fu':ti,ab,kw	152706
#4	'folinic acid'/exp OR 'folinic acid':ti,ab,kw OR 'lencovorin':ti,ab,kw OR 'leukovorin':ti,ab,kw OR 'leukovorin':ti,ab,kw	40579

#5	#3 AND #4	29712
#6	'bevacizumab'/exp OR 'avastin':ti,ab,kw OR 'bevacizumab':ti,ab,kw	67291
#7	'capecitabine'/exp OR 'capecitabine':ti,ab,kw OR 'capostat':ti,ab,kw OR 'xeloda':ti,ab,kw	34202
#8	capeox:ti,ab,kw	377
#9	'encorafenib'/exp OR 'encorafenib':ti,ab,kw OR 'braftovi':ti,ab,kw	996
#10	'panitumumab'/exp OR 'panitumab':ti,ab,kw OR 'panitumumab':ti,ab,kw OR 'vectibex':ti,ab,kw OR 'vectibix':ti,ab,kw	9249
#11	'entrectinib'/exp OR 'rozlytrek':ti,ab,kw	846
#12	'trastuzumab'/exp OR 'herceptin':ti,ab,kw OR 'trastuzumab':ti,ab,kw	45891
#13	'deruxtecan'/exp OR 'deruxtecan':ti,ab,kw	609
#14	#12 AND #13	561
#15	folfiri:ti,ab,kw	3950
#16	'irinotecan'/exp OR 'camptosar':ti,ab,kw OR 'irinotecan':ti,ab,kw OR 'camptothecin':ti,ab,kw	49121
#17	'ramucirumab'/exp OR 'cyramza':ti,ab,kw OR 'ramucirumab':ti,ab,kw	3901
#18	#16 AND #17	800
#19	'afibercept'/exp OR 'afibercept':ti,ab,kw OR 'zaltrap':ti,ab,kw	7771
#20	#16 AND #19	905
#21	folfox:ti,ab,kw	5555
#22	folfoxiri:ti,ab,kw	591
#23	irox:ti,ab,kw	161
#24	'larotrectinib'/exp OR 'larotrectinib':ti,ab,kw OR 'vitakvi':ti,ab,kw	843
#25	'nivolumab'/exp OR 'nivolumab':ti,ab,kw OR 'opdivo':ti,ab,kw	28125
#26	'ipilimumab'/exp OR 'ipilimumab':ti,ab,kw OR 'strentarga':ti,ab,kw OR 'yervoy':ti,ab,kw	19587
#27	#25 AND #26	12063
#28	'regorafenib'/exp OR 'regorafenib':ti,ab,kw OR 'stivarga':ti,ab,kw	5401
#29	'lapatinib'/exp OR 'lapatinib':ti,ab,kw OR 'tykerb':ti,ab,kw OR 'tyverb':ti,ab,kw	13521
#30	'pertuzumab'/exp OR 'perjeta':ti,ab,kw OR 'pertuzumab':ti,ab,kw	6298
#31	#29 OR #30	17369
#32	#12 AND #31	10904
#33	('trifluridine'/exp OR 'trifluridine':ti,ab,kw OR 'viromidin':ti,ab,kw OR 'virophtha':ti,ab,kw OR 'viroptic':ti,ab,kw) AND ('tipiracil'/exp OR 'tipiracil':ti,ab,kw)	682
#34	#2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #14 OR #15 OR #18 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #27 OR #28 OR #32 OR #33	154937
#35	#1 AND #34	14473
#36	#35 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	5246
#37	'randomized controlled trial'/de	691913
#38	'controlled clinical trial'/de	435930
#39	random*:ti,ab OR random*:tt	1738898
#40	'randomization'/de	92699
#41	'intermethod comparison'/de	280472
#42	placebo:ti,ab OR placebo:tt	335253
#43	compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR compare:tt OR compared:tt OR comparison:tt	577046
#44	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2420992
#45	((open NEXT/1 label):ti,ab) OR ((open NEXT/1 label):tt)	93411
#46	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):tt)	253846
#47	'double blind procedure'/de	191683
#48	((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR ((parallel NEXT/1 group*):tt)	28652
#49	crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR crossover:tt OR 'cross over':tt	114258
#50	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6	405886

	(alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants):tt)	
#51	(assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR assigned) AND tt OR allocated:tt	882
#52	((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):tt)	404232
#53	volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR volunteer:tt OR volunteers:tt	264587
#54	'human experiment'/de	563167
#55	trial:ti OR trial:tt	353229
#56	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55	5550113
#57	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt OR 'randomly assigned':tt))	2782
#58	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt OR 'control group':tt OR 'control groups':tt))	319711
#59	'case control*':ti,ab AND random*':ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab) OR ('case control*':tt AND random*':tt NOT ('randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt))	19227
#60	'systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti) OR ('systematic review':tt NOT (trial:tt OR study:tt))	195096
#61	nonrandom*':ti,ab NOT random*':ti,ab OR (nonrandom*':tt NOT random*':tt)	17489
#62	'random field*':ti,ab OR 'random field*':tt	2582
#63	((('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab) OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):tt))	1513
#64	review:ab AND review:it NOT (trial:ti OR trial:tt)	939124
#65	'we searched':ab AND (review:ti OR review:it OR review:tt)	39547
#66	'update review':ab	119
#67	(databases NEAR/5 searched):ab	50825
#68	(rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de OR ((rat:tt OR mouse:tt OR mice:tt OR swine:tt OR porcine:tt OR murine:tt OR sheep:tt OR lambs:tt OR pigs:tt OR piglets:tt OR rabbit:tt OR rabbits:tt OR cat:tt OR cats:tt OR dog:tt OR dogs:tt OR cattle:tt OR bovine:tt OR monkey:tt OR monkeys:tt OR trout:tt OR marmoset*':tt) AND 'animal experiment'/de)	1135831
#69	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2388761
#70	#57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69	3880271
#71	#56 NOT #70	4948800
#72	('meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*':ab,ti OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*':ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review(it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	645669
#73	#36 AND (#71 OR #72)	1605

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 21. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library.

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	((Colon OR Colorectal OR Rectal OR Rectum) AND (Neoplasm* OR Tumor* OR Cancer* OR Carcinoma*)) AND ("Neoplasm Metastasis" OR metasta* OR advanced)):ti,ab,kw	10435
#2	Pembrolizumab OR SCH-900475 OR Keytruda OR MK-3475 OR lambrolizumab	2182
#3	("fluorouracil"):ti,ab,kw	10863
#4	((leucovorin OR Leukovorin OR Folate OR Folinic)):ti,ab,kw	4303
#5	#3 and #4	3210
#6	(bevacizumab OR avastin):ti,ab,kw	6843
#7	(Capecitabine OR Xeloda):ti,ab,kw	4264
#8	CapeOx:ti,ab,kw	110
#9	(Cetuximab OR Erbitux):ti,ab,kw	2416
#10	(Encorafenib OR Braftovi):ti,ab,kw	91
#11	(panitumumab OR Vectibix):ti,ab,kw	729
#12	(Entrectinib OR Rozlytrek):ti,ab,kw	23
#13	((trastuzumab) AND deruxtecan):ti,ab,kw	68
#14	FOLFIRI:ti,ab,kw	1190
#15	(Irinotecan OR Camptothecin OR Camptosar):ti,ab,kw	3606
#16	(ramucirumab OR Cyramza):ti,ab,kw	585
#17	(#14 or #15) and #16	100
#18	(aflibercept OR Zaltrap):ti,ab,kw	975
#19	(#14 or #15) and #18	321
#20	FOLFOX:ti,ab,kw	1373
#21	FOLFOXIRI:ti,ab,kw	269
#22	IROX:ti,ab,kw	25
#23	(Larotrectinib OR Vitakvi):ti,ab,kw	8
#24	(Nivolumab OR Opdivo):ti,ab,kw	2201
#25	(ipilimumab OR Yervoy):ti,ab,kw	1444
#26	#25 AND #24	955
#27	(Regorafenib OR Stivarga):ti,ab,kw	569
#28	(Lapatinib OR Tykerb OR pertuzumab OR Perjeta OR Omnitarg):ti,ab,kw	1364
#29	(trastuzumab):ti,ab,kw	3015
#30	#28 and #29	1006
#31	((Trifluridine and tipiracil) or Lonsurf):ti,ab,kw	198
#32	#2 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #17 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #26 OR #27 OR #28 OR #30 OR #31	20013
#33	#1 AND #32	4932

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Systematic Review Accelerator*, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros sem

duplicatas foram importados no *Rayyan*⁵, onde foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração de dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos de artigos, protocolos, materiais suplementares e registro no ClinicalTrials:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; período do estudo; alternativas comparadas;

ii) Características dos participantes: por alternativa comparada e por estudo, foram extraídas idade mediana e número de participantes total, com performance 0 (i.e., completamente ativo) na escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), com instabilidade de microssatélite alta (MSI-H), com história de terapia adjuvante, terapia neoadjuvante ou cirurgia, com BRAF, KRAS e NRAS selvagem, com KRAS ou NRAS mutante e com BRAF mutante.

iii) Resultados: resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos de sobrevida (i.e., SG e SLP): *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p e número de participantes avaliados por alternativa comparada; para desfechos dicotômicos (i.e., número de pacientes com evento adverso \geq grau 3; número de pacientes com evento adverso de qualquer grau; e taxa de resposta objetiva completa ou parcial): número de participantes com evento e número de participantes avaliados por alternativa comparada (IC ou valor de p); para desfechos contínuos (i.e., duração da resposta e qualidade de vida), média, IC 95%, diferença média ou valor de p. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções (i.e., conversão de HR e IC 95% para logaritmo natural de HR e erro-padrão, respectivamente). Para desfechos relacionados à eficácia clínica ou humanística, foi considerada a população com intenção de tratar (ITT) e para desfechos de segurança, foi considerada a população por protocolo (PP). Quando o estudo reportou resultados para diferentes subpopulações (p.ex. de acordo com mutação de genes) foi

⁵ Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* dezembro de 2016;5(1):210.

dada preferência à população total randomizada; quando apenas subpopulações estavam disponíveis foi dada preferência para a população mais prevalente (p.ex. tipo selvagem).

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0)⁶. A avaliação foi feita no nível do estudo, dos desfechos primários deste PTC e do resultado, quando pertinente. Se revisões sistemáticas atendessem aos critérios de inclusão deste PTC, teriam a qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2.

Síntese e análise dos dados

A síntese e análise dos dados foi feita por meta-análises em rede para os desfechos primários e por síntese narrativa para desfechos secundários, focando na evidência disponível para pembrolizumabe. Para condução das meta-análises, avaliação de homogeneidade e transitividade foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises. A seguir apresentamos as principais características de cada síntese e análise, segundo tipo:

Síntese e representação individual dos resultados: As características do estudo, características dos participantes, avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito (características dos participantes). Resultados individuais foram reportados para evidência de pembrolizumabe.

⁶ Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.

Meta-análises em rede: Meta-análises em rede foram conduzidas no aplicativo NMAStudio ⁷, considerando abordagem frequentista. Inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi realizada para redes com circuitos fechados e cálculo de valor de p para diferença entre as estimativas. Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos HR, risco relativo (RR) e IC 95%.

Uma vez que a evidência disponível compara pembrolizumabe com mFOLFOX6+BEV ou CET ou FOLFIRI+BEV ou CET, segundo critério médico e sem separação destes comparadores, foi necessário construir a rede com a mesma suposição de similaridade de resposta terapêutica entre esquemas quimioterápicos. Desta forma, os esquemas antineoplásicos contendo quimioterápicos clássicos (5-FU, ácido folínico, irinotecano, oxaliplatina e capecitabina), independentemente do protocolo, foram classificados como QT (p.ex., QT + BEV versus QT, pembrolizumabe versus QT); ao passo que o comparador de pembrolizumabe foi definido como QT+BEV, já que a maioria (70%) dos participantes utilizou essa combinação.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou certeza da evidência foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) ⁸. No *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁹, o GRADE não é recomendado em detrimento ao CINeMA, e vice-versa, para avaliação da qualidade da evidência em meta-análises em rede. Mas o CINeMA é preferível para redes com muitas alternativas, podendo ser implantado em redes com mais do que 2 estudos. Os dois critérios foram atendidos por todas as redes aqui apresentadas, razão para preferirmos o uso do CINeMA.

⁷ Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. [Internet]. Bern - Switzerland: SRSM Annual Meeting 2021; 2021. Disponível em: <https://www.nmastudioapp.com/home>

⁸ Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med [Internet]. 3 de abril de 2020;17(4):e1003082. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003082>

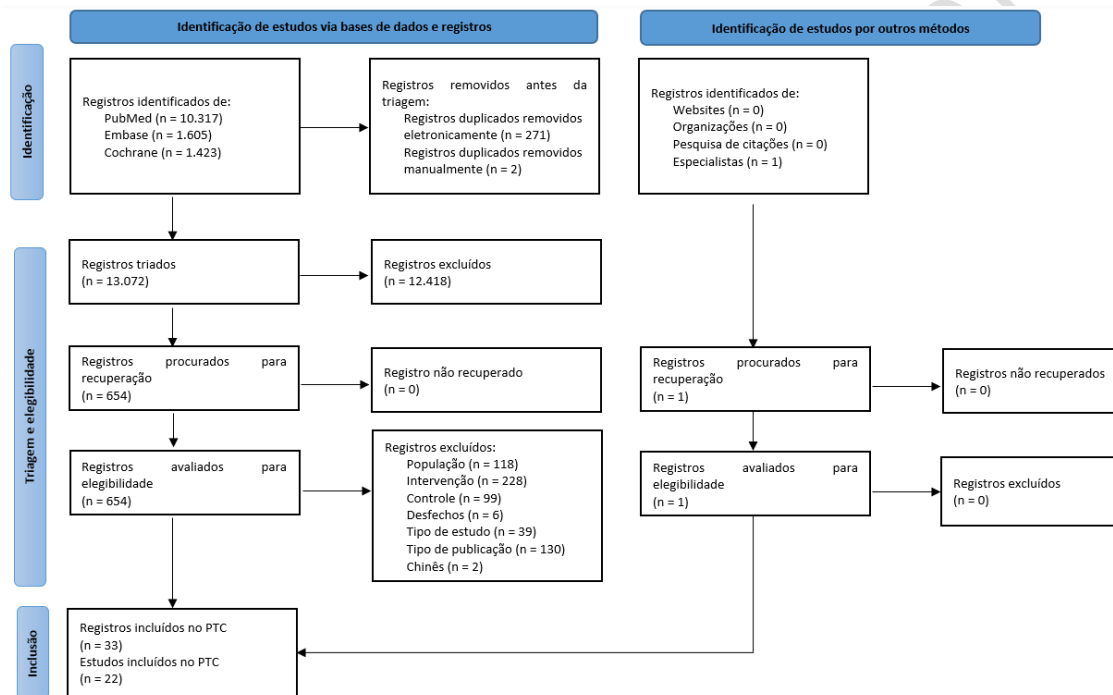
⁹ Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Handbook. 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook

Desfechos primários deste PTC foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés dos estudos avaliados, viés de relato/publicação, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência).

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Resultados da meta-análise em rede

Foram triados 13.072 registros para a meta-análise em rede. Estudos excluídos na elegibilidade, com os motivos, são apresentados ao final deste Apêndice. Ao final do processo, 33 registros referentes a 22 estudos foram incluídos, publicados entre 2003 e 2021 (42–74), contemplando 8.559 indivíduos. Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra com os motivos podem ser mencionados mediante solicitação.



Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

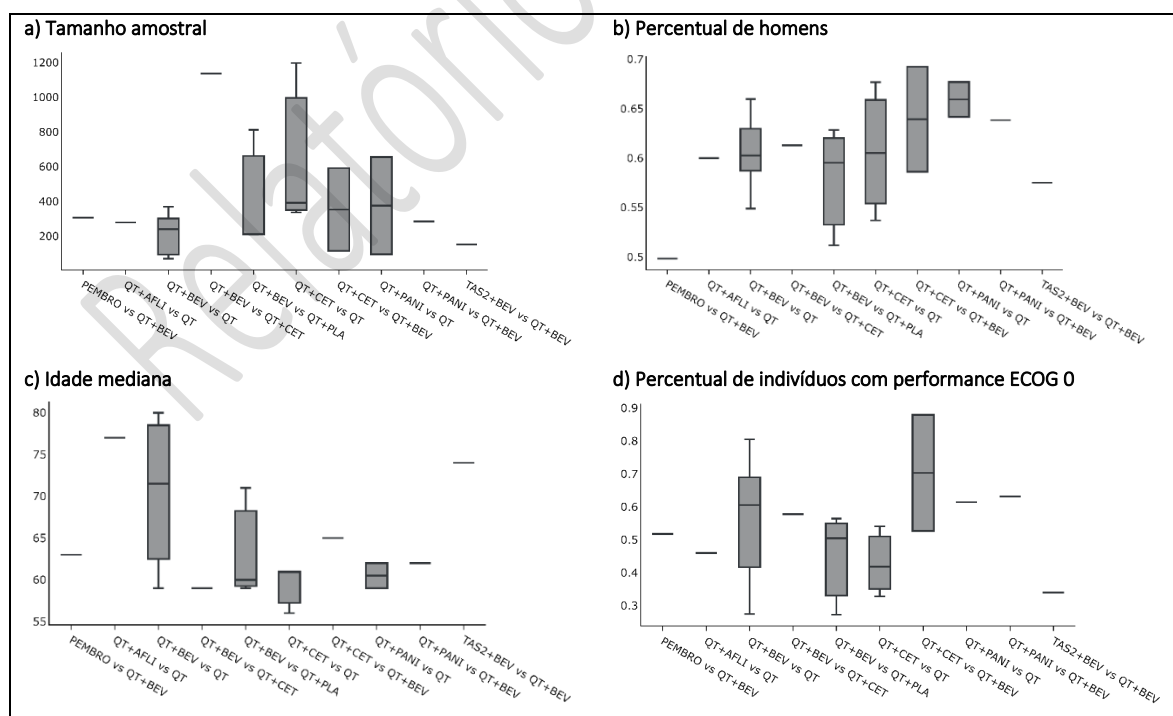
Caracterização dos estudos e participantes incluídos

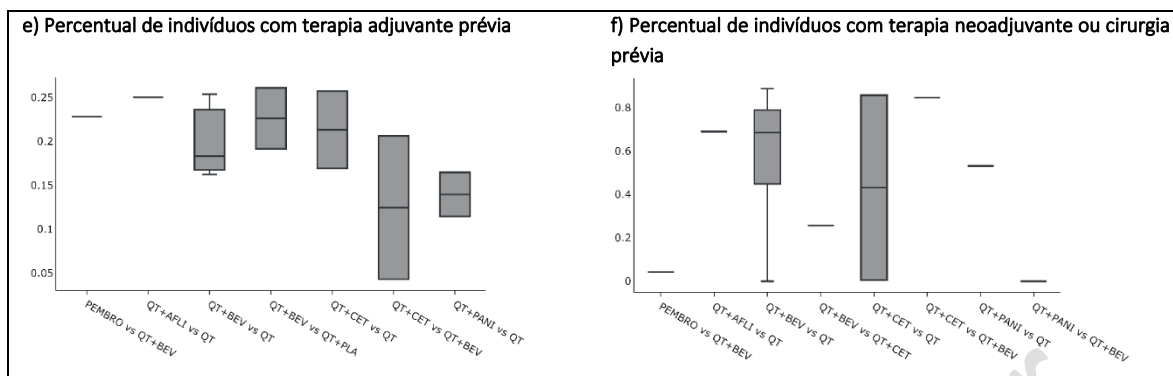
A maioria dos estudos foi realizada em mais de um país (2 a 23 países), em múltiplos centros (17 a 396 centros) e recebeu financiamento da indústria farmacêutica. O ano de início de recrutamento dos participantes variou de 1989 a 2016 entre os estudos, enquanto o tempo de acompanhamento variou de 12 a 76 meses. Com relação às características das alternativas comparadas, destaca-se que os tratamentos mais avaliados foram QT com antineoplásicos clássicos (n = 21 estudos), bevacizumabe em combinação com outros medicamentos (n = 14 estudos), cetuximabe em combinação com outros medicamentos (n = 7); ao passo que os tratamentos menos avaliados foram aflibercepte (AFLI) (n = 1 estudo), panitumumabe (PANI) (n = 1), pembrolizumabe (n = 1) e trifluridina/tipiracila (TAS2) (n = 1). Nenhum estudo avaliando

encorafenibe, entrectinibe, ipilimumabe, lapatinibe, larotrectinibe, nivolumabe, pertuzumabe, ramucirumabe e trastuzumabe atendeu aos critérios de elegibilidade deste PTC.

Com relação aos participantes, foram incluídos 8.559 adultos (mediana 140 participantes por braço do estudo, IIQ 78-214), a maioria homens (61%), com idades medianas variando de 56 a 80 anos. Em média 51% (DP 18%) dos participantes foram considerados completamente ativos (i.e., ECOG 0), 42% (DP 35%) apresentavam KRAS ou NRAS mutante, 18% (DP 7%) dos participantes realizaram terapia adjuvante prévia e 56% (mediana, IIQ 3%-77%) realizaram terapia neoadjuvante ou cirurgia prévia. Apenas dois estudos avaliaram instabilidade alta de microsatélite, sendo que um deles, KEYNOTE-177, reportou que 99% a 100% dos participantes a apresentavam, enquanto o outro estudo, VOLFI, reportou que 1% a 3% dos participantes a apresentavam. Apenas seis estudos avaliaram mutação em BRAF, variando de 4% a 57% dos participantes (42,75–79), como visualizável no quadro abaixo.

Na figura abaixo são apresentados, graficamente, a distribuição de valores dos prováveis modificadores de efeito, segundo o par de comparação com evidência direta disponível. As ilustrações sugerem preocupações quanto à transitividade para tamanho amostral (comparação QT+BEV vs. QT+CET apresenta cerca de 1200 participantes contra aproximadamente 400 das demais comparações) e percentual de homens (comparação PEMBRO vs. QT+BEV apresenta 50% de homens contra aproximadamente 60% das demais comparações).





Análise de transitividade considerando prováveis modificadores de efeito.

Legenda: AFLI: aflibercepte; BEV: bevacizumabe; CET: cetuximabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; PLA: placebo; QT: quimioterapia; TAS2: trifluridina/tipiracila.

Relatório preliminar

Caracterização dos participantes incluídos nos estudos, segundo alternativa avaliada e em ordem decrescente de publicação.

Estudo	Alternativa	Participantes (N)	Homens, n (%)	Idade mediana (faixa)	Performance ECOG 0, n (%)	Terapia adjuvante prévia, n (%)	Terapia neoadjuvante ou cirurgia prévia, n (%)	KRAS ou NRAS mutante, n (%)
KEYNOTE-177	PEMBRO	153	71 (46)	63 (24-93)	75 (49)	33 (22)	5 (3)	33 (22)
KEYNOTE-177	QT+BEV ^c	154	82 (53)	62 (26-90)	84 (55)	37 (24)	8 (5)	41 (27)
FIRE-3	QT+CET	297	214 (72)	64 (38-79)	154 (52)	66 (22)	249 (84)	159 (53)
FIRE-3	QT+BEV	295	196 (66)	65 (27-76)	158 (54)	56 (19)	252 (85)	158 (53)
BECOME	QT+BEV	121	79 (65)	58 (29-75)	83 (68)	NR	0	121 (100)
BECOME	QT	120	80 (66)	59 (24-72)	74 (61)	NR	0	121 (100)
TASCO	TAS2+BEV	77	40 (52)	73 (43-83)	26 (34)	21 (27)	NR	44 (57)
TASCO	QT+BEV	76	48 (62)	75 (33-91)	26 (34)	15 (20)	NR	43 (57)
VOLFI	QT+PANI	63	41 (65)	58 (31-76)	38 (60)	8 (12)	33 (52)	NR
VOLFI	QT	33	24 (72)	60 (32-77)	21 (63)	3 (9)	18 (54)	NR
ATOM	QT+BEV	57	34 (59)	64 (32-80)	51 (89)	3 (5)	NR	2 (3)
ATOM	QT+CET	59	34 (57)	65 (42-79)	51 (86)	2 (3)	NR	0
PRODIGE-20	QT+BEV	51	26 (51)	80 (75-88)	15 (29)	NR	31 (60)	NR
PRODIGE-20	QT	51	30 (58)	80 (75-90)	13 (25)	NR	30 (58)	NR
TAILOR	QT+CET	193	127 (65)	56 (21-83)	63 (32)	51 (26)	0	NR
TAILOR	QT	200	139 (69)	56 (21-78)	66 (33)	50 (25)	2 (1)	NR
PEAK ^a	QT+PANI	142	86 (61)	63 (23-82)	89 (63)	NR	0	NR
PEAK ^a	QT+BEV	143	96 (67)	61 (28-82)	91 (64)	NR	0	NR
Venook 2017	QT+BEV	559	348 (62)	59 (21-85)	324 (58)	81 (14)	150 (26)	0
Venook 2017	QT+CET	578	349 (60)	59 (20-89)	333 (57)	79 (13)	142 (24)	0
AFFIRM	QT	117	68 (58)	63 (37-87)	NR	12 (10)	NR	NR
AFFIRM	QT+AFLI	119	76 (63)	62 (29-79)	NR	11 (9)	NR	NR
ITACa	QT+BEV	176	108 (61)	66 (34-83)	144 (81)	34 (19)	134 (76)	64 (41)

ITACa	QT	194	115 (59)	66 (33-82)	154 (79)	26 (13)	146 (75)	71 (42)
PRIME ^b	QT+PANI	325	217 (67)	62 (27-85)	NR	53 (16)	NR	0
PRIME ^b	QT	331	204 (62)	61 (24-82)	NR	55 (17)	NR	0
AVEX	QT+BEV	140	84 (60)	76 (70-87)	70 (50)	45 (32)	103 (74)	NR
AVEX	QT	140	84 (60)	77 (70-87)	60 (43)	26 (19)	89 (64)	NR
OPUS	QT	168	92 (55)	60 (30-82)	76 (45)	36 (21)	152 (91)	47 (28)
OPUS	QT+CET	169	89 (53)	62 (24-82)	65 (39)	21 (12)	137 (81)	52 (30)
CRYSTAL	QT	599	356 (59)	61 (19-84)	318 (53)	116 (19)	NR	350 (58)
CRYSTAL	QT+CET	599	369 (61)	61 (22-82)	330 (55)	127 (21)	NR	316 (52)
Hurwitz 2005	QT+PLA	100	63 (63)	60	45 (45)	NR	NR	NR
Hurwitz 2005	QT+BEV	110	69 (62)	59	61 (55)	NR	NR	NR
Kabbinavar 2005	QT+PLA	105	51 (48)	70	28 (26)	21 (20)	NR	NR
Kabbinavar 2005	QT+BEV	104	56 (53)	71	29 (27)	19 (18)	NR	NR
Madden 2005	QT	73	40 (55)	54 (13)	7 (10)	NR	NR	NR
Madden 2005	PLA	74	44 (59)	56 (10)	8 (11)	NR	NR	NR
Hurwitz 2004	QT+PLA	411	247 (60)	59	226 (55)	115 (28)	NR	NR
Hurwitz 2004	QT+BEV	402	237 (59)	59	233 (58)	97 (24)	NR	NR
Kabbinavar 2003	QT	36	27 (75)	NR	22 (61)	8 (22)	35 (97)	NR
Kabbinavar 2003	QT+BEV	35	17 (49)	NR	21 (60)	5 (14)	28 (80)	NR

Legenda: **a** – Extraídas as características de subgrupo com tipo selvagem para RAS e não extraídas características do subgrupo com tipo selvagem para RAS/BRAF; **b** – Extraídas as características de subgrupo com tipo selvagem para KRAS e não extraídas características do subgrupo com tipo mutado de KRAS; **c** – O grupo comparador foi composto por 154 participantes tratados com mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumabe (BEV) ou cetuximabe (CET) ou FOLFIRI+BEV ou CET. Entretanto, para viabilizar a conectividade da meta-análise em rede e considerando que a maioria utilizou QT+BEV, o comparador é assim denominado. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **KRAS:** Kirsten rat sarcoma vírus; **N:** número; **NR:** Não reportado; **NRAS:** neural rat sarcoma vírus; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **QT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

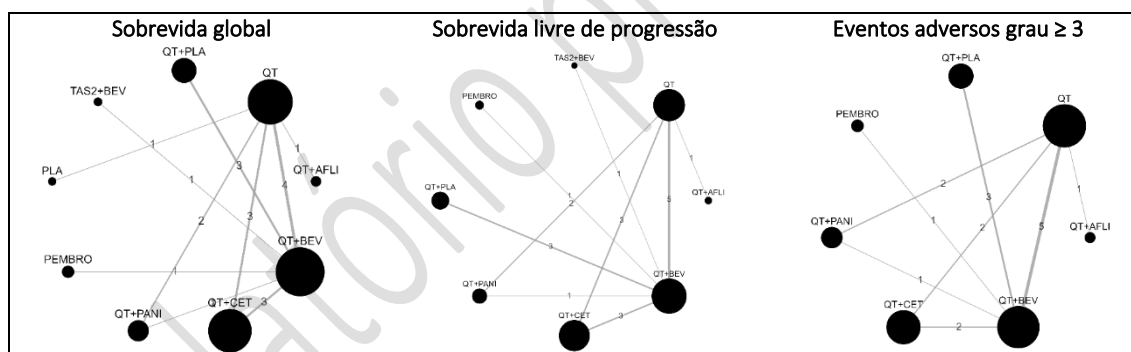
De 22 ECR incluídos na síntese de evidências, 19, 21 e 17 reportaram sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos de grau ≥ 3 , respectivamente, como ilustrado no quadro abaixo.

Características dos estudos incluídos na meta-análise em rede.

Estudo	Ano da última publicação	País ou N/N centros	Período do recrutamento	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas	Financiamento
KEYNOTE-177 (NCT02563002)	2022	23 (192)	2016-2018	44,5 meses	PEMBRO versus mFOLFOX6 ou FOLFIRI (sozinho ou combinado a BEV ou CET)	Merck Sharp & Dohme Corp.
FIRE-3 (NCT00433927)	2021	Alemanha e Áustria (116)	2007-2012	71-76 meses	FOLFIRI+CET versus FOLFIRI+BEV	Merck KGaA
BECOME (NCT01972490)	2020	China (1)	2013-2017	37 meses	FOLFOX+BEV versus FOLFOX	Xu jianmin
TASCO (NCT02743221)	2020	12 (57)	2016-2017	NR	TAS2+BEV versus CAP+BEV	Institut de Recherches Internationales Servier e ADIR, a Servier Group company
VOLFI (NCT01328171)	2019	Alemanha (19)	2011-2016	44,2-63,3 meses	FOLFOXIRI+PANI versus FOLFOXIRI	AIO-Studien-gmbH; Amgen; e ClinAssess GmbH
ATOM (NCT01836653)	2019	Japão (63)	2013-2016	24,3 meses	FOLFOX+BEV versus FOLFOX+CET	EPS Corporation
PRODIGE-20 (NCT01900717)	2018	França (1)	2011-2013	20,4 meses	BEV+5-FU+FA, FOLFOX ou FOLFIRI versus 5-FU+FA, FOLFOX ou FOLFIRI	Centre Hospitalier Universitaire Dijon
TAILOR (NCT01228734)	2018	China (25)	2010-2016	44,4-48,7 meses	FOLFOX+CET versus FOLFOX	Merck KGaA
PEAK (NCT00819780)	2017	6 (95)	2009-2011	25,7-29,8 meses	FOLFOX+PANI versus FOLFOX+BEV	Amgen
Venook 2017 (NCT00265850)	2017	Canadá e EUA (396)	2005-2012	NR	FOLFOX ou FOLFIRI+CET versus FOLFOX ou FOLFIRI+BEV	Alliance for Clinical Trials in Oncology; National Cancer Institute (NCI); Southwest Oncology Group; Bristol-Myers Squibb; e Aptuit Inc.
AFFIRM (NCT00851084)	2016	7 (37)	2009-2010	17,5 meses	FOLFOX+AFLI versus FOLFOX	Sanofi
ITACa (NCT01878422)	2015	Itália (17)	2007-2012	36 meses	FOLFIRI ou FOLFOX+BEV versus FOLFIRI ou FOLFOX	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori
PRIME (NCT00364013)	2014	19 (113)	2006-2008	12,2-17,8 meses	FOLFOX+PANI versus FOLFOX	Amgen
AVEX (NCT00484939)	2013	10 (40)	2007-2010	21,6-34,4 meses	BEV+CAP versus CAP	Hoffmann-La Roche

OPUS (NCT00125034)	2011	13 (78)	2005-2006	NR	FOLFOX+CET versus FOLFOX	Merck KGaA
CRYSTAL (NCT00154102)	2011	30 (154)	2004-2006	29,4-29,9 meses	FOLFIRI+CET versus FOLFIRI	Merck KGaA
Hurwitz 2005 (NR)	2005	NR	NR	NR	FOLFIRI+PLA versus 5-FU+FA+BEV	NR
Kabbinavar 2005 (NR)	2005	Austrália, EUA e Nova Zelândia (60)	2000-2002	NR	5-FU+FA+BEV versus 5-FU+FA+PLA	NR
Madden 2005 (NR)	2005	África do Sul (1)	1989-2001	NR	5-FU+FA versus PLA	NR
Hurwitz 2004 (NR)	2004	Austrália, EUA e Nova Zelândia (164)	2000-2002	NR	FOLFIRI+PLA versus FOLFIRI+BEV	Genentech
Kabbinavar 2003 (NR)	2003	NR	NR	NR	5-FU+FA versus 5-FU+FA+BEV	

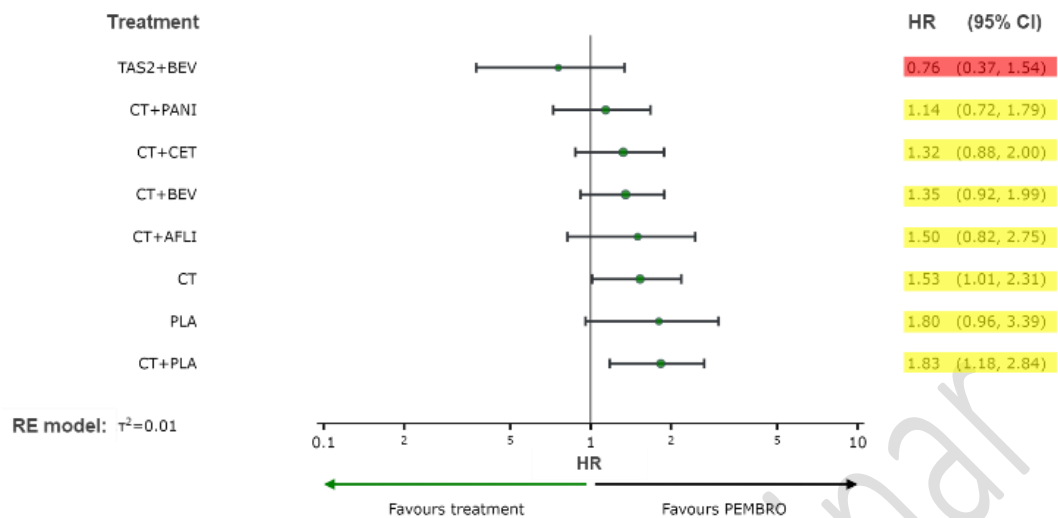
Os diagramas das meta-análises em rede para os três desfechos avaliados são apresentados a seguir.



As redes foram elaboradas considerando os diferentes tratamentos como os "nós", cujo tamanho representa a quantidade de participantes randomizados para o tratamento. Os nós são conectados por linhas e números que representam a disponibilidade de evidência direta e quantidade de ensaios clínicos randomizados, respectivamente. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **QT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

Sobrevida global

Na figura a seguir, observa-se que o tratamento com pembrolizumabe não foi diferente da maioria dos comparadores, exceto QT (quimioterapia) e QT+PLA (placebo), em relação aos quais pembrolizumabe foi mais eficaz (Figura 2). O tempo de acompanhamento variou de 12 a 76 meses.

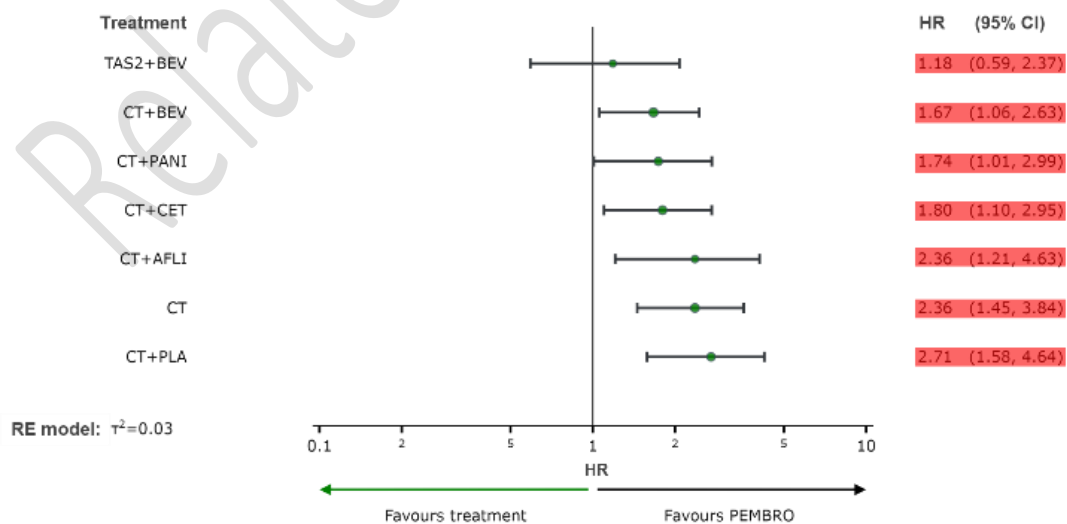


Forest plot da meta-análise em rede para sobrevida global.

Legenda: As cores representam a certeza da evidência para o par segundo ferramenta CINeMA, sendo que vermelho representa muito baixa qualidade da evidência e amarelo baixa qualidade da evidência. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **CI:** confidence interval; **HR:** hazard ratio; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **CT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila. **Nota:** Os HR são dos tratamentos em relação a pembrolizumabe. Desta forma, para considerar o inverso, por exemplo, pembrolizumabe comparado a quimioterapia + bevacizumabe, é necessário inverter o HR. O cálculo da inversão resultará em HR 0,74 (IC 95% 0,50; 1,14), equivalente ao identificado no ECR KEYNOTE-177.

Sobrevida livre de progressão

O tratamento com pembrolizumabe foi associado a uma redução no risco de progressão da doença na comparação com QT+BEV (bevacizumabe), QT+PANI (panitumumabe), QT+CET (cetuximabe), QT+AFLI (aflibercepte), QT e QT+PLA, conforme demonstra a figura a seguir. O tempo de acompanhamento variou de 12 a 76 meses.



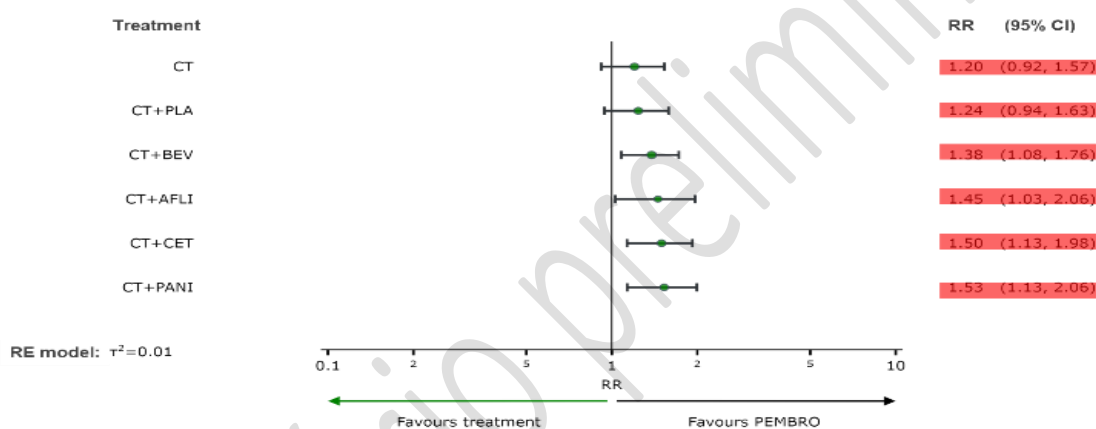
Forest plot da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão.

Legenda: A cor representa a certeza da evidência para o par segundo ferramenta CIneMA, sendo que vermelho representa muito baixa qualidade da evidência. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **CI:** *confidence interval*; **HR:** hazard ratio; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **CT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

Nota: Os HR são dos tratamentos em relação a pembrolizumabe. Desta forma, para considerar o inverso, por exemplo, pembrolizumabe comparado a quimioterapia + bevacizumabe, é necessário inverter o HR. O cálculo da inversão resultará em HR 0,60 (IC 95% 0,38; 0,94), equivalente ao identificado no ECR KEYNOTE-177.

Pelo menos um evento adverso grau ≥ 3

Na comparação indireta com pembrolizumabe a maioria dos tratamentos parece ser menos segura (i.e., QT+BEV, QT+AFLI, QT+CET e QT+PANI), com risco de evento adverso de grau ≥ 3 de 38% a 53% maior em média que no grupo pembrolizumabe; e nenhum tratamento foi mais seguro que pembrolizumabe, conforme apresentado na figura a seguir.



Forest plots da meta-análise em rede para pacientes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3.

Legenda: A cor representa a certeza da evidência para o par segundo ferramenta CIneMA, sendo que vermelho representa muito baixa qualidade da evidência. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **CI:** *confidence interval*; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **CT:** quimioterapia; **RR:** risco relativo; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

A análise de consistência entre as estimativas direta, mista e indiretas é apresentada a seguir.

Avaliação de consistência entre estimativas direta, mista e indiretas de sobrevida global para as comparações possíveis.

Comparação	Estimativas direta	Estimativas indiretas	Valor p
QT vs QT+BEV	1,1596	1,1	0,7102
QT vs QT+CET	1,1538	1,161	0,9692
QT vs QT+PANI	1,2974	1,51	0,5514
QT+CET vs QT+BEV	0,9783	0,984	0,9692
QT+PANI vs QT+BEV	0,76	0,885	0,5514

Elaboração própria. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **QT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

Avaliação de consistência entre estimativas direta, mista e indiretas de sobrevida livre de progressão para as comparações possíveis.

Comparação	Estimativas direta	Estimativas indiretas	Valor p
QT vs QT+BEV	1,6221	1,095	0,0346
QT vs QT+CET	1,2242	1,482	0,3454
QT vs QT+PANI	1,1358	2,208	0,035
QT+CET vs QT+BEV	1,0051	1,217	0,3454
QT+PANI vs QT+BEV	0,68	1,322	0,035

Elaboração própria. Valor p em vermelho sugere intransitividade. **AFLI**: aflibercepte; **BEV**: bevacizumabe; **CET**: cetuximabe; **PANI**: panitumumabe; **PEMBRO**: pembrolizumabe; **PLA**: placebo; **QT**: quimioterapia; **TAS2**: trifluridina/tipiracila.

Avaliação de consistência entre estimativas direta, mista e indiretas de eventos adversos de grau ≥ 3 para as comparações possíveis.

Comparação	Estimativas direta	Estimativas indiretas	Valor p
QT vs QT+BEV	0,8168	0,99	0,1197
QT vs QT+CET	0,8302	0,738	0,3994
QT vs QT+PANI	0,8258	0,654	0,2164
QT+CET vs QT+BEV	1,1485	1,021	0,3994
QT+PANI vs QT+BEV	1,298	1,028	0,2164

Elaboração própria. **AFLI**: aflibercepte; **BEV**: bevacizumabe; **CET**: cetuximabe; **PANI**: panitumumabe; **PEMBRO**: pembrolizumabe; **PLA**: placebo; **QT**: quimioterapia; **TAS2**: trifluridina/tipiracila.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) (80), da seguinte forma:

- Para sobrevida global, a certeza da evidência foi predominantemente classificada como BAIXA, tendo em vista limitações de risco de viés, imprecisão e/ou heterogeneidade.
- Para sobrevida livre de progressão, a certeza da evidência foi predominantemente classificada como MUITO BAIXA, tendo em vista limitações de risco de viés (Apêndice 3), imprecisão e/ou heterogeneidade.
- Para eventos adversos de grau ≥ 3 , a certeza da evidência foi classificada como MUITO BAIXA para todos os pares, pelos mesmos motivos supracitados. Análises de inconsistência das meta-análises podem ser consultadas no Apêndice 3.

Ainda que o reduzido número de estudos disponíveis para pembrolizumabe (n = 1) não seja motivo para reduzir a confiança da evidência, a imprecisão relacionada ao número de participantes avaliados no conjunto da evidência disponível para pembrolizumabe para sobrevida global e sobrevida livre de progressão é motivo para rebaixamento desta certeza. Isso sugere que na medida que novos estudos estejam disponíveis, especialmente comparações diretas de pembrolizumabe com outros

comparadores diferentes dos avaliados no KEYNOTE-177 ou ainda novos resultados para maiores tempos de acompanhamento, é possível que a certeza da evidência aumente.

A maior segurança de pembrolizumabe na comparação com a maioria das alternativas disponíveis, avaliada pela proporção de pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 , deve ser interpretada com cautela, uma vez que na maioria dos estudos não se realizou o cegamento de participantes, o que é importante para desfechos subjetivos e que dependem do relato dos participantes. Além disso, heterogeneidade estatística também foi identificada, a qual pode ter sido fomentada pela diferença de quimioterápicos utilizados entre os estudos, que foram agrupados como QT.

Avaliação da certeza da evidência de sobrevida global, segundo ferramenta CInEMA, para as comparações envolvendo pembrolizumabe.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de reporte	Indiretividade	Imprecisão	Heterogeneidade de	Incoerência	Classificação de certeza
CT+BEV:PEMBRO	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixa
CT+AFLI:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
CT+CET:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
CT+PANI:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
CT+PLA:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
PEMBRO:PLA	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
PEMBRO:TAS2+BEV	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa

Elaboração própria. AFLI: aflibercepte; BEV: bevacizumabe; CET: cetuximabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; PLA: placebo; QT: quimioterapia; TAS2: trifluridina/tipiracila.

Avaliação da certeza da evidência de sobrevida livre de progressão, segundo ferramenta CInEMA, para as comparações envolvendo pembrolizumabe.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de reporte	Indiretividade	Imprecisão	Heterogeneidade de	Incoerência	Classificação de certeza
CT+BEV:PEMBRO	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
CT:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
CT+AFLI:PEMBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
CT+CET:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
CT+PANI:PEMBRO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
CT+PLA:PEMBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa
PEMBRO:TAS2+BEV	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa

Elaboração própria. **AFLI**: aflibercepte; **BEV**: bevacizumabe; **CET**: cetuximabe; **PANI**: panitumumabe; **PEMBRO**: pembrolizumabe; **PLA**: placebo; **QT**: quimioterapia; **TAS2**: trifluridina/tipiracila.

Avaliação da certeza da evidência de eventos adversos de grau ≥ 3 , segundo ferramenta CINeMA.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de reporte	Indiretividade	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de certeza
CT+BEV:PE MBRO	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT:PEMBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT+AFLI:PE MBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT+CET:PE MBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT+PANI:PE MBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
CT+PLA:PEMBRO	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa

Elaboração própria. **AFLI**: aflibercepte; **BEV**: bevacizumabe; **CET**: cetuximabe; **PANI**: panitumumabe; **PEMBRO**: pembrolizumabe; **PLA**: placebo; **QT**: quimioterapia; **TAS2**: trifluridina/tipiracila.

Relatório preliminar

APÊNDICE 3 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Para o desfecho sobrevida global reportada pelos ECR, a maioria das avaliações resultou em ‘algumas preocupações’ (13 de 19 avaliações) quanto ao risco de viés geral devido à: i) viés de randomização, ii) viés de desvio das intervenções pretendidas, e iii) ausência de citação de um protocolo registrado *a priori* para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. Para sobrevida livre de progressão, a maioria das avaliações resultou em ‘alto risco de viés’ (13 de 21 avaliações) quanto ao risco de viés geral devido à: i) viés de randomização, ii) viés de desvio das intervenções pretendidas, iii) viés devido à mensuração do desfecho, e iv) ausência de citação de um protocolo registrado *a priori* para avaliação de potencial reporte seletivo de resultados. Para eventos adversos, a maioria das avaliações resultou em ‘alto risco de viés’ (16 de 17 avaliações) quanto ao risco de viés geral devido à: i) viés de randomização, ii) viés de desvio das intervenções pretendidas, iii) dados incompletos, e iv) viés devido à mensuração do desfecho. A classificação por domínio pode ser observada nas figuras abaixo.

Relatório preliminar

Estudo	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
AFFIRM	QT+AFLI	QT	+	+	+	+	+	+
ATOM	QT+BEV	QT+CET	+	+	+	+	+	+
AVEX	QT+BEV	QT	+	!	+	+	+	!
BECOME	QT+BEV	QT	+	!	+	+	+	!
CRYSTAL	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
FIRE-3	QT+BEV	QT+CET	+	!	+	+	+	-
Hurwitz 2004	QT+BEV	QT+PLA	+	!	+	+	!	!
Hurwitz 2005	QT+BEV	QT+PLA	+	+	+	+	!	!
ITACa	QT+BEV	QT	+	+	+	+	+	+
Kabbinavar 2005	QT+BEV	QT+PLA	!	+	+	+	!	!
KEYNOTE-177	PEMBRO	QT+BEV	+	!	+	+	+	!
Madden 2005	QT	PLA	+	+	+	+	!	!
OPUS	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
PEAK	QT+PANI	QT+BEV	+	+	+	+	+	+
PRIME	QT+PANI	QT	+	!	+	+	+	!
TAILOR	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
TASCO	TAS2+BEV	QT+BEV	+	-	+	+	+	-
Venook 2017	QT+BEV	QT+CET	!	+	+	+	+	!
VOLFI	QT+PANI	QT	+	!	+	+	+	!

Risco de viés por estudo para o desfecho sobrevida global.

D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização, D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção, D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos, D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho, D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado. AFLI: aflibercepte; BEV: bevacizumabe; CET: cetuximabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; PLA: placebo; QT: quimioterapia; TAS2: trifluridina/tipiracila.

Estudo	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
AFFIRM	QT+AFLI	QT	+	+	+	-	+	-
ATOM	QT+BEV	QT+CET	+	+	+	+	+	+
AVEX	QT+BEV	QT	+	!	+	-	+	-
BECOME	QT+BEV	QT	+	!	+	-	+	-
CRYSTAL	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
FIRE-3	QT+BEV	QT+CET	+	!	+	-	+	-
Hurwitz 2004	QT+BEV	QT+PLA	+	!	+	-	!	-
Hurwitz 2005	QT+BEV	QT+PLA	+	+	+	-	!	-
ITACa	QT+BEV	QT	+	+	+	-	+	-
Kabbinavar 2003	QT+BEV	QT	-	!	+	+	!	-
Kabbinavar 2005	QT+BEV	QT+PLA	!	+	+	-	!	-
KEYNOTE-177	PEMBRO	QT+BEV	+	!	+	+	+	!
OPUS	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
PEAK	QT+PANI	QT+BEV	+	+	+	-	+	-
PRIME	QT+PANI	QT	+	!	+	+	+	!
PRODIGE-20	QT+BEV	QT	!	+	+	-	+	-
PRODIGE-20	QT+BEV	QT	!	+	+	+	+	!
TAILOR	QT+CET	QT	+	!	+	+	+	!
TASCO	TAS2+BEV	QT+BEV	+	-	+	-	+	-
Venook 2017	QT+BEV	QT+CET	!	+	+	-	+	-
VOLFI	QT+PANI	QT	+	!	+	+	+	!

Risco de viés por estudo para o desfecho sobrevida livre de progressão.

D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização, D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção, D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos, D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho, D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado. AFLI: aflibercepte; BEV: bevacizumabe; CET: cetuximabe; PANI: panitumumabe; PEMBRO: pembrolizumabe; PLA: placebo; QT: quimioterapia; TAS2: trifluridina/tipiracila.

Estudo	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
AFFIRM	QT+AFLI	QT	+	!	+	-	+	-
ATOM	QT+BEV	QT+CET	+	+	+	-	+	-
AVEX	QT+BEV	QT	+	!	+	-	+	-
BECOME	QT+BEV	QT	+	+	+	-	+	-
CRYSTAL	QT+CET	QT	+	!	+	-	+	-
FIRE-3	QT+BEV	QT+CET	+	-	-	-	+	-
Hurwitz 2004	QT+BEV	QT+PLA	+	!	+	-	!	-
Hurwitz 2005	QT+BEV	QT+PLA	+	+	+	-	!	-
ITACa	QT+BEV	QT	+	+	+	-	+	-
Kabbinavar 2003	QT+BEV	QT	-	!	+	-	!	-
Kabbinavar 2005	QT+BEV	QT+PLA	!	-	+	-	!	-
KEYNOTE-177	PEMBRO	QT+BEV	+	!	+	-	+	-
OPUS	QT+CET	QT	+	-	+	!	+	-
PEAK	QT+PANI	QT+BEV	+	-	+	-	+	-
PRIME	QT+PANI	QT	+	-	-	-	+	-
PRODIGE-20	QT+BEV	QT	!	+	+	!	+	!
VOLFI	QT+PANI	QT	+	-	+	-	+	-

Risco de viés por estudo para o desfecho pacientes com ao menos um evento adverso de grau ≥ 3 .

D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização, **D2:** domínio relativo a vieses de desvios da intervenção, **D3:** domínio relativo a vieses de dados incompletos, **D4:** domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho, **D5:** domínio relativo a vieses de reporte de resultado. **AFLI:** aflibercepte; **BEV:** bevacizumabe; **CET:** cetuximabe; **PANI:** panitumumabe; **PEMBRO:** pembrolizumabe; **PLA:** placebo; **QT:** quimioterapia; **TAS2:** trifluridina/tipiracila.

APÊNDICE 4 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

	Exponencial	Weibull	Lognormal	Loglogística
Sobrevida global – quimioterapia				
Intercepto	4,0509	4,162965	3,6685	3,6354
Escala	1,0000	1,2326550	1,6734	0,9865
AIC	-583,9012	-580,5355	-571,6076	-576,9746
BIC	-580,8936	-577,5279	-568,6000	-573,9670
Lambda	0,0174	0,0341	0,1117	0,0251
Gamma	1,0000	0,8113	0,5976	1,0137
Sobrevida global – pembrolizumabe				
Intercepto	4,3842	4,739520	4,1229	4,0927
Escala	1,0000	1,4814	2,0094	1,1477
AIC	-504,6788	-492,1140	-486,1602	-493,5727
BIC	-501,6467	-489,0820	-483,1282	-490,5407
Lambda	0,0125	0,0408	0,1285	0,0283
Gamma	1,0000	0,6750	0,4977	0,8713
Sobrevida livre de progressão 1 – quimioterapia				
Intercepto	2,6073	2,616961	2,1510	2,1372
Escala	1,0000	0,9112	1,0279	0,6152
AIC	-523,6637	-522,1682	-504,7213	-510,5182
BIC	-520,6267	-519,1312	-501,6843	-507,4813
Lambda	0,0737	0,0566	0,1234	0,0310
Gamma	1,0000	1,0975	0,9728	1,6254
Sobrevida livre de progressão 1 – pembrolizumabe				
Intercepto	3,1502	3,330743	2,4308	2,3137
Escala	1,0000	1,9823	2,3063	1,3138
AIC	-579,2559	-524,3518	-508,8636	-514,3742
BIC	-576,2255	-521,3214	-505,8331	-511,3437
Lambda	0,0428	0,1863	0,3485	0,1718
Gamma	1,0000	0,5045	0,4336	0,7612
Sobrevida livre de progressão 2 – quimioterapia				
Intercepto	3,6815	3,698076	3,2178	3,2008
Escala	1,0000	1,0759	1,3836	0,8264
AIC	-632,2170	-631,5361	-618,7406	-623,6064
BIC	-629,1801	-628,4992	-615,7036	-620,5695
Lambda	0,0252	0,0322	0,0977	0,0208
Gamma	1,0000	0,9295	0,7228	1,2100
Sobrevida livre de progressão 2 – pembrolizumabe				
Intercepto	4,2451	4,526174	3,9400	3,9149
Escala	1,0000	1,4474	1,9846	1,1420
AIC	-535,4721	-523,2060	-516,2801	-523,8006
BIC	-532,4417	-520,1756	-513,2497	-520,7701
Lambda	0,0143	0,0438	0,1373	0,0324
Gamma	1,0000	0,6909	0,5039	0,8756

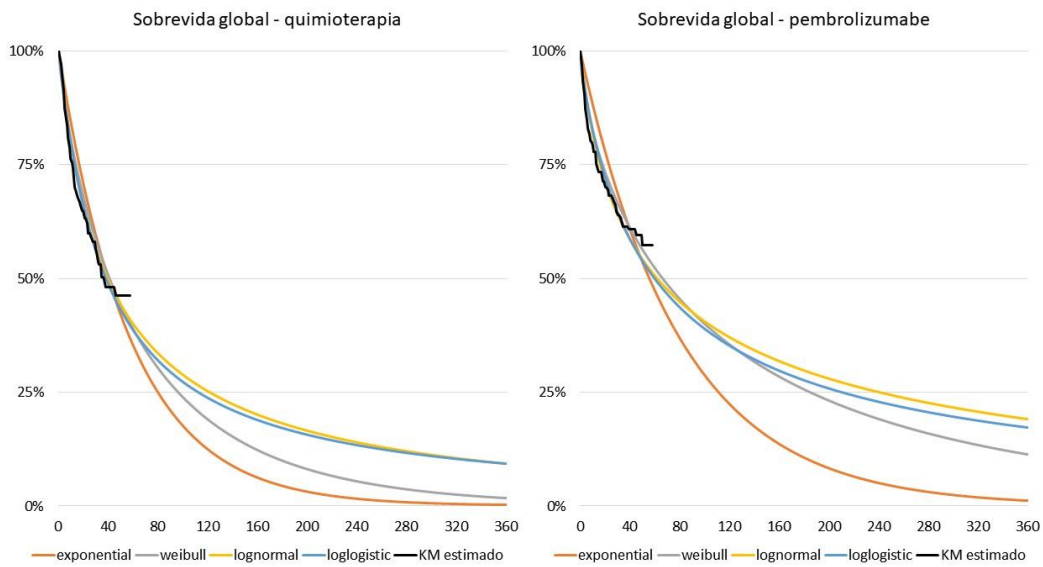
Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz.

APÊNDICE 5 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Recurso	Valor utilizado* (em R\$)	Fonte
Pembrolizumabe - MENSAL (200mg a cada três semanas ou 400mg a cada seis semanas) - MENSAL	R\$ 22.406,00	MSD (Fabricante)
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados ao pembrolizumabe - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3) Anemia (transusão de concentrado de hemácia) (03.06.02.006-8)	34,11 ¹	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (estado livre de progressão) - MENSAL Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 1ª linha (03.04.02.001-0) Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 1ª linha (03.04.02.009-5)	2.224,00	SIGTAP/Datasus
Eventos adversos ≥ grau 3, relacionados à quimioterapia - MENSAL Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico (03.04.10.001-3) Anemia (transusão de concentrado de hemácia) (03.06.02.006-8) Neutropenia (transusão de concentrado de hemácia) (03.06.02.006-8) Neuropatia periférica (atendimento fisioterapêutica em paciente oncológico) (03.02.02.002-0)	36,96 ¹	SIGTAP/Datasus
Acompanhamento do paciente durante o tratamento - MENSAL Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2) TC de pelve/bacia e abdomen inferior (02.06.03.003-7) – CADA DOIS MESES Dosagem de Transaminase glutâmico-oxalacética (02.02.01.064-3) Dosagem de Transaminase glutâmico-piruvica (02.02.01.065-1) Dosagem de bilirrubina total e frações (02.02.01.020-1) Dosagem de desidrogenase láctica (02.02.01.036-8) Dosagem de gama-glutamil-transferase (02.02.01.046-5) Dosagem de 5-nucleotidase (02.02.01.009-0) Hemograma completo (02.02.02.038-0) Dosagem de cálcio (02.02.01.021-0) Dosagem de sódio (02.02.01.063-5) Dosagem de fosforo (02.02.01.043-0) Dosagem de amilase (02.02.01.018-0) Determinação de tempo e atividade da protrombina (2.02.02.014-2)	110,69	SIGTAP/Datasus
Quimioterapia (após primeira progressão) - MENSAL Quimioterapia do adenocarcinoma de colón avançado - 2ª linha (03.04.02.002-8) Quimioterapia do carcinoma de reto avançado - 2ª linha (03.04.02.010-9)	2.224,00	SIGTAP/Datasus
Melhores cuidados de suporte (após segunda progressão) - MENSAL Atendimento de pacientes em cuidados paliativos (03.01.41.001-4) Consulta médica em atenção especializada (03.01.01.007-2) TC de pelve/bacia e abdomen inferior – bimestral (02.06.03.003-7) Pesquisa de antígeno carcinoembrionário – trimestral (02.02.03.096-2) Tratamento clínico do paciente oncológico (03.04.10.002-1)	450,09	SIGTAP/Datasus

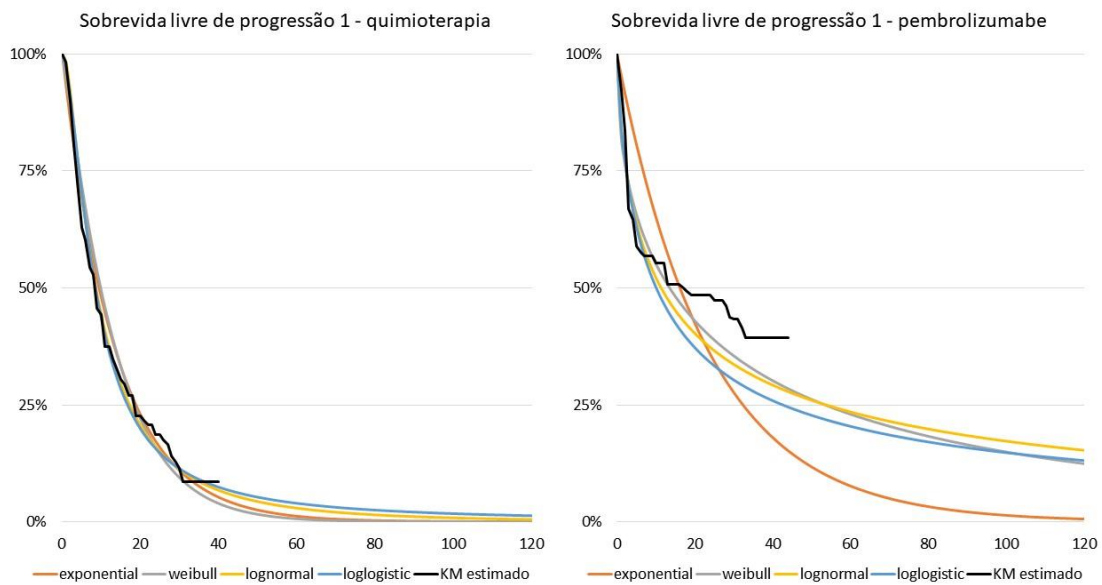
Fonte: elaboração própria. *Consulta realizada em 25 de maio de 2023. ¹Diferentes taxas de eventos adversos entre os grupos contribuem para a diferença de custo.

APÊNDICE 6 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica



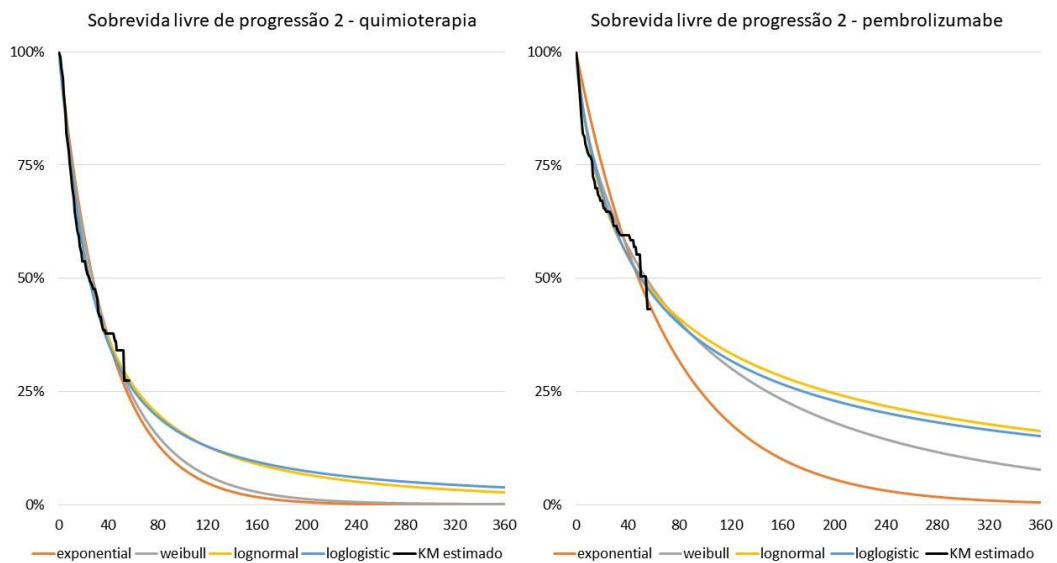
Curvas de extrapolação para sobrevida global.

Fonte: elaboração própria.



Curvas de extrapolação para sobrevida livre de progressão da primeira linha de tratamento.

Fonte: elaboração própria.



Curvas de extrapolação para sobrevida livre de progressão da segunda linha de tratamento.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 7 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Resultados considerando redução do custo, conforme proposto pela indústria

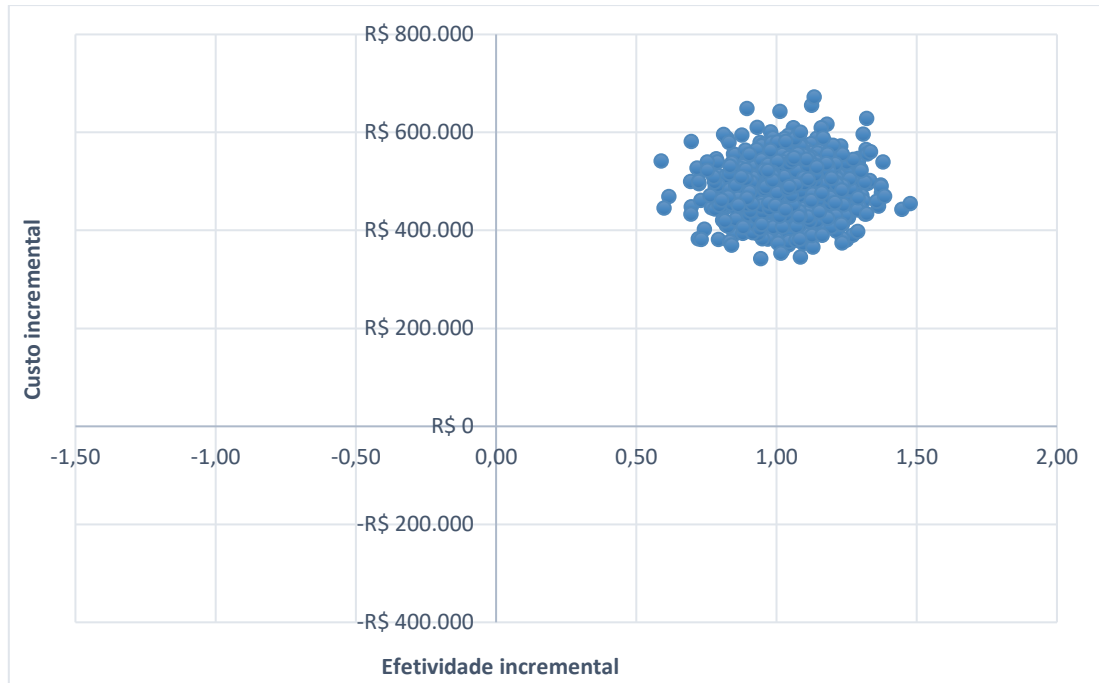


Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: elaboração própria.

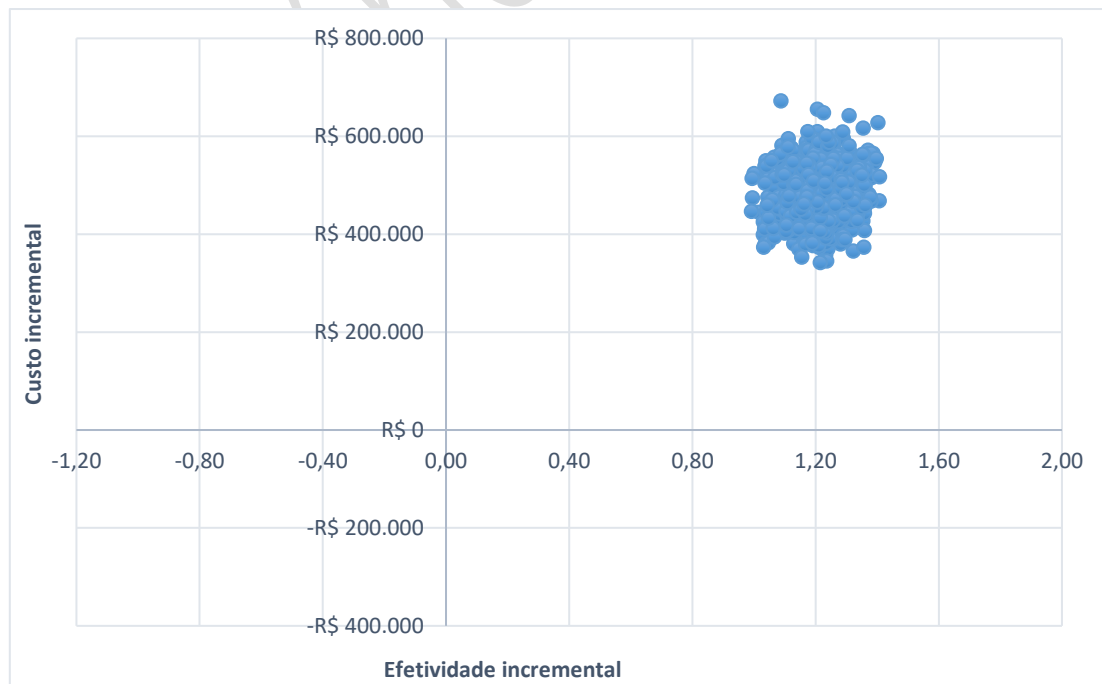
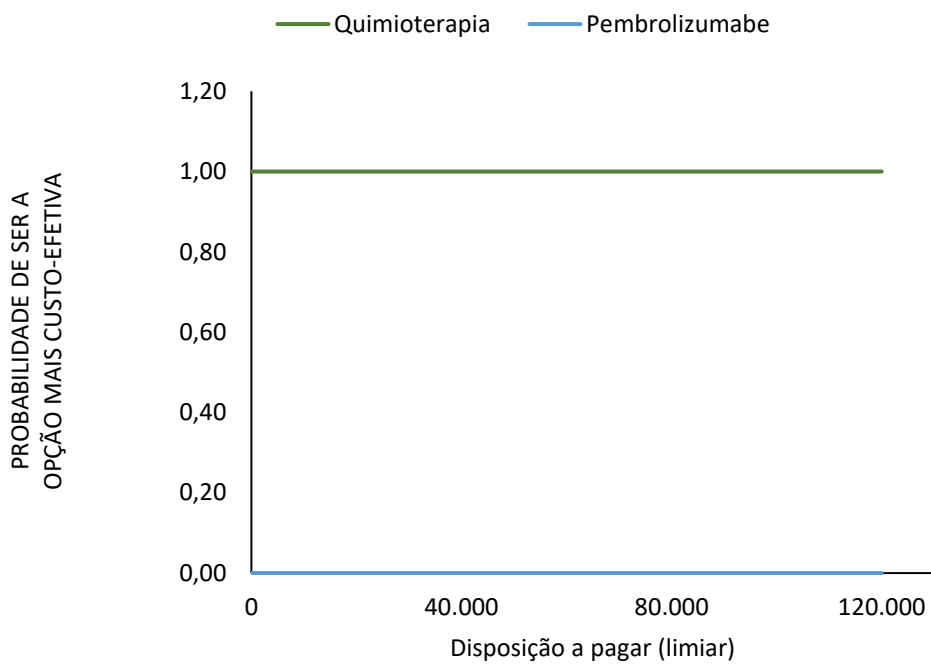


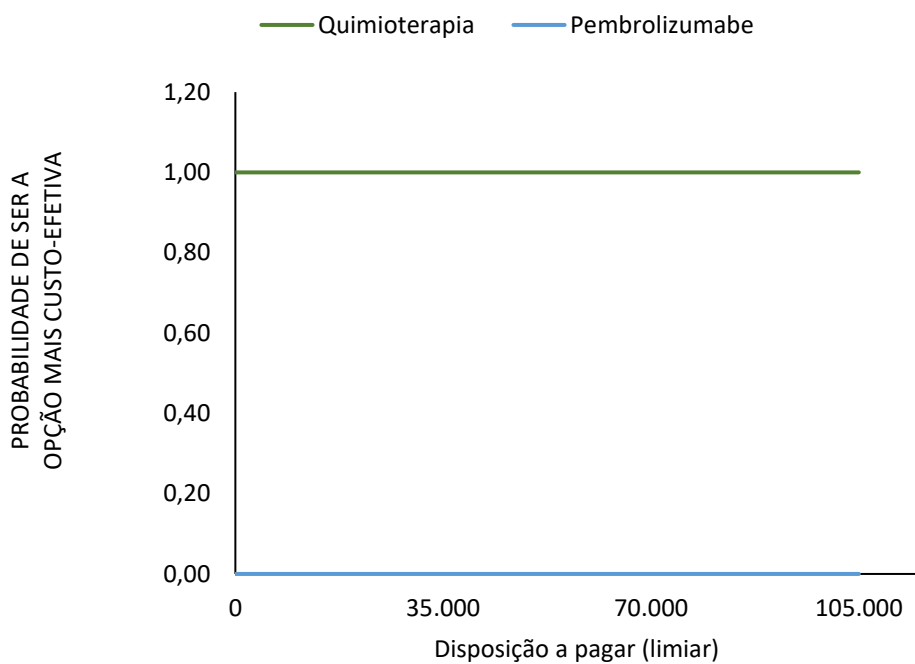
Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: elaboração própria.



Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV).

Fonte: elaboração própria.



Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: QALY (Pembrolizumabe vs Quimioterapia)

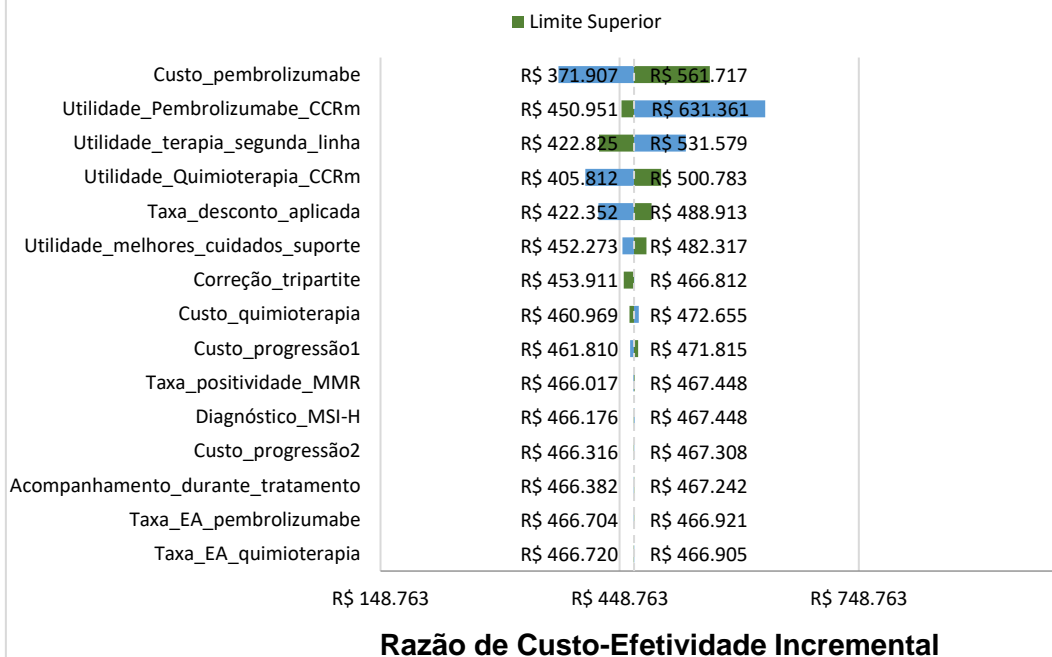


Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: Anos de vida (Pembrolizumabe vs Quimioterapia)

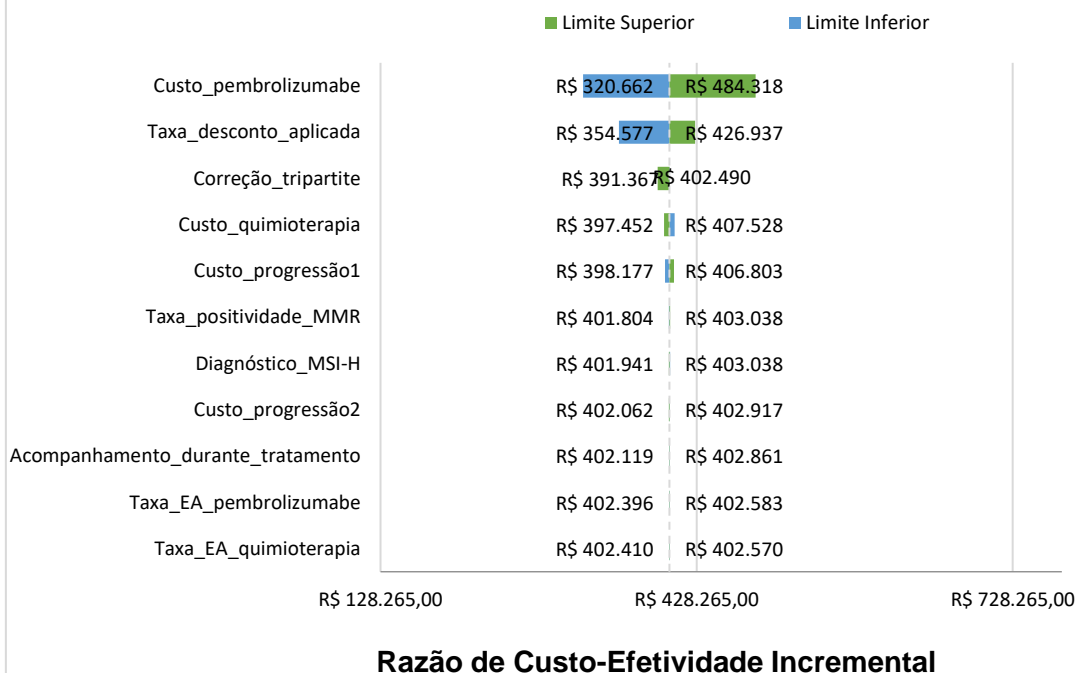


Diagrama de tornado (desfecho: Anos de vida ganho).

Fonte: elaboração própria.

Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade para o cenário com comparador com custo de compras públicas sem aproveitamento de dose.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental al 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental al 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Quimioterapia	182.767	389.970	2,27	1,03	3,87	1,20	377.142	325.175
Pembrolizumabe	572.736		3,31		5,07			

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

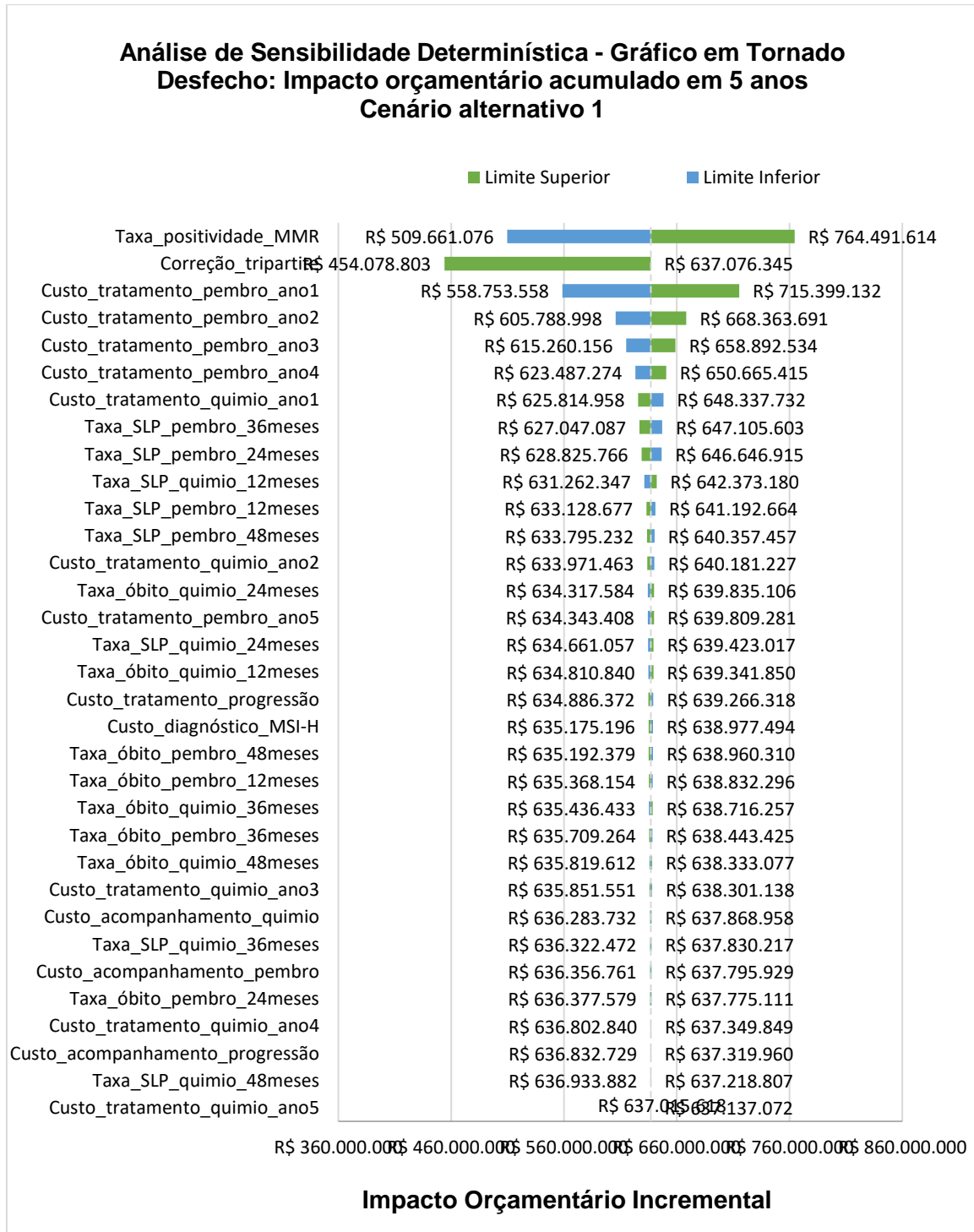
Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade para o cenário com comparador com custo de compras públicas com aproveitamento de dose.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental al 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental al 2 (AV)	RCEI 1 QALY (R\$)	RCEI 2 AV (R\$)
Quimioterapia	168.704	404.033	2,27	1,03	3,87	1,20	390.742	336.902
Pembrolizumabe	572.736		3,31		5,07			

Fonte: elaboração própria. Legenda: AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

APÊNDICE 8 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

Resultados considerando redução do custo, conforme proposto pela indústria



Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos.

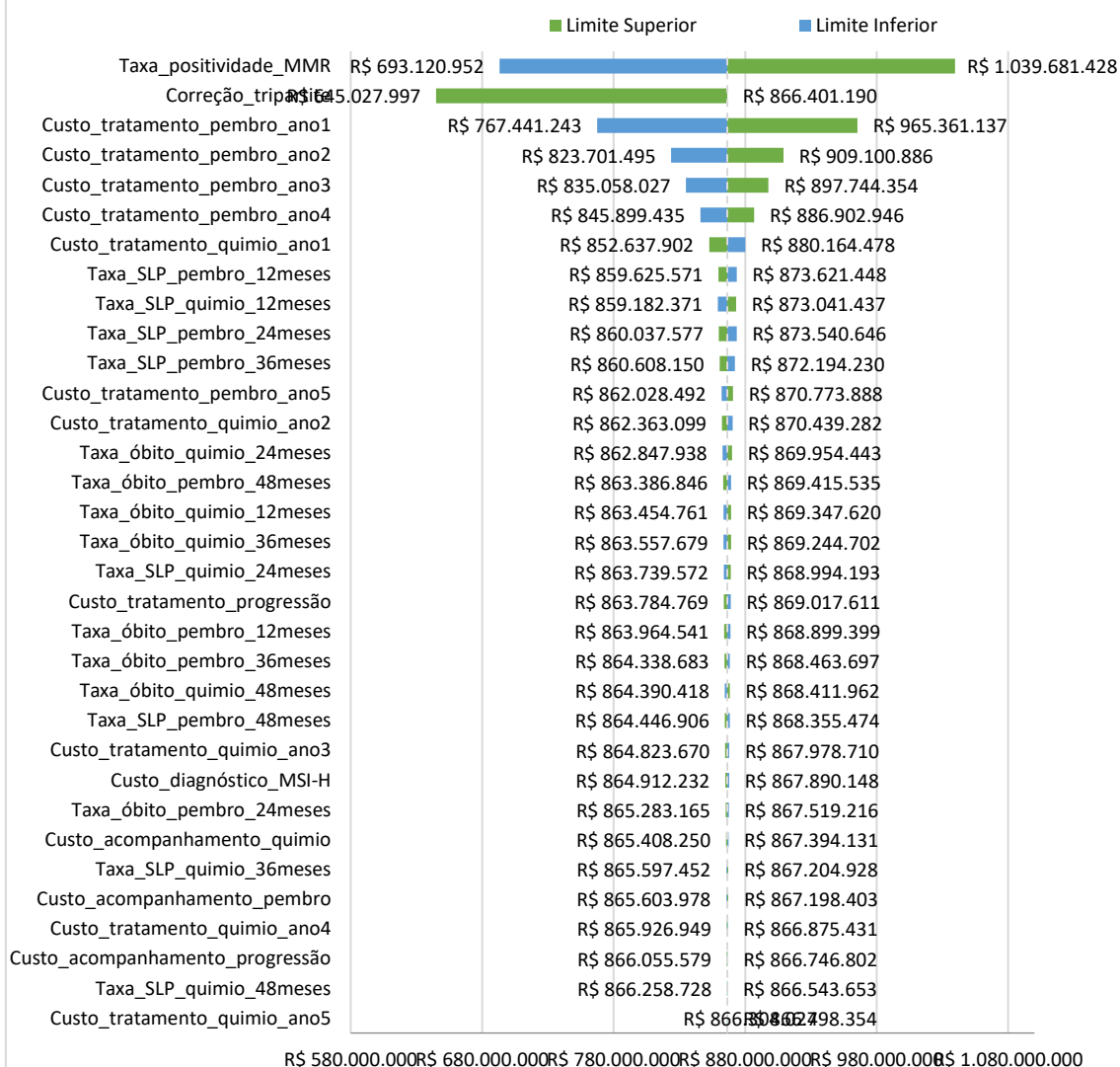
Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	24.527.320	32.723.773	39.917.586	46.804.195	53.410.564	197.383.438
Cenário alternativo 2	177.400.385	197.649.687	207.356.055	224.305.619	257.072.882	1.063.784.629
Impacto orçamentário	152.873.065	164.925.914	167.438.469	177.501.424	203.662.319	866.401.190

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos Cenário alternativo 2



Impacto Orçamentário Incremental

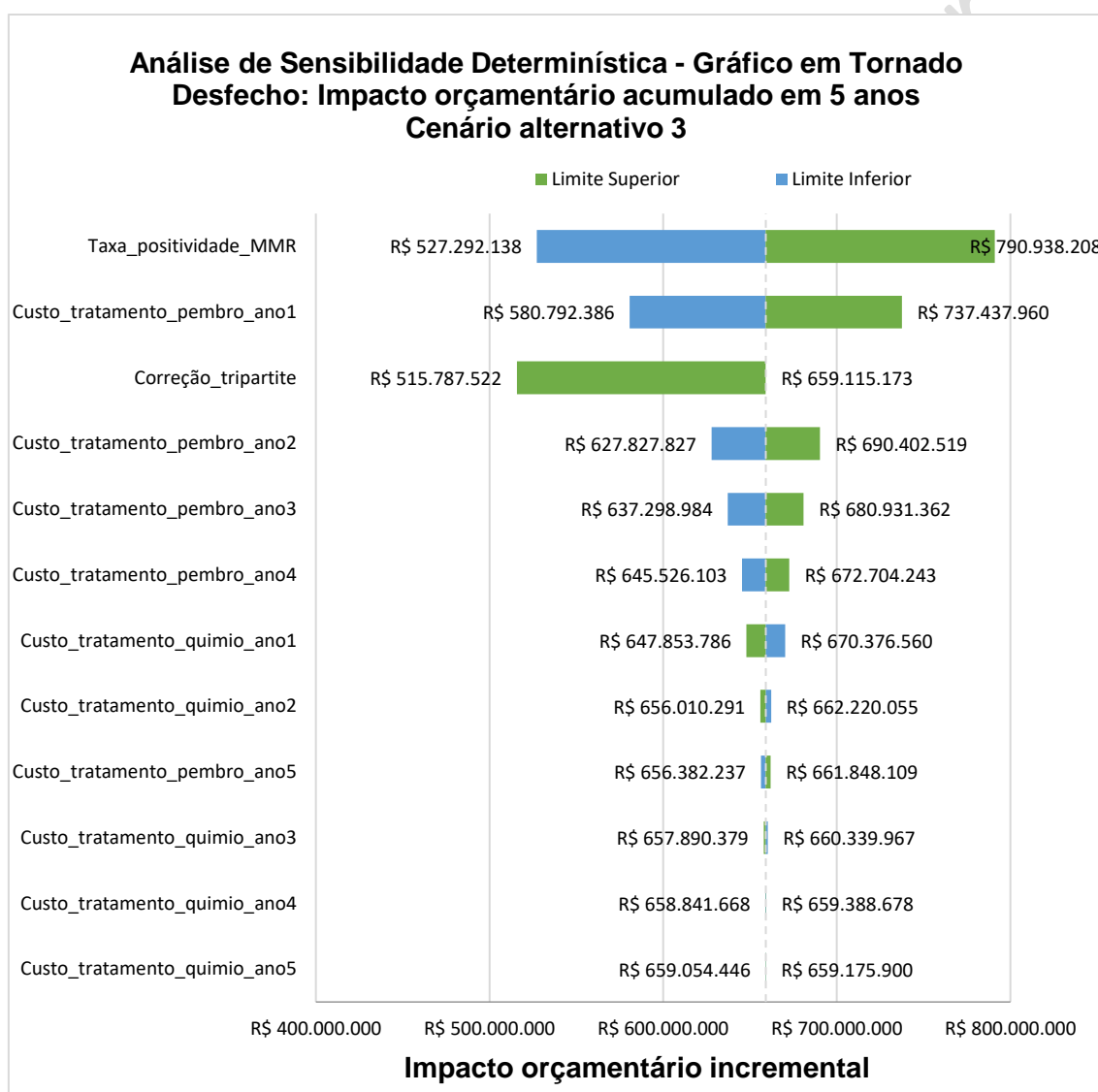
Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco.

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 3.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	20.910.404	21.835.445	22.666.498	23.489.635	24.266.233	113.168.215
Cenário alternativo 3	117.298.456	133.854.436	147.857.222	165.808.652	207.464.622	772.283.388
Impacto orçamentário	96.388.052	112.018.991	125.190.724	142.319.017	183.198.389	659.115.173

Fonte: elaboração própria.



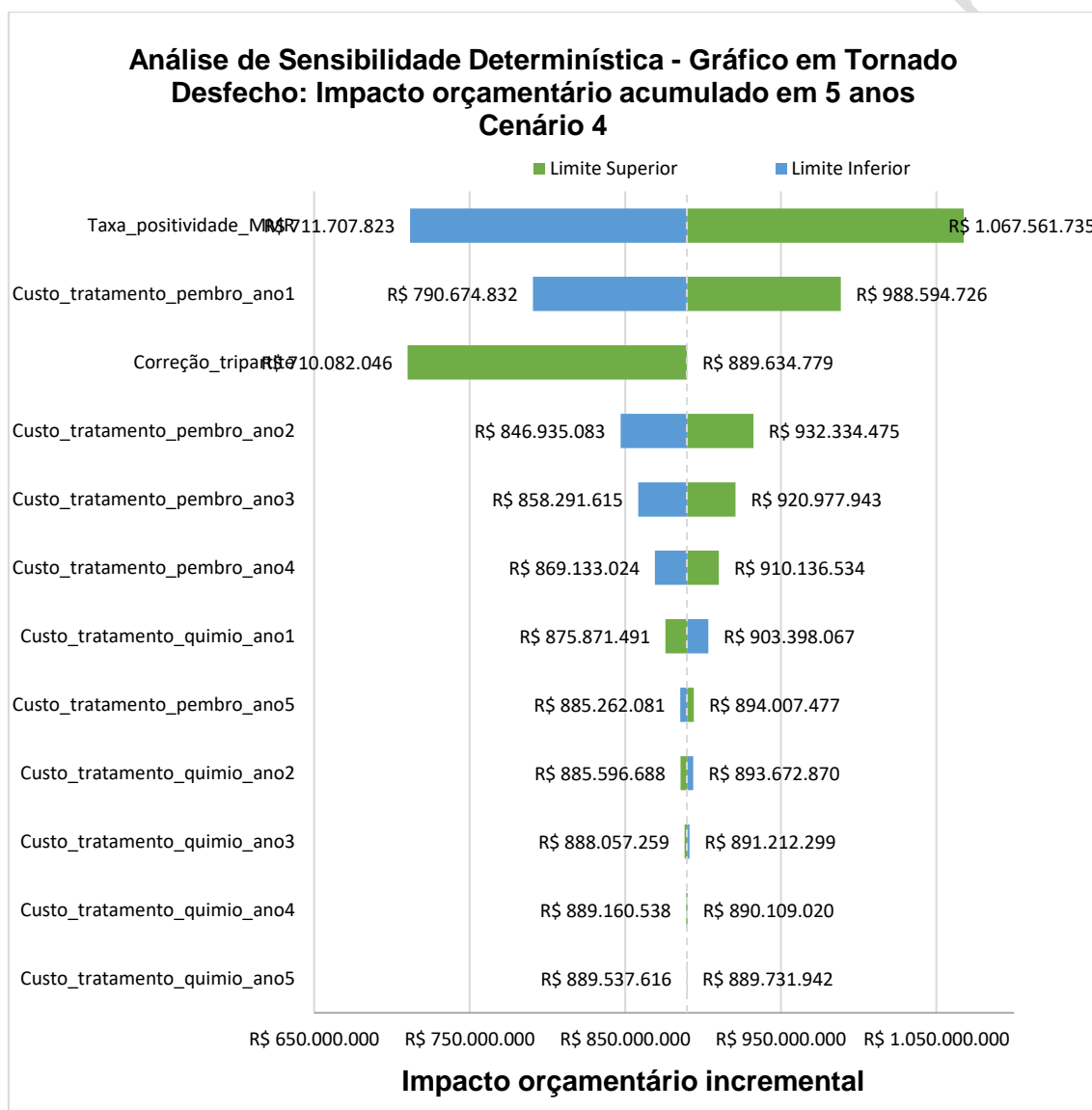
Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco.

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 4.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	20.910.404	21.835.445	22.666.498	23.489.635	24.266.233	113.168.215
Cenário alternativo 4	175.131.287	187.425.560	198.122.268	210.349.894	231.773.986	1.002.802.994
Impacto orçamentário	154.220.883	165.590.115	175.455.769	186.860.259	207.507.752	889.634.779

Fonte: elaboração própria.



Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco.

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 da análise com comparador com custo de compras públicas.

Custos (R\$)						
--------------	--	--	--	--	--	--

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	89.766.781	100.849.318	110.635.978	120.090.734	129.120.052	550.462.864
Cenário alternativo 4	150.958.911	172.250.481	181.903.522	197.050.343	236.945.159	939.108.416
Impacto orçamentário	61.192.130	71.401.163	71.267.544	76.959.609	107.825.107	388.645.553

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2 da análise com comparador com custo de compras públicas.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	89.766.781	100.849.318	110.635.978	120.090.734	129.120.052	550.462.864
Cenário alternativo 4	190.448.277	209.085.235	216.464.578	230.426.957	259.219.034	1.105.644.082
Impacto orçamentário	100.681.497	108.235.916	105.828.601	110.336.223	130.098.981	555.181.218

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 3 da análise com comparador com custo de compras públicas.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	86.149.864	89.960.990	93.384.890	96.776.174	99.975.722	466.247.640
Cenário alternativo 4	149.918.186	162.443.306	170.628.530	181.111.998	212.830.001	876.932.021
Impacto orçamentário	63.768.322	72.482.315	77.243.641	84.335.824	112.854.279	410.684.381

Fonte: elaboração própria.

Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 4 da análise com comparador com custo de compras públicas.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário atual	86.149.864	89.960.990	93.384.890	96.776.174	99.975.722	466.247.640
Cenário alternativo 4	188.179.179	198.861.108	207.230.791	216.471.233	233.920.137	1.044.662.448
Impacto orçamentário	102.029.315	108.900.118	113.845.901	119.695.058	133.944.415	578.414.807

Fonte: elaboração própria.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136