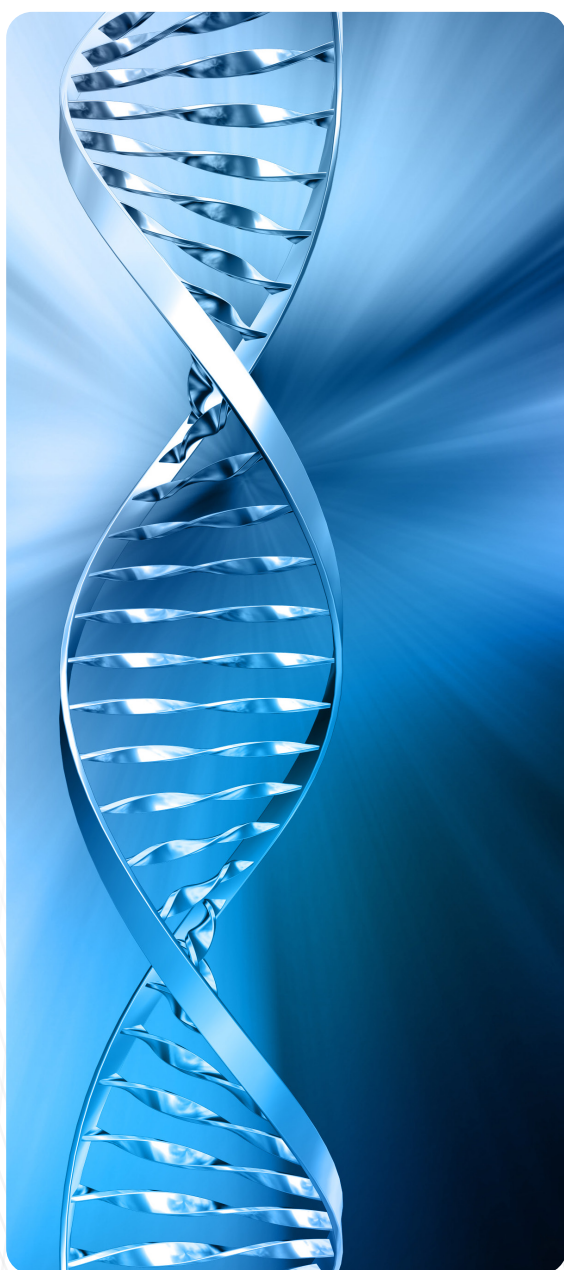


JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

ABRIL 2024, VOLUME 16, NÚMERO 1 | APRIL 2024, VOLUME 16, NUMBER 1



Análise econômica dos gastos diretos com internações hospitalares por vítimas de trauma do Sistema Único de Saúde em um município de Minas Gerais, 2011-2021

Economic analysis of direct expenses with hospital admissions for victims of trauma in the United Health System in a municipality of Minas Gerais, 2011-2021

Análise de custo-utilidade da goserrelina no tratamento de pacientes com leiomioma: uma perspectiva do Sistema Único de Saúde

Cost-utility analysis of goserelin in the treatment of patients with leiomyoma: a perspective from the Unified Health System

Network meta-analysis of pembrolizumab as monotherapy and in combination with chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma

Metanálise em rede comparativa de pembrolizumabe como monoterapia e em combinação com quimioterapia para tratamento de primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático

Perspectiva econômica do mercado de inovação em tecnologia assistiva: cenário nacional e projeções mundiais

Economic perspective of the assistive technology innovation market: national scenario and environmental projections

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

ABRIL 2024, VOLUME 16, NÚMERO 1 | APRIL 2024, VOLUME 16, NUMBER 1

EDITOR (Editor)**Marcos Santos, MD PhD**

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasilia University, Brasilia/DF, Brazil

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)**Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies,
PAHO - Pan American Health
Organization, Washington, DC, USA

Áquilas Mendes

PhD Professor in Health Economics, School of
Public Health at the University of São Paulo
and professor in Political Economy at PUC-SP

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health
State Secretary, Minas Gerais, MG

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Carisi Anne Polaczyk

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Cid Vianna

Director and Associate Professor, Institute
of Social Medicine, State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Denizar Vianna Araújo

Editorial Board Member of Value in Health
Regional Issues, Science, Technology and
Strategic Inputs Secretary, Ministry of Health

Eliézer Silva

Professor, Post Graduation Program
of Anesthesiology, University of São
Paulo (USP), São Paulo, SP

Fabiola Sulpino Vieira

Head of Projects and Programs,
Health Economics and Development
Department, MoH, Brazil, Brasília, DF

Flávia Tavares Silva Elias

Researcher, Health Technology Assessment,
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Francisco Acurcio

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

Gabriela Tannus Araújo

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President
of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

Giácomo Balbinotto Neto

Associate Professor, School of Economic
Science, Federal University of Rio Grande
do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology
Assessment, National Agency of Private Health
Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

Lindemberg Assunção Costa

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department,
Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department,
Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

Professor and Director, São Paulo Center
for Health Economics, Federal University
of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

Maria Cristina Sanches Amorim

Full Professor, Economic Department, Pontifícia
Universidade Católica - São Paulo, SP

Maurício Vianna

Former Head of Department, Health Technology
Assessment, MoH, Brazil, Brasília, DF

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health
Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

Otávio Berwanger

Director, Institute of Research and Education,
Hospital do Coração - São Paulo, SP

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, President of
Evidências Consulting, Campinas, SP

Rosângela Caetano

Associate Professor of Institute of Social
Medicine of the State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Stephen Doral Stefani

Medical Oncologist of the Hospital do
Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS,
Brazil. Professor of Faculdade Unimed.
Member of ISPOR Latin America Consortium
Executive and Advisory Committee

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)**Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics,
National Institute of Public Health, México, México, DF

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

Director, Health Economic Evaluation and Technology
Assessment, Institute for Clinical Effectiveness &
Health Policy (IECS), Buenos Aires, Argentina

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

Gisela Kobelt

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics
at Karolinska Institute in Stockholm, Sweden

Lou Garrison

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research &
Policy Program. Department of Pharmacy, University
of Washington, Seattle, Washington, USA

Nelson Rafael Alvis Guzman

Group of Investigation for Health Economics, University
of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

Stuart Peacock

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy
and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate
Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Suzanne Jacob Serruya

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive
Health – Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA

Uwe Siebert

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology
(Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision
Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for
Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria

Informações gerais

1. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação para conteúdos científicos, com periodicidade quadrimestral. É dirigido a pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. Tem como missão, a divulgação do conhecimento produzido pela Economia da Saúde como forma de contribuir para a diminuição dos impactos negativos que podem estar associados aos processos decisórios relativos à incorporação de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, avaliação de tecnologias em saúde, formulação de políticas de saúde, planejamento e gerenciamento econômico de serviços de saúde, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao J Bras Econ Saúde. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

2. Artigos submetidos ao *J Bras Econ Saúde* devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os Direitos Autorais dos artigos passam à ser de propriedade da Doctor Press Editora responsável pelo J Bras Econ Saúde.

3. As Instruções para Autores do *J Bras Econ Saúde* incorporam as recomendações dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. A versão completa do texto está disponível em www.icmje.org. Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no *J Bras Econ Saúde* passa pelo processo de revisão por especialistas (*peer review*). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do *Jornal*. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a oito. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. Os nomes dos autores devem ser descritos de maneira completa, sendo o primeiro deles o do autor principal. Ao submeter um artigo ao processo de avaliação do *J Bras Econ Saúde*, os autores se responsabilizam integralmente pelas opiniões e por todo o conteúdo nele contido.

6. Ao submeterem seus manuscritos ao J Bras Econ Saúde, os autores assumem total responsabilidade sobre as opiniões e conteúdos descritos em seus artigos.

7. Artigos de pesquisas clínicas (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm e www.trialregister.nl). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

8. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no *J Bras Econ Saúde*; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental); f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

9. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

Tipos de artigos publicados

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre Economia da Saúde e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica de modelagem ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no *J Bras Econ Saúde* serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

Preparação dos originais

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, abstract e keywords, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Síglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sigla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de síglas deve ser evitado.

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: *Sox2*); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: *SOX2*). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 150 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

Resumo e abstract

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um **abstract** em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um **abstract** em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/**abstract/resumen**, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

Referências bibliográficas

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Stephote, 1978), dois autores (Edwards & Stephote, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

1. Artigo de periódico: Edwards RG, Stephote PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

2. Livro: Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer*. New York: Plenum Press; 1984.

3. Capítulo de livro: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development*. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Artigo de revista eletrônica: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Artigo publicado na Internet: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acesso em: 29/11/2004.

6. Site: OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. *Analysis of moment structures: AMOS [software]*. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tabelas e figuras

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: *, †, §, ¶, ¶¶, ¶¶¶, ¶¶¶¶.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

Envio/submissão de artigos

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por e-mail (jb@bes.com.br) ou pelo site: www.jbes.com.br. Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - **J Bras Econ Saúde**) is edited every four months. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the J Bras Econ Saúde. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

3. The **J Bras Econ Saúde** instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in www.icmje.org. Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the **J Bras Econ Saúde** is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is eight. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. To submit their manuscripts to the J Bras Econ Saúde, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

7. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and www.trialregister.nl). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

8. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the **J Bras Econ Saúde**; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

9. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

Categories of articles

Original articles. Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Review articles. Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Update or opinion articles. Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Letters to the reader. Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the **J Bras Econ Saúde** are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

1. Journal article: Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Book: Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

3. Book chapter: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Electronic journal article: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Internet article: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available in: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed on: 11/29/2004.

6. Site: OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: *, †, ‡, §, ¶, ||, #, **, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail (jbes@bes.com.br) or by the website www.jbes.com.br. The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress

Doctor Press Editora Científica Ltda.

www.doctorpress.com.br

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 3144, Cj. 31 – Jd. Paulistano, São Paulo, SP – 01451-000

Tel.: 55-11-98326-1412

e-mail: jbes@jbes.com.br

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

www.jbes.com.br

ISSN Edição Impressa: 2175-2095

ISSN Edição Online: 2359-1641

Publisher: Roseli Molina

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Picolo Coimbra

Diagramação: Sandra Regina Santana

Periodicidade: Quadrimestral - circulação nos meses de abril, agosto e dezembro

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Copyright: O JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde – é de propriedade exclusiva de Doctor Press Editora Científica Ltda. Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica Ltda.

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica Ltda.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent periodic, edited every four months and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. Copyright: The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is a property of Doctor Press Editora Científica Ltda. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica Ltda.'s opinion.



Filiada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos

ICMJE INTERNATIONAL COMMITTEE of
MEDICAL JOURNAL EDITORS

O JBES é signatário do ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors – www.icmje.org

INDEXAÇÕES

LILACS

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<http://lilacs.bvsalud.org/>

BVS-ECOS

Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS
economia.saude.bvs.br

LATINDEX

Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas
América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
<http://www.latindex.unam.mx/>

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 7 **Desafios da sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro**
Challenges to the sustainability of the Brazilian healthcare system
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 8 **Análise econômica dos gastos diretos com internações hospitalares por vítimas de trauma do Sistema Único de Saúde em um município de Minas Gerais, 2011-2021**
Economic analysis of direct expenses with hospital admissions for victims of trauma in the United Health System in a municipality of Minas Gerais, 2011-2021
Gisele Aparecida Fófano, Anthony Oliveira Silva Caetano Gonçalves, Raphael Marzano Gonçalves de Oliveira, Filipe Moreira de Andrade, Maria Augusta Coutinho de Andrade Oliveira, Alfredo Chaoubah
- 16 **Análise de custo-utilidade da goserrelina no tratamento de pacientes com leiomioma: uma perspectiva do Sistema Único de Saúde**
Cost-utility analysis of goserelin in the treatment of patients with leiomyoma: a perspective from the Unified Health System
Francisco Eduardo Prota, Jan Pawel Andrade Pachnicki, Pamela Santana, Pedro Donke, Lucas Okumura, Mariana Massaoka, Thiago Luiz Bonfanti Wollinger, Gabriel Ogata, Marcelo Nita
- 25 **Network meta-analysis of pembrolizumab as monotherapy and in combination with chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma**
Metanálise em rede comparativa de pembrolizumabe como monoterapia e em combinação com quimioterapia para tratamento de primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático
Ali Mojebi, Karthik Ramakrishnan, Dieter Ayers, Sam Keeping, Rebekah Borse, Diana Chirovsky
- 65 **Perspectiva econômica do mercado de inovação em tecnologia assistiva: cenário nacional e projeções mundiais**
Economic perspective of the assistive technology innovation market: national scenario and environmental projections
Amanda Amorim Rodrigues, Caio Henrique Marques Texeira, Antonio Carlos de Moraes, Vagner Rogério dos Santos

Desafios da sustentabilidade do sistema de saúde brasileiro

Challenges to the sustainability of the Brazilian healthcare system

O sistema de saúde brasileiro enfrenta uma encruzilhada crucial que demanda atenção imediata e ação concertada. A questão da sustentabilidade tem se destacado como um dos principais desafios enfrentados por esse setor vital, que é fundamental para o bem-estar e a qualidade de vida de toda a população.

É inegável que o Brasil avançou significativamente nas últimas décadas no que diz respeito ao acesso à saúde. Programas como o Sistema Único de Saúde (SUS) ampliaram o acesso a serviços essenciais, salvando vidas e melhorando a saúde pública. No entanto, a expansão do acesso trouxe consigo uma série de novos desafios, especialmente no que diz respeito à sustentabilidade financeira do sistema.

Um dos principais obstáculos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta é a questão do financiamento. Embora o Brasil invista uma parcela significativa de seu orçamento em saúde, os recursos muitas vezes não são distribuídos de forma eficiente e equitativa. Além disso, a crescente demanda por serviços de saúde, impulsionada pelo envelhecimento da população e pela prevalência de doenças crônicas, coloca uma pressão adicional sobre os recursos existentes.

Outro desafio importante é a necessidade de melhorar a eficiência e a gestão no setor de saúde. É fundamental buscar formas de reduzir desperdícios, aumentar a eficiência operacional e promover a inovação na prestação de serviços de saúde. Isso inclui investir em tecnologia da informação e comunicação, fortalecer a atenção primária à saúde e promover modelos de cuidados integrados.

Além disso, a questão da qualidade e segurança dos serviços de saúde também deve ser priorizada. É essencial garantir que os pacientes recebam um atendimento de alta qualidade, livre de erros médicos e com foco na promoção da saúde e prevenção de doenças.

Este jornal milita em busca desse objetivo. E a leitura dos artigos que você tem em mãos seguramente será uma contribuição nesse sentido.

Marcos Santos, MD PhD

Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM)

Editor-chefe do Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Análise econômica dos gastos diretos com internações hospitalares por vítimas de trauma do Sistema Único de Saúde em um município de Minas Gerais, 2011-2021

Economic analysis of direct expenses with hospital admissions for victims of trauma in the United Health System in a municipality of Minas Gerais, 2011-2021

Gisele Aparecida Fófano¹, Anthony Oliveira Silva Caetano Gonçalves¹, Raphael Marzano Gonçalves de Oliveira¹, Filipe Moreira de Andrade¹, Maria Augusta Coutinho de Andrade Oliveira¹, Alfredo Chaoubah²

DOI: 10.21115/JBES.v16.n1.p8-15

Palavras-chave:

trauma, CID, Sistema Único de Saúde, traumatismos de quadril, traumatismos de cabeça, gastos públicos

Keywords:

trauma, CID, Health Unic System, hip injuries, head injuries, public spending

RESUMO

Objetivo: Determinar o perfil epidemiológico de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em determinado município do interior de Minas Gerais, bem como os gastos financeiros e o repasse financeiro para os centros de atendimento de traumas. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo ecológico, descritivo, realizado a partir da coleta de dados pelo SIH-SUS, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, em um município do interior de Minas Gerais. **Resultados:** Foi identificado um total de 14.138 pacientes, com maior acometimento de pessoas do sexo masculino, com idade entre 15 e 44 anos. Como causas mais frequentes, destacaram-se os traumatismos de quadril e coxa, seguidos de traumatismos de membros superiores (ombro, antebraço, braço, punho e mão) e cabeça. Como tempo médio de permanência hospitalar, houve 4.693 diárias entre 2011 e 2021 secundárias a complicações em enfermarias e unidade de terapia intensiva, elevando cerca de 2,37% os valores repassados pelo SUS no período estudado. Em resumo, a análise da incidência de traumas nas emergências de um município do interior de Minas Gerais revela uma preocupante tendência em que homens na faixa etária de 15 a 44 anos emergem como as principais vítimas. Esse padrão pode ser influenciado por fatores como ocupação, comportamentos de risco e mobilidade. **Conclusão:** A compreensão dessa demografia específica é crucial para direcionar estratégias de prevenção e resposta adequadas. A implementação de medidas educativas, segurança no trânsito e promoção da saúde mental pode contribuir para mitigar os impactos dos traumas nesse grupo demográfico, melhorando sua qualidade de vida e a saúde geral da comunidade.

ABSTRACT

Objective: To determine the epidemiological profile of patients assisted by the unified health system, in a certain municipality in the interior of Minas Gerais, as well as the financial expenses and the financial transfer to trauma care centers. **Material and methods:** This is an ecological, descriptive study, carried out from data collection by SIH-SUS, from January 2011 to December 2021 in a municipality in the interior of Minas Gerais. **Results:** a total of 14,138 patients were identified, with greater involvement of male people aged between 15 and 44 years. As the most frequent causes, trauma to the hip and thigh stood out, followed by trauma to the upper limbs (shoulder, forearm, arm, wrist and hand) and head. As for the average length of hospital stay, there were 4,693 daily stays between 2011 and 2021 secondary to complications in wards and the intensive care unit. Increasing about 2.37% in the values transferred by the unified health system between the studied decade. In summary, the analysis of the incidence of trauma in

Recebido em: 31/08/2023. Aprovado para publicação em: 30/04/2023.

1. Centro Universitário Governador Ozanam Coelho, Ubá, MG, Brasil.

2. Programas de Pós-graduação em Saúde, Saúde Coletiva e Departamento de Estatística – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Centro Universitário Governador Ozanam Coelho, Ubá, MG, Brasil.

Fonte de financiamento: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC).

Conflitos de interesse: Não há.

Autor correspondente: Gisele Aparecida Fófano. Rua Professora Violeta Santos, 31, ap. 603, Democrata, Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36035-210. Telefone: +55 (32) 98409-8174. E-mail: giselefofano@gmail.com

emergencies in a municipality in the interior of Minas Gerais reveals a worrying trend in which men aged 15 to 44 years emerge as the main victims. This pattern can be influenced by factors such as occupation, risky behavior and mobility. Conclusion: Understanding this specific demographic is crucial to targeting appropriate prevention and response strategies. The implementation of educational measures, road safety and mental health promotion can help to mitigate the impacts of trauma in this demographic group, improving their quality of life and the general health of the community.

Introdução

O trauma é considerado um grande problema de saúde pública. Evidências da Organização Mundial da Saúde mostram que a cada ano 5,8 milhões de pessoas morrem vítimas de trauma, e um número ainda maior de pessoas se torna debilitadas. Acomete, em percentuais ainda maiores, os países de baixa e média renda interna bruta (RIB), totalizando mais de 90% das mortes por trauma (OMS, 2009).

De acordo com o Relatório de *status* global sobre segurança no trânsito publicado em 2018, a mortalidade por causas externas é considerada o principal motivo de morte e incapacidades em indivíduos de 5 a 29 anos (OMS, 2018).

Os serviços hospitalares prestados em ambientes hospitalares públicos são financiados, em sua grande maioria, pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O conhecimento e a distribuição de recursos congruentes com as necessidades específicas de cada região são fatores conflitantes e desafiantes para o provedor estatal, uma vez que requerem análise minuciosa e descritiva dos reais fatores deficitários de cada região. No Brasil, inúmeras iniciativas foram desenvolvidas com o fito de englobar evidências científicas nos processos de resolução coletiva nos últimos anos. As análises econômicas, tal qual as de relação custo-efetividade, são adotadas a fim de ponderar o fator custo na tomada de decisões quanto às novas tecnologias e serviços a serem incorporados, uma vez que os recursos financeiros, assim como os físicos e humanos, são finitos e escassos (Moraz, 2015).

O trauma é a principal causa de mortalidade e incapacidade em todo o mundo, sendo definido como um grande problema de saúde pública, e as resoluções para esse problema necessitam abranger a prevenção e as melhorias no manejo das vítimas. Estudos provenientes da Organização Mundial da Saúde evidenciam que a cada ano 5,8 milhões de pessoas morrem vítimas de trauma e, um número ainda maior, tornam-se incapacitadas. Cerca de 90% das mortes por trauma ocorrem em países de baixa e média renda interna bruta (RIB). Países com alto RIB apresentam menor taxa de mortes por trauma, quando comparados com países de baixa e média RIB, e a principal justificativa é o planejamento do manejo com o traumatizado por meio de todo o processo de cuidado, desde o atendimento pré-hospitalar e a assistência hospitalar até o cuidado a longo prazo (OMS, 2009).

Indivíduos vítimas de trauma requerem hospitalização e atendimento intensivo, em centro de terapia intensiva, abordando os critérios de internação como doenças cardiovasculares, respiratórias, neurológicas, cirurgias de trauma,

queimaduras, entre outras gravidades categorizadas a partir da coleta de sinais vitais, exame físico e anamnese (Miranda & Stancato, 2008).

Estudos realizados no estado do Tocantins revelaram que no Brasil, no período entre 2010 e 2019, um total de 842.237 pacientes vítimas de trauma cranioencefálico foi internado, de acordo com o Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS). Dessa forma, o custo/mil habitantes na região Norte teve acréscimo de 67,3%, passando de R\$ 289,69 para R\$ 484,87 em 2019. Com relação aos grandes centros urbanos e demais estados, há uma probabilidade de que internações por vítimas de trauma evidenciem um crescimento ao longo do tempo. Estudos desse caráter são de suma importância, pois visam alertar a gestão sobre o planejamento e monitoramento de políticas públicas de saúde em todos os estados e municípios.

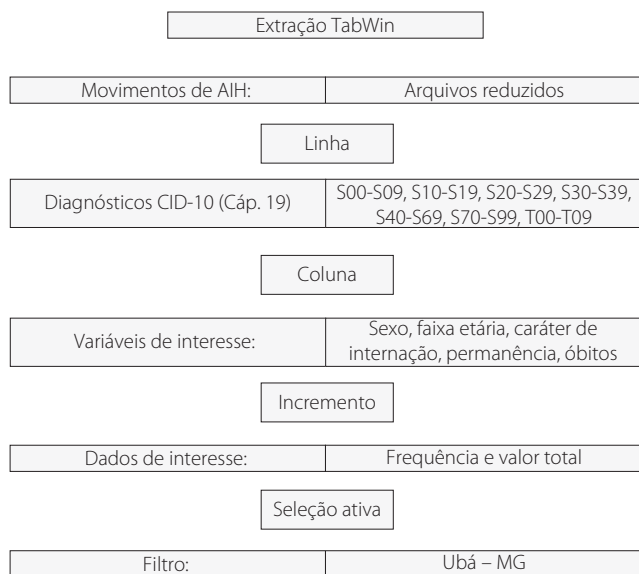
Em vista da complexidade e da repercussão financeira das internações hospitalares no SUS, a verificação do comportamento das internações por vítimas de trauma, bem como seus gastos com serviços hospitalares, permite a monitorização de recursos, no nível estudado, de atenção, e, por fim, a viabilidade da adoção de medidas de reestruturação e realocação do capital destinado às vítimas de trauma. Por conseguinte, tal estudo, de caráter municipal, provê a possibilidade de alertar gestores públicos vigentes e sucessores sobre a realidade local.

O presente estudo apresenta como objetivo estimar os gastos com internações hospitalares por vítimas de trauma do SUS em um município do interior de Minas Gerais.

Material e métodos

Trata-se de um estudo ecológico descritivo, com análise de dados retrospectivos sobre gastos com internações hospitalares por vítimas de trauma do SUS no município do interior de Minas Gerais, entre os anos de 2011 e 2021.

Para análise de custos diretos, foi utilizado o endereço eletrônico do Departamento de Informática do SUS (Datasis) juntamente com o programa TABWIN, com os dados obtidos do SIH. Foram selecionados os diagnósticos de internação hospitalar com os códigos de categorias do capítulo XIX do CID-10, que representam as “lesões e outras consequências externas” (Figura 1). Foram considerados os seguimentos corporais afetados utilizando os seguintes códigos de traumatismos: S00-S09 (cabeça), S10-S19 (pescoço), S20-S29 (tórax), S30-S39 (abdome, dorso e pelve), S40-S69 (membros superiores), S70-S99 (membros inferiores) e T00-T09 (traumatismos múltiplos) (Quadro 1).



AIH: Autorização de Internação Hospitalar; CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – décima revisão.

Figura 1. Procedimento adotado para identificação e inclusão de dados.

S00-S09	Cabeça
S10-S19	Pescoço
S20-S29	Tórax
S30-S39	Abdome, dorso e pelve
S40-S69	Membros inferiores
S70-S99	Membros inferiores
T00-T09	Traumatismos múltiplos

Quadro 1. CID classificado pelos seus códigos.

Tais dados foram examinados segundo as variáveis sexo, faixa etária, raça, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), diárias hospitalares e óbitos decorrentes de traumas, por meio de tabelas de frequência absoluta e relativa, por cálculo de medidas de tendência central, posição e dispersão. A coleta de dados foi realizada entre os meses de abril e junho de 2023, e os registros obtidos foram exportados para o *software* Microsoft Excel, compondo banco de dados em planilha eletrônica.

Para análise dos custos, as medidas coletadas foram expressas em termos unitários e na moeda oficial do Brasil, em reais (R\$), levando em conta os valores totais da Autorização de Internação Hospitalar (AIH)/SUS correspondentes a cada período estudado.

Resultados

As internações hospitalares por vítima de trauma em enfermarias representaram, no ano de 2011, 80% dos gastos totais repassados pelo SUS (custo total de R\$ 1.187.971,00), sendo R\$ 954.243,70 para os leitos de enfermaria e R\$ 283.880,96 para os leitos de terapia intensiva (UTI), com gasto de cerca de R\$ 1.059,70 para cada paciente vítima de trauma. Em contrapartida, em 2021, os gastos totais foram de R\$ 1.908.310,12, com aumento de 2,37% de repasse para as enfermarias (82,37%) resultando em um custo de R\$ 1.572.002,80 e R\$ 1.290,27 para cada paciente hospitalizado em relação ao ano de 2011. Conforme apresentando no Gráfico 1, no período em estudo, houve aumento de 4,5% nos repasses do SUS no ano de 2021, em relação a 2011, para custear as internações por vítimas de trauma englobando todos os CIDs selecionados.

Em relação às condições analisadas, as internações mais frequentes ocorreram em razão dos traumatismos de quadril e coxa (S70-S99), traumatismo de ombro e braço/traumatismo de cotovelo e antebraço/traumatismo de punho e mão (S40-S69), seguidos de traumatismos de cabeça (S00-S09), em 34,77%, 33,78% e 18,64%, respectivamente (Gráficos 2.1 e 2.2).

O tempo de permanência no ambiente hospitalar apresentou aumento de 3,59% no valor absoluto de diárias de internação (leito em enfermaria) de um total de 3.309 dias, em 2011, para 5.270 dias, em 2021. Considerando o número de dias de permanência hospitalar apresentado abaixo, o aumento foi de mais de aproximadamente 59% (Gráfico 3).

O valor médio de internação por trauma, no município de Ubá-MG passou de R\$ 1.059,70, (0,005%), em 2011, para R\$ 1.290,20, (0,007%), em 2021. No período supracitado, o aumento no valor médio de cada internação foi significativo, tanto em leitos de enfermaria quanto em leitos de terapia intensiva (UTI) (Gráfico 4).

A investigação e a análise relativa em relação aos perfis dos pacientes revelaram maior incidência no sexo masculino nos 10 anos abordados, responsáveis por 69,8% dos casos (Gráfico 5).

Com relação à faixa etária, evidenciou-se maior número de casos em pacientes de 15 a 44 anos, totalizando 48,0% das vítimas (6.790 em um total de 14.138 vítimas) (Gráfico 6).

Sobre a variável raça/cor, foram analisadas, em sua grande maioria, vítimas da cor branca (67,5% [9.535]), seguidas da cor parda (23,2% [3.286]), negra (9% [1.268]) e outras (0,3% [49]) (Gráfico 7).

Em relação ao agravamento de casos de trauma associados a um desfecho inesperado, óbito, foi analisada uma permanência de percentual, 3%, no decorrer dos 10 anos avaliados. Em 2011, houve 44 óbitos em 1.121 internações e, em 2021, 52 óbitos em 1.479 (Gráfico 8).

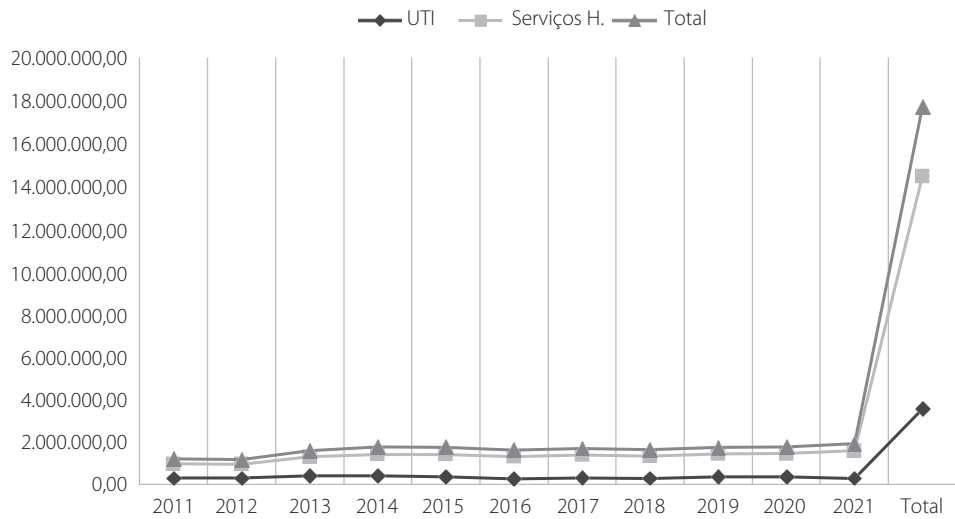


Gráfico 1. Frequência de valores (em R\$) com internações por vítimas de trauma, englobando todos os CIDs, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG.

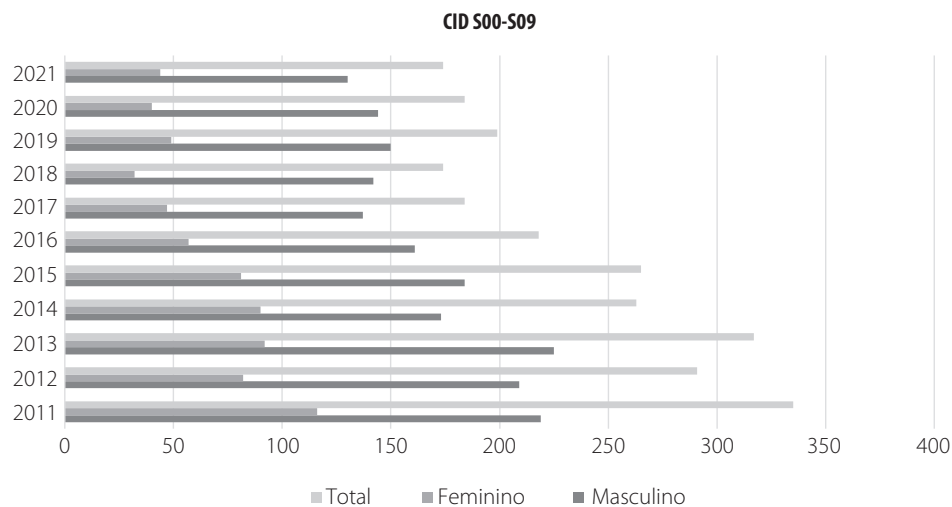


Gráfico 2.1. Evolução dos casos mais frequentes em relação ao CID S00-S09.

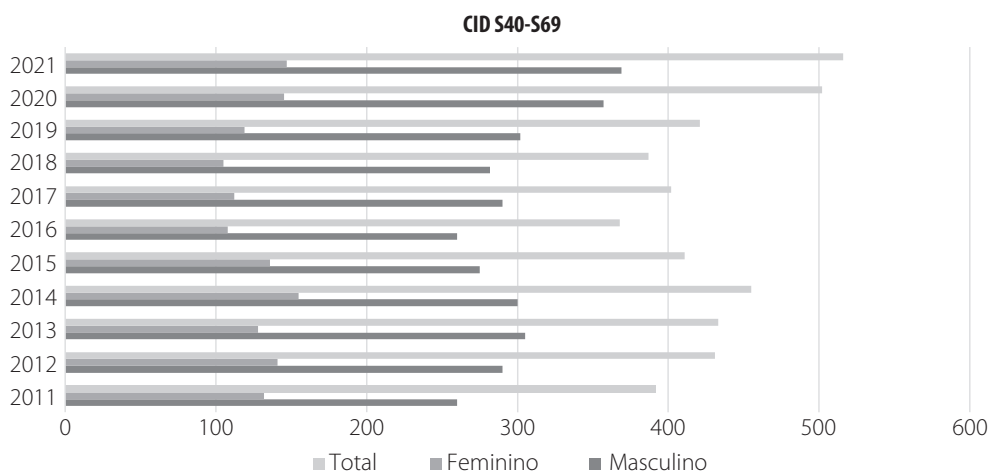


Gráfico 2.2. Evolução dos casos mais frequentes em relação ao CID S40-S69.

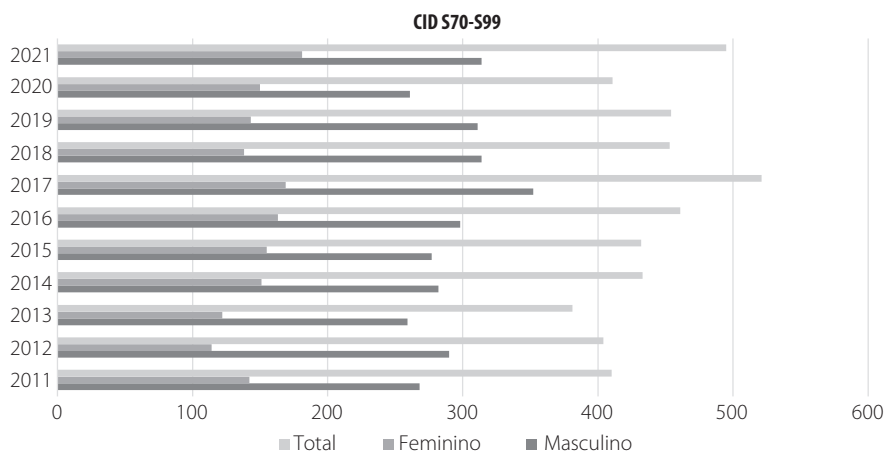


Gráfico 2.3. Evolução dos casos mais frequentes em relação ao CID S70-599.

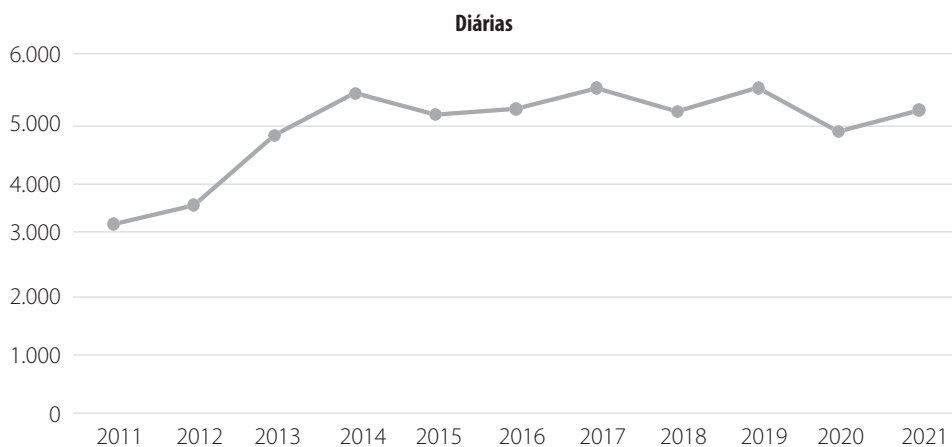


Gráfico 3. Frequência de internações por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG, segundo as diárias de internação em leito de enfermária.

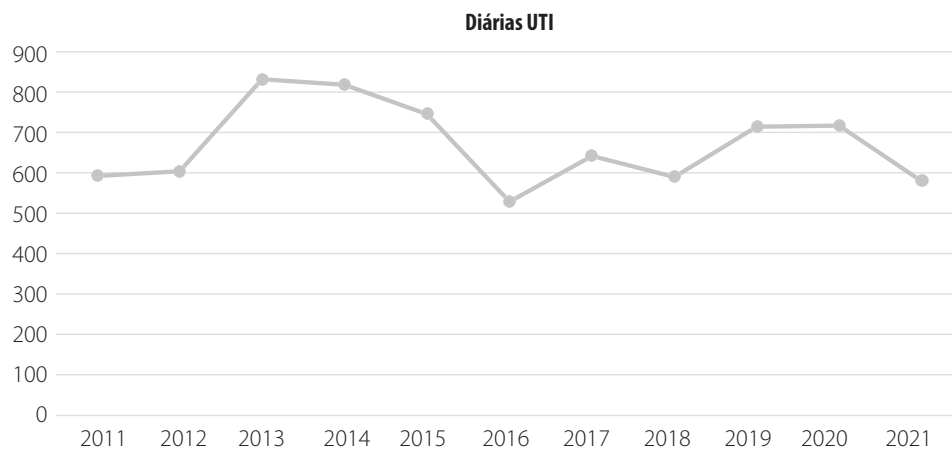


Gráfico 4. Frequência de internações por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG, segundo as diárias de internação em leito de terapia intensiva.

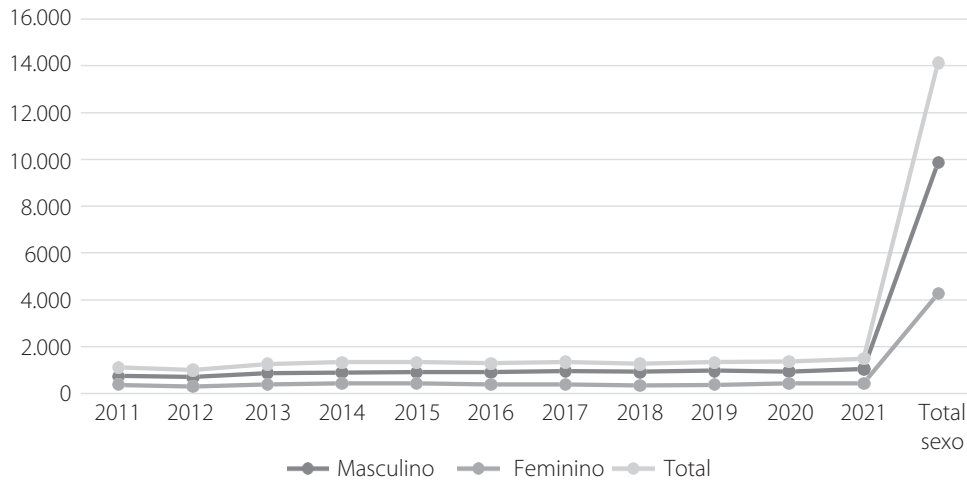


Gráfico 5. Frequência de internações por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG, segundo o sexo.

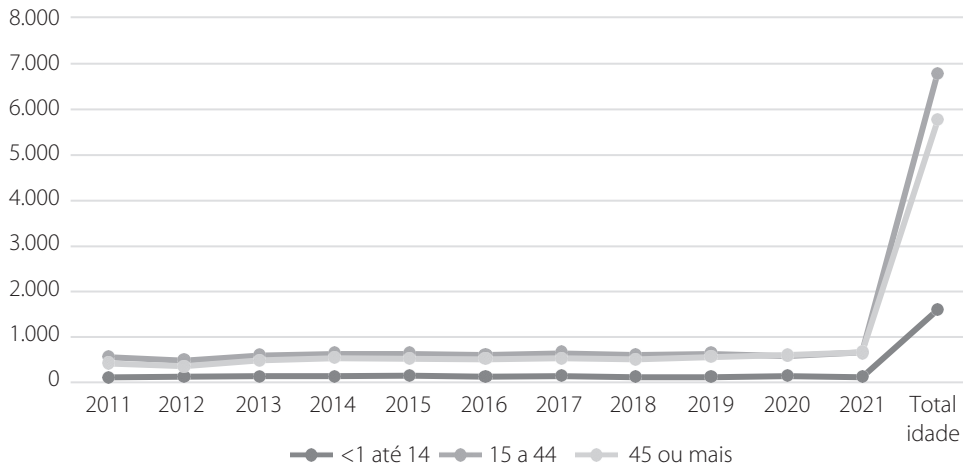


Gráfico 6. Frequência de internações por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG, segundo a faixa etária.

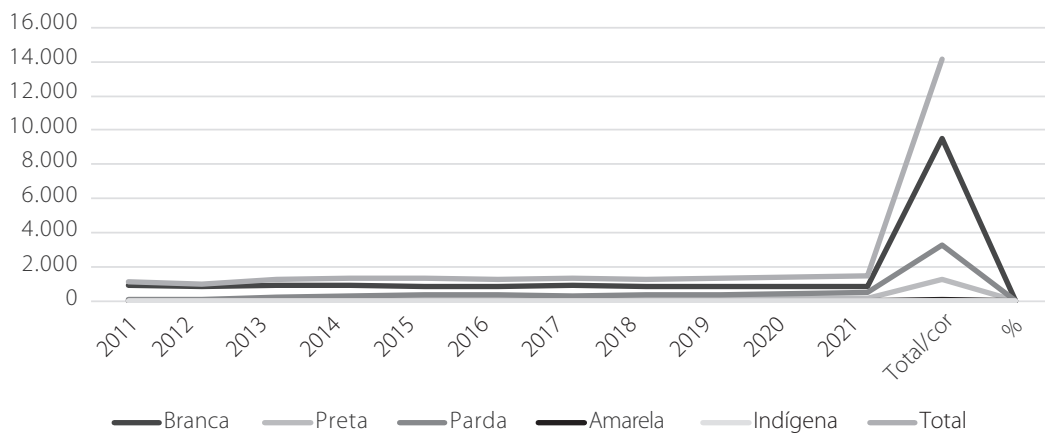


Gráfico 7. Frequência de internações por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG, segundo a variável cor/raça.

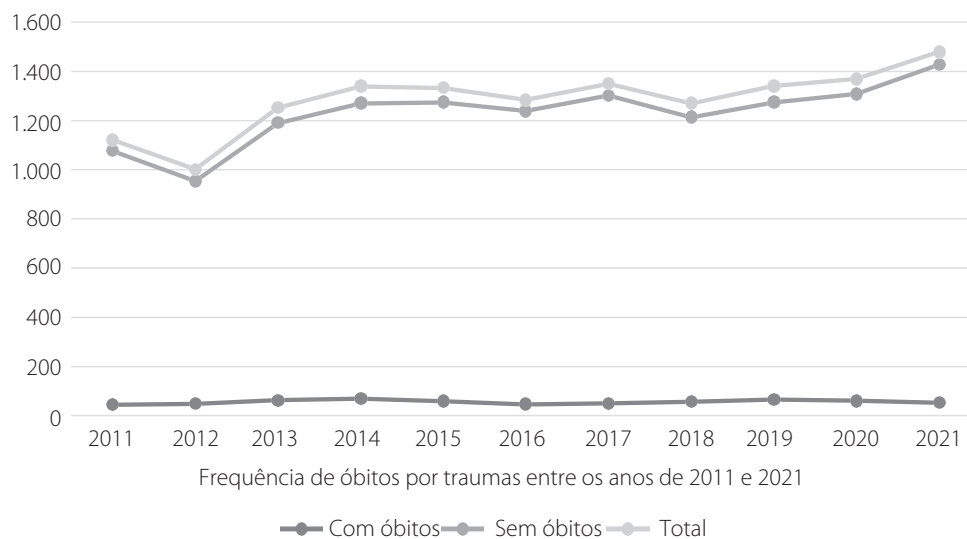


Gráfico 8. Frequência de óbitos por vítimas de trauma, entre 2011 e 2021, no município de Ubá, MG.

Discussão

Os dados obtidos a partir da análise do município da Zona da Mata Mineira demonstram importante aumento nos valores gastos e aumento na frequência das internações por vítimas de trauma, em todas as idades e sexos, possibilitando inferir a resolução de intempéries nos ambientes extra-hospitalares. Tais dados obtidos vão de encontro com ao descrito nas literaturas, fazendo referência ao perfil masculino, jovens adultos em sua grande maioria. Estudo brasileiro evidenciou taxas maiores entre os homens, mas foi o crescimento das internações por trauma para as mulheres que influenciou a razão das taxas entre os sexos. Quanto às causas, as quedas e os acidentes de transporte foram os mais frequentes entre os diversos tipos de traumas (Lentsck *et al.*, 2019).

De acordo com Mendonça e Alves (2004), no estado de Pernambuco, os gastos com internações hospitalares devido a causas externas no âmbito do SUS aumentaram significativamente, com crescimento de 47,20% entre os anos de 1996 e 1999. No ano de 1999, os gastos do SUS com todas as internações corresponderam a cerca de 0,05% do Produto Interno Bruto (PIB) do estado. Um estudo inovador sobre o impacto econômico de acidentes e violências no Brasil revelou que as internações relacionadas a essas causas em todo o país geraram despesas anuais que, em 1994, representavam cerca de 0,07% do PIB nacional, corroborando as evidências coletas, nas quais o número de internações por traumas no município pesquisado foi relativamente maior no período estudado, ou seja, uma crescente demanda de recursos públicos para a resolução dos casos demonstrados, o equivalente a 4,5% de aumento nos repasses entre 2011 e 2021. Estudo paulista realizado com o objetivo de mensurar os gastos diretos do Sistema Único de Saúde (SUS) com internações por causas externas identificou que as lesões segundo segmento

corporal afetado que apresentaram maior gasto médio por internação foram, respectivamente: pescoço (R\$ 980,26), cabeça (R\$ 684,83), traumatismos múltiplos (R\$ 671,26) e traumatismos de abdome (R\$ 654,45). Os autores concluem que o motivo que leva à realização de estudos desse tipo no nível municipal é a possibilidade de alertar os gestores públicos e a sociedade sobre a realidade local (Melione & Melo-Jorge, 2008).

No Brasil, os homicídios, lesões e mortes relacionados ao trânsito são responsáveis por quase dois terços de todas as mortes por causas externas. Essa realidade é corroborada pelo aumento dos acidentes de trânsito e da violência, principalmente das agressões (Reichenheim *et al.*, 2011). Esses são importantes problemas de saúde pública que geram elevados custos individuais e coletivos.

Segundo Siqueira *et al.* (2016), o gênero que teve mais diárias de UTI foi o masculino, com 10 AIHs (66,67%). As lesões que mais tiveram diárias de UTI foram as fraturas dos ossos do crânio e da face, com 14 AIHs (93,33%), sendo 42,86% fraturas de mandíbula. O custo das AIHs que tiveram diárias de UTI foi de R\$ 69.098,63 (sessenta e nove mil e noventa e oito reais e sessenta e três centavos), tendo um custo médio de R\$ 4.606,57 (quatro mil e seiscentos e seis reais e cinquenta e sete centavos) por AIH, reforçando a persistência de casos no gênero masculino, responsáveis por 68,9% dos casos estudados no período determinado, apresentando um custo médio por paciente, em 2011, de R\$ 1.059,70 para R\$ 1.290,27.

De acordo com Beulke e Bertó (1997, p. 22-23), uma parcela considerável dos resultados positivos é reinvestida na própria instituição. Esse montante, na maioria das vezes, é resultado de uma série de decisões acertadas em diversas áreas de gestão, baseadas em um esforço de controle e redução de custos. Quando esse empenho é fraco, manifesta-se em um

considerável número de instituições que enfrentam desafios, muitas vezes devido à baixa remuneração pelos serviços prestados. O foco na administração dos custos desempenha um papel de extrema importância para a continuidade dos hospitais, que dependem de maneira significativa das remunerações reduzidas provenientes da oferta de serviços a órgãos de saúde pública, como o SUS.

A análise, ainda, permitiu confirmar que os dados obtidos em relação a sexo e faixa etária prevalentes concernem aos dados descritos na literatura, referenciando a um perfil em sua grande maioria composto por adultos jovens e do sexo masculino. Tal quadro, incorporado pelo perfil de vítimas masculinas a eventos traumáticos, apresenta tendências ao perfil masculino agressivo, com diversas e frequentes exposições a episódios de risco e conflituosos (Reichenheim *et al.*, 2011; Lentsck *et al.*, 2019).

Ao longo de uma década de análise, examinamos os dados de saúde de 2011 a 2021, focando em dois momentos cruciais: 44 óbitos registrados em 1.121 internações em 2011, contrastados com 52 óbitos em 1.479 internações em 2021. Esses números resumem a evolução das taxas de mortalidade e internações ao longo do tempo, fornecendo *insights* sobre mudanças na saúde pública, avanços médicos e as dinâmicas que afetam o cuidado dos pacientes.

Para Costa *et al.* (2023), a prevalência, entre todos os pacientes analisados, por causas traumáticas, apontou maior incidência de traumas no sexo masculino, responsáveis por 82,2% dos casos, entre 26 e 35 anos, 23,3%, confirmando o estudo em questão, no qual cerca de 68,9% dos casos também eram protagonizados por jovens adultos do sexo masculino, entre 15 e 44 anos, 48% dos casos.

Conclusão

É fundamental que haja um maior investimento em políticas públicas e programas de apoio que visem à prevenção, ao tratamento e à reintegração dessas vítimas, proporcionando-lhes suporte adequado e oportunidades de recuperação. Além disso, é necessário promover a conscientização e a educação da população sobre o impacto do trauma, a fim de reduzir o estigma e garantir um ambiente mais acolhedor e inclusivo para as vítimas. Somente por meio de uma abordagem abrangente e colaborativa envolvendo diferentes setores da sociedade será possível promover a cura e a resiliência das vítimas de trauma nesse município.

Referências

- Beulke R, Bertó DJ. Gestão de Custos e Resultado na Saúde. São Paulo: Saraiva; 1997.
- Costa AS, Alencar RP, Fagundes APFS, Araújo CM, Pereira DSO. Perfil epidemiológico de pacientes vítimas de trauma torácico em um hospital de urgência e trauma. *Revista Científica da Escola Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago"*. 2023;9:1-13.
- Laksmi PVM, Tripathy JP, Tripathy N, Singh S, Bhatia D, Jagnoor J, et al. A pilot study of a hospital-based injury surveillance system in a secondary level district hospital in India: lessons learnt and way ahead. *Inj Epidemiol*. 2016;3(1):24. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40621-016-0090-7>. Accessed on: Jun 22, 2022.
- Lentsck MH, Sato APS, Mathias TAF. Epidemiological overview – 18 years of ICU hospitalization due to trauma in Brazil. *Rev Saúde Pública* [online]. 2019;53(83). Available from: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001178>. Accessed on: Jun 22, 2022.
- Melione LPR, Mello-Jorge, MHP. Gastos do Sistema Único de Saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(8):1814-24.
- Mendonça RN da S, Alves JGB. Custos hospitalares com crianças e adolescentes vítimas de traumatismos no Estado de Pernambuco em 1999. *Acta Ortop Bras* [Internet]. 2004;12(3):141-5. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-78522004000300002>
- Miranda JP, Stancat K. Riscos à saúde de equipe de enfermagem em unidade de terapia intensiva: proposta de abordagem integral da saúde. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20(1):68-79.
- Moraz G, Garcez A da S, Assis EM de, Santos JP dos, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2015;20(10):3211-29. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320152010.00962015>.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Diretrizes para o desenvolvimento de programas de qualidade no atendimento ao trauma. 2009. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44061/9789241597746_por.pdf?sequence=3&isAllowed=y
- Reichenheim ME, Souza ER, Moraes CL, Mello Jorge MHP, Silva CMFP, Minayo MCS. Violence and injuries in Brazil: the effect, progress made, and challenges ahead. *Lancet*. 2011;377(9781):1962-75. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60053-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60053-6). Accessed on: Jun 21, 2022.
- Siqueira SP, Lauxen JR, De Conto F, Barbosa Avila VJ. Gastos financeiros do Sistema Único de Saúde em pacientes com traumatismo facial. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2016;15(1):27-33.
- World Health Organization. Global status report on road safety 2018: supporting a decade of action. Geneva: WHO. Available from: https://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2018/en/. Accessed on: Jun 22, 2022.

Análise de custo-utilidade da goserrelina no tratamento de pacientes com leiomioma: uma perspectiva do Sistema Único de Saúde

Cost-utility analysis of goserelin in the treatment of patients with leiomyoma: a perspective from the Unified Health System

Francisco Eduardo Prota¹, Jan Pawel Andrade Pachnicki², Pamela Santana³, Pedro Donke³, Lucas Okumura³, Mariana Massaoka³, Thiago Luiz Bonfanti Wollinger⁴, Gabriel Ogata⁴, Marcelo Nita⁴

DOI: 10.21115/JBES.v16.n1.p16-24

Palavras-chave:

leiomioma, goserrelina, avaliação de custo-utilidade

RESUMO

Objetivos: Goserrelina é indicada para mulheres com leiomioma, por reduzir o risco associado às complicações clínicas. Este trabalho realizou uma análise de custo-utilidade comparando o uso e o não uso de goserrelina em pacientes com leiomioma sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. **Métodos:** Um modelo de árvore de decisão foi estruturado para reproduzir o impacto clínico e econômico do uso de goserrelina antes da miomectomia, cujo comparador seria o não uso de goserrelina em pacientes elegíveis. Foram considerados: custos médicos diretos e eventos clínicos como complicações intra-hospitalares e tempo de internação. A razão de custo-utilidade incremental é representada pelo custo incremental da goserrelina por anos de vida ajustado pela qualidade (QALY). **Resultados:** Em um cenário em que o acesso à goserrelina é de 51% das pacientes, o custo incremental foi de R\$ 629,08. Pacientes no grupo goserrelina apresentaram um incremento de 0,0261 no QALY. A razão de custo-utilidade incremental foi de R\$ 24.019,26 por QALY, ficando abaixo do limiar adotado pelo Ministério da Saúde. Ao variar o percentual de pacientes que recebem goserrelina para 80% antes de um procedimento cirúrgico, houve um aumento de QALY para 0,5013, reduzindo custos de complicações e a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY. No cenário em que 100% das pacientes utilizam goserrelina, há um aumento de QALY para 0,8290, reduzindo custos de complicações e a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.288,28 por QALY. **Conclusão:** O uso de goserrelina possui custo-utilidade favorável, considerando os parâmetros utilizados nesta modelagem econômica. Quando o acesso à goserrelina é maior, há um decréscimo expressivo no custo por QALY.

Keywords:

leiomyoma, goserelin, cost-utility assessment

ABSTRACT

Objectives: Goserelin is indicated for women with leiomyoma to reduce the risk associated with clinical complications. This study conducted a cost-utility analysis comparing the use and non-use of goserelin in patients with leiomyoma from the perspective of the Brazilian Unified Health System. **Methods:** A decision tree model was structured to reproduce the clinical and economic impact of using goserelin before myomectomy, compared to not using it in eligible patients. Direct medical costs and clinical events such as in-hospital complications and length of stay were considered. The incremental cost-utility ratio is represented by the incremental cost of goserelin per quality-adjusted life year (QALY).

Recebido em: 09/02/2024.. Aprovado para publicação em: 23/04/2024.

1. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Unimed Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Universidade Positivo e Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

3. AstraZeneca do Brasil, Cotia, SP, Brasil.

4. MAPESolutions, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: AstraZeneca do Brasil, MAPESolutions, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Universidade Federal do Paraná, Universidade Positivo, Faculdade Evangélica Mackenzie.

Fonte de financiamento: AstraZeneca do Brasil.

Conflitos de interesse: Pamela Santana, Pedro Donke, Lucas Okumura e Mariana Massaoka são funcionários ou ex-funcionários da AstraZeneca do Brasil. Thiago Luiz Bonfanti Wollinger, Gabriel Ogata e Marcelo Nita fazem parte da MAPESolutions, consultoria científica contratada pela AstraZeneca do Brasil.

Autor correspondente: Thiago Luiz Bonfanti Wollinger. E-mail: thiago.wollinger@mapesolutions.com.

Results: In a scenario where access to goserelin is 51% of patients, the incremental cost was R\$ 629.08. Patients in the goserelin group showed an increase of 0.0261 in QALY. The incremental cost-utility ratio was R\$ 24,019.26 per QALY, below the threshold adopted by the Ministry of Health. When the percentage of patients receiving goserelin was increased to 80% before surgery, there was an increase in QALY to 0.5013, reducing complication costs and the incremental cost-utility ratio to R\$ 10,581.07 per QALY. In the scenario where 100% of patients use goserelin, QALY increased to 0.8290, reducing complication costs and the incremental cost-utility ratio to R\$ 10,288.28 per QALY. **Conclusions:** The use of goserelin has a favorable cost utility, considering the parameters used in this economic modeling. When access to goserelin is higher, there is a significant decrease in the cost per QALY.

Introdução

Os leiomiomas uterinos, mais comumente denominados fibromas ou miomas, são neoplasias benignas originárias da expansão clonal de uma única célula no miométrio. Devido à sua natureza hormonalmente responsiva, os leiomiomas uterinos afetam principalmente mulheres durante seus anos reprodutivos, sendo raros antes da menarca e geralmente regredindo após a menopausa (Giuliani *et al.*, 2020).

São extremamente prevalentes, e estima-se que, globalmente, em torno 70% das mulheres de ascendência caucasiana e mais de 80% das mulheres de ascendência africana receberão diagnóstico dessa condição ao longo de suas vidas (Aninye & Laitner, 2021). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, aproximadamente 2 milhões de mulheres são afetadas por essa doença, resultando em cerca de 300 mil casos de histerectomia anualmente (Simão *et al.*, 2024).

De acordo com as diretrizes internacionais, o tratamento do leiomioma uterino visa primariamente ao alívio dos sintomas e pode ser conduzido por meio de intervenções conservadoras ou cirúrgicas. A escolha do tratamento é determinada por vários fatores, como o tamanho e a localização dos miomas, os sintomas manifestados, a idade e os desejos reprodutivos da paciente, entre outros (Stewart, 2001). Quando as opções de tratamento conservador se mostram insuficientes, abordagens cirúrgicas ou intervencionistas representam a próxima etapa no tratamento. Existem alternativas menos invasivas, como a miomectomia, que oferecem a vantagem de preservar a fertilidade, mas estão associadas a um maior risco de recidiva e necessidade de intervenções adicionais. Por outro lado, a histerectomia, um procedimento mais agressivo, é a única intervenção que garante a cura definitiva do leiomioma uterino, porém está correlacionada a significativa morbidade, mortalidade e carga econômica para os sistemas de saúde (Aninye & Laitner, 2021; Soliman *et al.*, 2015; Vilos *et al.*, 2015).

Diante das possibilidades de complicações no quadro clínico pós-cirúrgico, a literatura tem descrito os benefícios do tratamento pré-cirúrgico com os análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH), entre eles o acetato de goserrelina. As evidências demonstram que a goserrelina é capaz de promover até 54% de redução do volume uterino

e diminuição de cerca de 35 cm no tamanho do leiomioma (Lumsden *et al.*, 1994; Muneyyirci-Delale *et al.*, 2007).

Essas alterações proporcionadas pela goserrelina no leiomioma favorecem a realização da cirurgia por via vaginal – um método menos invasivo e mais seguro, associado a menor risco de sangramento e complicações pós-operatórias –, melhorando os desfechos clínicos imediatos durante e após a cirurgia (Jee *et al.*, 2009; Lethaby *et al.*, 2017b; Nirgianakis *et al.*, 2013). Além dos benefícios clínicos observados, um estudo prévio apresentou uma economia potencial de US\$ 4,2 milhões em despesas hospitalares nos Estados Unidos quando foram administrados agonistas de GnRH no pré-cirúrgico para histerectomia vaginal (Mauskopf *et al.*, 2005).

A alta incidência do leiomioma uterino, associada a recorrências ou complicações cirúrgicas, gera impacto significativo na prestação de cuidados de saúde e nos custos associados, demandando atenção cuidadosa tanto em termos clínicos quanto de políticas de saúde pública (Giuliani *et al.*, 2020). Diante desse cenário, este estudo buscou determinar se a administração pré-cirúrgica adequada de goserrelina em mulheres com leiomioma uterino, que são candidatas a histerectomia ou miomectomia, é uma opção com custo-utilidade favorável para o Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, foi realizada uma análise de custo-utilidade para avaliar os impactos associados à utilização adequada *versus* a não utilização adequada da goserrelina.

Métodos

Foi desenvolvida uma análise de custo-utilidade com o objetivo de estimar os impactos decorrentes da utilização adequada *versus* a não utilização adequada da goserrelina pré-operatória, em mulheres com leiomioma de útero elegíveis para histerectomia ou miomectomia. O horizonte temporal definido foi como seis meses, uma vez que o objetivo da análise é investigar os impactos no curto prazo, como necessidade de transfusões sanguíneas e complicações pós-operatórias (Tabela 1).

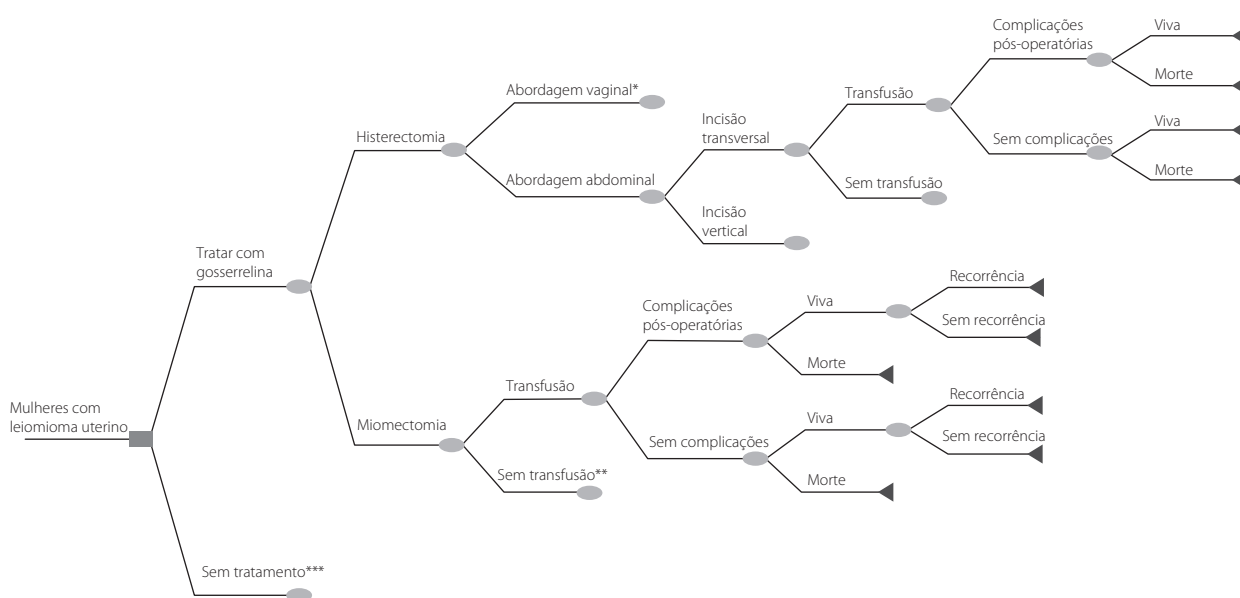
A fim de estimar as incertezas relacionadas à análise econômica, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (univariada) e probabilística (multivariada), por meio da técnica de microsimulação de Monte Carlo com mil interações e distribuição gama para custos e beta para as probabilidades.

Para o cálculo da razão de custo-utilidade incremental, foi construído um modelo de decisão analítico representado por uma árvore de decisão, que incluiu a decisão de tratar (grupo intervenção) versus não tratar (controle). Em ambos os braços, as probabilidades de usar ou não usar gosserelelina pré-procedimento cirúrgico possuem consequências clínicas e econômicas em saúde (Figura 1).

Os parâmetros de utilidade foram variados a partir de dados da literatura (Tabela 2), e os custos foram variados com redução ou acréscimo de 25% do caso de referência. O *software* utilizado para a construção do modelo e a análise estatística foi o Microsoft Excel® 2010.

Ao entrar no modelo, as pacientes diagnosticadas com leiomioma de útero podem ou não receber o tratamento com gosserelelina, e as pacientes alocadas no braço da intervenção recebem gosserelelina por via subcutânea seis meses antes da cirurgia (com dose de 3,6 mg uma vez ao mês ou 10,8 mg a cada três meses), enquanto pacientes no braço comparador não recebem nenhum tratamento antes da

cirurgia. Assumiu-se como premissa do modelo que há uma população finita de pacientes elegíveis a gosserelelina ou hysterectomia/miomectomia, a fim de evidenciar valores entre um período estimado e em população definida. Na primeira análise, foram alocadas 51% das pacientes para o braço de gosserelelina e 49% para o braço comparador (primeiro nó de decisão, Figura 1). Ainda, no braço comparador, assumiu-se como premissa que, quando 60% das pacientes realizam hysterectomia em detrimento da miomectomia, considerando que, apesar dos recentes esforços para o avanço das opções de tratamento médico e de preservação uterina na última década, a hysterectomia continua sendo o tratamento mais comumente oferecido e escolhido por mulheres com miomas sintomáticos (Giuliani *et al.*, 2020; Zimmermann *et al.*, 2012). É importante ressaltar que as pacientes que realizam a hysterectomia podem ser submetidas à abordagem vaginal ou abdominal, e aquelas referidas à abordagem abdominal podem receber incisão vertical ou transversal (Gerris *et al.*, 1996; Lethaby *et al.*, 2017a; Lumsden *et al.*, 1994).



*Abordagem vaginal segue os mesmos braços descritos em "Abordagem abdominal". **Sem transfusão segue os mesmos braços descritos em "Transfusão". ***Não tratar segue os mesmos braços descritos em "Tratar com gosserelelina".

Figura 1. Modelo de decisão analítico para pacientes com leiomioma elegíveis para tratamento cirúrgico.

Tabela 1. Parâmetros utilizados na análise de custo-utilidade

Tipo de análise	Análise de custo-utilidade
População-alvo	Mulheres com leiomioma de útero elegíveis para hysterectomia ou miomectomia
Perspectiva de análise	Sistema de Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Gosserelelina
Comparadores	Não utilização de gosserelelina
Horizonte temporal	6 meses
Estimativa de custos	Custo de tratamento e procedimentos
Moeda	Real (R\$)

Em cada nó posterior (nós de chance, Figura 1), foram utilizadas probabilidades complementares para estimar a quantidade de pacientes necessitando de transfusão sanguínea e daquelas que necessitam de tratamento decorrente de complicações pós-operatórias (Benagiano *et al.*, 1996; Gerris *et al.*, 1996; Hudecek *et al.*, 2012; Lethaby *et al.*, 2017a). Todas as probabilidades foram extraídas de ensaios clínicos de gosserelelina *versus* placebo ou nenhum tratamento antes da histerectomia e da miomectomia, detalhadas na Tabela 2. Considera-se ainda que parte das pacientes realizando miomectomia pode apresentar recidiva após o procedimento e necessitará de uma segunda intervenção cirúrgica, assumindo a histerectomia vaginal. Essas probabilidades foram extraídas do estudo de Hudecek (1996) (Hudecek *et al.*, 2012; de Milliano *et al.*, 2017), que avaliou a recorrência de miomas por uma segunda laparoscopia 8 a 12 semanas após a primeira cirurgia.

As probabilidades de morte após cada tipo de intervenção cirúrgica foram consideradas semelhantes em ambos os grupos (tratamento e controle) e foram extraídas da literatura e convertidas para o período de seis meses (Augusto *et al.*, 2018; Yuk & Kim, 2022).

Para reportar o resultado da análise de custo-utilidade, os anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês, *quality adjusted-life years* [QALY]) foram calculados com base nos valores de utilidade referentes a cada modalidade cirúrgica previamente reportados na literatura (Cain-Nielsen *et al.*, 2014; Sculpher, 2004). Para pacientes que apresentaram recidiva após a miomectomia, a utilidade foi ajustada (desutilidade, assumindo uma perda na qualidade de vida) para o segundo procedimento cirúrgico. Para pacientes que apresentaram complicações após a cirurgia, aplicou-se outra redução da utilidade, assumindo a ocorrência de complicações após o procedimento cirúrgico (Hirst *et al.*, 2008) (Tabela 2).

Foram estimados os custos diretos, sob a perspectiva do SUS, dos procedimentos, medicamentos, materiais hospitalares, internação hospitalar e transfusões sanguíneas. Para cálculo do custo do tratamento, considerou-se que, entre as pacientes recebendo gosserelelina, 50% receberão a posologia de 3,6 mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, e 50% receberão a posologia de 10,8 mg por essa mesma via, trimestralmente, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (Brasil, 2017). Os custos unitários de aquisição foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS) referentes ao período de 21/09/2022 a 21/03/2024, e calculou-se a média ponderada do custo de cada apresentação. Os custos dos procedimentos cirúrgicos e da transfusão sanguínea foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órtese, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e ajustados para um fator de correção de 2,8, já que tais valores apresentam a limitação de expressar apenas os

custos federais (Brasil, 2021). Considerando que o tempo de hospitalização está estritamente relacionado à evolução da técnica cirúrgica, optou-se por adotar como premissa os dias de internação observados na prática clínica atual, em detrimento dos dados dos estudos que avaliaram a eficácia do medicamento, que datam de 1994 (Lethaby *et al.*, 2017b). Assim, considerou-se o tempo médio de duração da hospitalização para a miomectomia e a histerectomia por via abdominal como sendo de três dias, enquanto para a histerectomia por via vaginal como sendo de dois dias (Dedden *et al.*, 2022). O custo da diária hospitalar foi extraído das bases de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) referentes ao valor médio de internações eletivas realizadas no ano de 2023 (R\$ 1.773,5).

Para estimar o custo com o tratamento de complicações operatórias, foram consideradas as manifestações mais comuns descritas na literatura (Clarke-Pearson & Geller, 2013; Lumsden *et al.*, 1994), assumidas como semelhantes a todas as modalidades cirúrgicas, sendo: infecção da ferida requerendo desbridamento, febre tratada com paracetamol 750 mg a cada oito horas, tromboembolismo venoso tratado com heparina sódica 5.000 UI/mL a cada oito horas e infecção do trato urinário tratada com ciprofloxacino.

Não foram aplicados descontos e ajustes inflacionários (descontos) devido ao curto horizonte temporal. Todos os custos do modelo são representados pela moeda da perspectiva estudada, ou seja, o real (R\$).

Resultados

O custo estimado para os procedimentos cirúrgicos foi de R\$ 1.526,99 para a histerectomia vaginal, R\$ 2.083,20 para a histerectomia abdominal e R\$ 1.706,01 para a miomectomia. O custo por transfusão sanguínea foi de R\$ 180,52 e de R\$ 1.458,87 para o tratamento de complicações pós-operatórias durante sete dias. O custo com a gosserelelina foi de R\$ 96,31 (Tabela 2).

Por fim, apesar de não haver um consenso ou definição no Brasil, o valor de R\$ 40.000,00 foi considerado como limiar de custo-efetividade, de acordo com o direcionamento da CONITEC (Brasil, 2022).

Ressalta-se que uma das principais análises realizadas no modelo é a variação da proporção de pacientes submetidas ao tratamento com gosserelelina pré-operatório ou cirurgia (histerectomia/miomectomia) diretamente, com o objetivo de verificar o quanto o acesso à gosserelelina impactaria o resultado da análise.

Considerando a proporção de 51% das pacientes com acesso à gosserelelina e 49% não, o custo com as pacientes no grupo gosserelelina foi de R\$ 4.349,80. Já no outro grupo, no braço comparador, o custo foi de R\$ 3.720,71, resultando em um custo incremental de R\$ 629,08.

Tabela 2. Variáveis do modelo de decisão para pacientes que recebem goserrelina e sem tratamento antes da cirurgia

Descrição do parâmetro	Determinístico	Distribuição	N	Alfa	Beta	Fonte
Pacientes tratadas com goserrelina						
Abordagem vaginal na histerectomia	0,13	Beta	90	12,00	78,00	Shaw, 1996
Incisão transversal na histerectomia abdominal	0,87	Beta	237	207,00	30,00	Gerris, 1996, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Recorrência pós-miomectomia	0,05	Beta	6	0,31	5,69	Hudecek, 2012
Transfusão sanguínea pós-histerectomia	0,10	Beta	162	16,00	146,00	Gerris, 1996, Benagiano, 1996
Transfusão sanguínea pós-miomectomia	0,00	Beta	9	0,00	9,00	Shaw, 1996
Complicações pós-histerectomia	0,12	Beta	253	30,00	223,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Complicações pós-miomectomia	0,12	Beta	253	30,00	223,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Pacientes não tratadas com goserrelina						
Abordagem vaginal na histerectomia	0,12	Beta	92	11,00	81,00	Shaw, 1996 (14)
Incisão transversal na histerectomia abdominal	0,73	Beta	242	176,00	66,00	Gerris, 1996, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Recorrência pós-miomectomia	0,27	Beta	2	0,55	1,45	Hudecek, 2012
Transfusão sanguínea pós-histerectomia	0,15	Beta	172	26,00	146,00	Gerris, 1996, Benagiano, 1996
Transfusão sanguínea pós-miomectomia	0,17	Beta	6	1,00	5,00	Shaw 1996
Complicações pós-histerectomia	0,21	Beta	224	48,00	176,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Complicações pós-miomectomia	0,21	Beta	224	48,00	176,00	Hudecek, 2012, Lumsden, 1994, Shaw, 1996
Probabilidade de óbito						
Óbito após histerectomia abdominal	0,000090	Beta	NA	624,94	6943506,01	Augusto, 2018
Óbito após histerectomia vaginal	0,000060	Beta	NA	624,96	10415728,21	Augusto, 2018
Óbito após miomectomia	0,000013	Beta	NA	624,99	48075984,59	Yuki, 2022
Valores de utilidade						
Histerectomia abdominal	0,8620	Beta	286	246,53	39,47	Sculpher, 2004
Histerectomia vaginal	0,8970	Beta	163	146,21	16,79	Sculpher, 2004
Miomectomia	0,7910	Beta	100	79,10	20,90	Cain-Nielsen, 2014
Complicações pós-operatórias (decréscimo)	-0,0830	Beta	NA	91,62	1012,20	Hirst, 2008
Custos						
Goserrelina	R\$ 1.147,40	Gama	NA	625,00	1,84	BPS 03/24 (BR0268108)
Histerectomia vaginal	R\$ 1.526,99	Gama	NA	625,00	2,84	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.010-0)
Histerectomia abdominal	R\$ 2.083,20	Gama	NA	625,00	3,33	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.013-5)
Miomectomia abdominal	R\$ 1.706,01	Gama	NA	625,00	2,73	Tabnet/Datasus 2023 (04.09.06.020-8)
Hospitalização (diária)	R\$ 1.773,50	Gama	NA	625,00	2,84	Tabnet/Datasus 2023
Transfusão sanguínea	R\$ 180,52	Gama	NA	625,00	0,29	Tabnet/Datasus 2023
Complicações pós-operatórias (7 dias)	R\$ 1.458,87	Gama	NA	625,00	2,33	Microcusteio

As pacientes alocadas no grupo gosserelelina apresentaram um incremento em termos de QALY de 0,026 (0,423 para gosserelelina e 0,397 para o grupo sem tratamento). Portanto, a razão de custo-utilidade incremental para o caso base foi de R\$ 24.019,26 por QALY, ou seja, com custo-utilidade favorável para o SUS, considerando os 51% de acesso à gosserelelina. Esses resultados foram confirmados pela análise de sensibilidade multivariada, que mostrou que, para a maior parte

das simulações, a gosserelelina permanece como alternativa com impacto clínico positivo e custos superiores (razão de custo-utilidade incremental médio de R\$ 24.019,26 por QALY). Os resultados probabilísticos multivariados da análise de custo-utilidade estão representados na Figura 2. A porcentagem de interações que fica abaixo do limiar de custo-utilidade foi 57%. A análise de sensibilidade determinística mostrou que o parâmetro mais sensível da análise é tratar com gosserelelina (Figura 3).

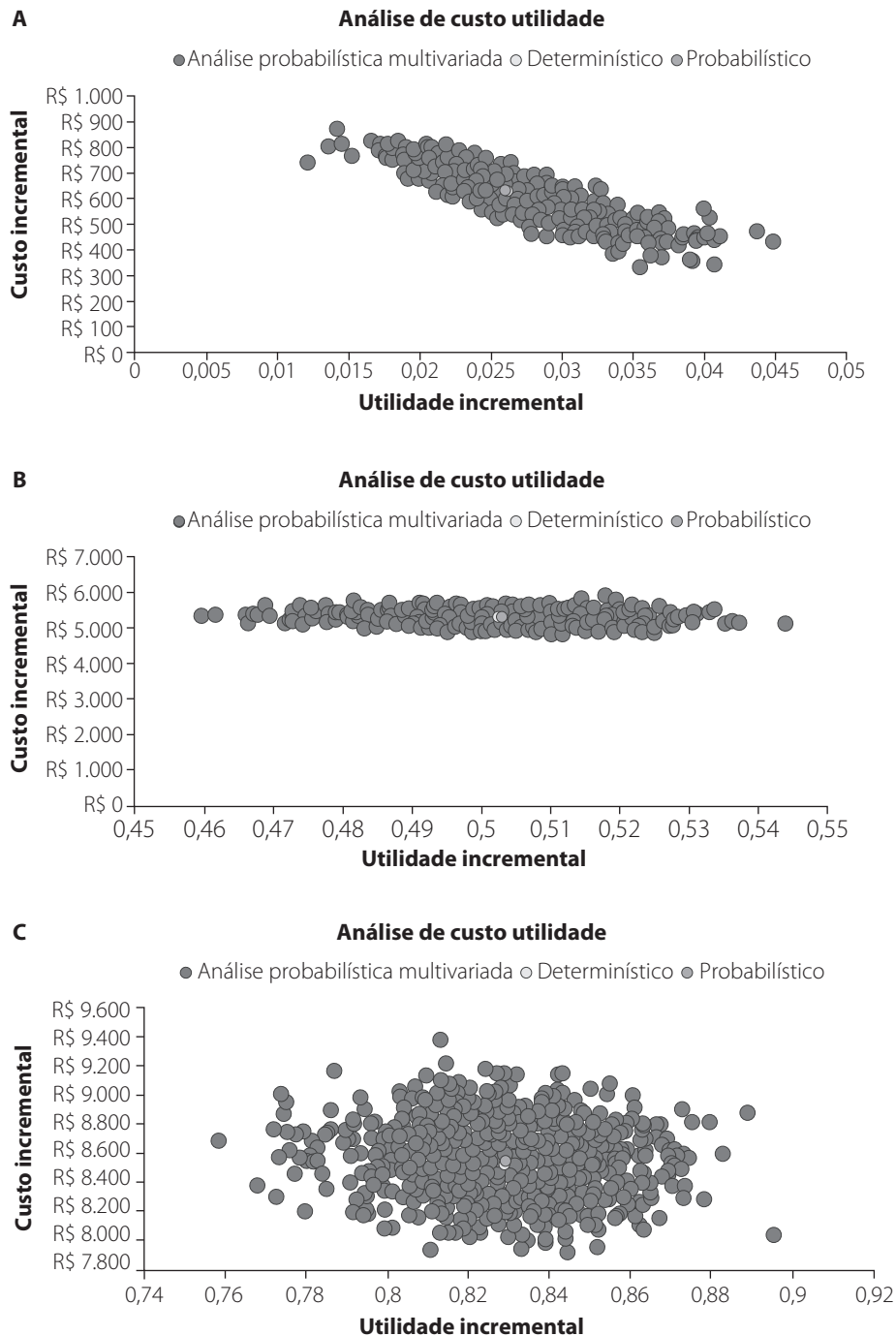


Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística do tratamento com gosserelelina antes da intervenção cirúrgica para tratamento do leiomioma uterino. **(A)** Para a proporção de tratamento de 51/49%. **(B)** Para a proporção de tratamento de 80%/20%. **(C)** Para a proporção de tratamento de 100%/0%.

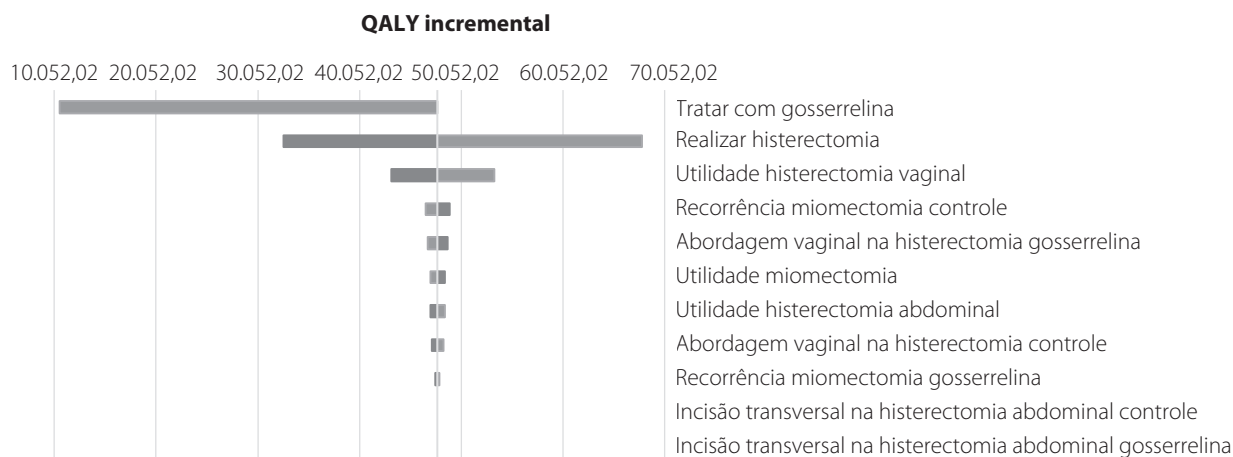


Figura 3. Análise de Sensibilidade Determinística – Diagrama de Tornado.

Ao estimar que 80% das pacientes têm acesso à goserrelina e, portanto, são tratadas adequadamente antes do procedimento cirúrgico, o custo do tratamento com goserrelina é estimado em R\$ 6.823,21 e o custo de não tratar com goserrelina é estimado em R\$ 1.518,66, já o QALY para pacientes tratadas aumenta de 0,423 para 0,663, já para pacientes não tratadas o QALY é estimado em 0,162, ou seja, nessa perspectiva o QALY incremental é 0,501 (Tabela 2), reduzindo a razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY. Ou seja, há maior eficiência na alocação de recursos ao aumentar o acesso de 51% para 80%, traduzida em uma redução de quase R\$ 13,5 mil na razão de custo-utilidade incremental, às custas de menos complicações clínicas e maior qualidade de vida em pacientes com miomas. Extrapolando para um cenário em que 100% das pacientes têm acesso à goserrelina, o custo incremental é de R\$ 8.529,00, o QALY aumenta para 0,829 e a razão de custo-utilidade incremental reduz para R\$ 10.288,28 por QALY. Portanto, a análise demonstra que o aumento no acesso à goserrelina não só reduz os custos associados às complicações clínicas, mas também melhora significativamente a qualidade de vida das pacientes, tornando-se uma opção custo-efetiva para o SUS.

Discussão

A presente análise de custo-utilidade abordou o impacto do tratamento adequado com goserrelina no pré-operatório e suas consequências diretas em termos de complicações e transfusões pós-operatórias. De forma conservadora, optou-se por um modelo que estimasse apenas desfechos diretamente mensurados nos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da goserrelina (Lethaby *et al.*, 2017a; Lumsden *et al.*, 1994).

Os benefícios do tratamento com goserrelina também se apresentam no período pré-operatório e estão

relacionados à melhora dos parâmetros hematológicos e, conseqüentemente, da redução da necessidade de transfusões (Muneyirci-Delale *et al.*, 2007). Parte das pacientes diagnosticadas com leiomioma uterino apresenta quadros anêmicos expressivos e, por isso, não pode ser diretamente encaminhada ao tratamento cirúrgico, necessitando de inúmeras transfusões sanguíneas e tratamento específico da anemia (Al-Hendy *et al.*, 2017). Além da alta carga emocional e psicológica para as pacientes, esses quadros que oferecem risco à vida estão relacionados a alto custo para os sistemas de saúde e levam a ocupação de leitos nos hospitais e atendimentos de urgência. Um estudo brasileiro demonstrou que o custo direto com internações por anemia em hospitais públicos é de, em média, R\$ 776,00 por internação, levando a um impacto calculado de R\$ 326.480.128,00 para o SUS entre 2015 e 2020 (Frassetto *et al.*, 2021). Nesses casos, o tratamento com goserrelina permite a recuperação dessas pacientes, visto que a goserrelina melhora os parâmetros hematológicos, apresentando Hb superior em relação à terapia isolada (Haurani *et al.*, 2021).

Devido à perspectiva da nossa análise, não foram considerados os custos indiretos às pacientes e à sociedade, especialmente aqueles relacionados à perda de trabalho. Estima-se que esses custos variam de 1,6 a 17,2 bilhão de dólares anuais e representam os custos mais expressivos relacionados às histerectomias (Al-Hendy *et al.*, 2017; Cardozo *et al.*, 2012; Soliman *et al.*, 2015). Estima-se que custos com recorrência e eventos adversos de longo prazo podem perdurar por até 10 anos após o procedimento cirúrgico (Al-Hendy *et al.*, 2017). Os quadros de anemia severa e a escolha da via e da técnica cirúrgica para o tratamento do leiomioma também estão relacionados à perda de produtividade e dias de trabalho perdidos em internações (Frassetto *et al.*, 2021). Todos esses aspectos são de extrema relevância e estão intrinsecamente relacionados à carga da doença sob a perspectiva da

sociedade, apesar de não serem contemplados sob a perspectiva do sistema de saúde.

Além dos fatores considerados anteriormente, é importante destacar que grande parte do tratamento cirúrgico no Brasil ainda é realizado por meio da histerectomia, o que torna imprescindível melhorar as condições pré-operatórias, possibilitar que um maior número de procedimentos seja feito pela via vaginal e, principalmente, possibilitar um maior número de procedimentos conservadores, como a miomectomia (Brasil, 2013). Assim, além da redução de riscos à saúde da paciente, é possível obter melhores resultados de satisfação com o resultado estético do procedimento e menor comprometimento de dias de trabalho e produtividade (Epstein *et al.*, 2013). Vale citar ainda que a quantidade de histerectomias sem indicação apropriada e a subutilização de alternativas à técnica ainda são motivos de discussões entre profissionais da saúde (Corona *et al.*, 2015; Edozien, 2005; Manandhar *et al.*, 2020; Shekhar *et al.*, 2019).

Esta análise sugere que, ao aumentar o acesso e o uso correto de gosserelelina nessa população, há uma melhor alocação de recursos em saúde, refletida em redução expressiva da razão de custo-utilidade incremental com aumento na qualidade de vida, ou seja, promove benefícios ao sistema de saúde. Assim, considera-se que o tratamento adequado e em tempo oportuno de mulheres com leiomioma uterino é indispensável para aumentar a eficiência do sistema de saúde. Ainda, ao avaliar os resultados sob a perspectiva do limiar, é possível notar ainda que em ambos os cenários a razão de custo-utilidade incremental permanece dentro do limite de R\$ 40.000,00, conforme direcionamento da CONITEC (Brasil, 2022).

Este estudo possui limitações. Não existem estudos sobre o uso inadequado de gosserelelina na literatura ou que reflitam a assistência recebida no Brasil. Foram utilizados, para o braço comparador, os resultados clínicos do estudo que comparou gosserelelina vs. miomectomia/histerectomia direta. Os dados de custos basearam-se nos valores de repasse federal do SUS, mas podem variar conforme a particularidade de cada região do país, o que pode estar subestimando os impactos econômicos do tratamento inadequado dessas pacientes. Esta análise incluiu desfechos imediatos em saúde que poderiam ocorrer no horizonte temporal estudado. Entretanto, novos estudos que avaliem, principalmente, os efeitos em saúde no longo prazo, como recorrência pós-miomectomia, ainda são necessários.

O tratamento pré-operatório adequado e em tempo oportuno com gosserelelina em pacientes indicadas à cirurgia de histerectomia ou miomectomia traz melhor qualidade de vida às pacientes no curto prazo, reduzindo as complicações cirúrgicas, além de facilitar o procedimento e aumentar as chances de realização da histerectomia por via vaginal (Brasil, 2017).

Dessa forma, o uso de gosserelelina em período pré-operatório em mulheres com leiomioma uterino possui custo-utilidade favorável para o SUS quando ofertado para 51% das mulheres elegíveis a esse tratamento. Estimando que 80% das pacientes tenham acesso à gosserelelina e, portanto, recebam tratamento adequado antes do procedimento cirúrgico, observamos um aumento no QALY incremental para 0,663, resultando em uma redução na razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.581,07 por QALY, e, extrapolando para 100%, observamos um aumento no QALY incremental para 0,829, resultando em uma redução na razão de custo-utilidade incremental para R\$ 10.288,28 por QALY, sugerindo que uma maior proporção de pacientes que recebem esse tratamento pode gerar aumento da eficiência na alocação de recursos para o SUS. Ou seja, quanto maior o acesso ao tratamento adequado, maior a possibilidade de maximizar os benefícios clínicos (QALY) a um menor custo, à medida que mais pacientes sejam elegíveis à gosserelelina antes da miomectomia ou histerectomia.

Referências

- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med.* 2017;35:473-80.
- Aninye IO, Laitner MH. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(8):1060-7.
- Augusto KL, Brillhante AVM, Modesto GCD, Saboia DM, Rocha CFC, Karbage SAL, et al. Costs and mortality rates of surgical approaches to hysterectomy in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2018;52:1-6.
- Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronje H, Klinton S, Van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: Results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril.* 1996;66:223-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Leiomioma de Útero. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de recomendação nº 634: Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19, 1, 78. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas leiomioma de útero. Portaria SAS/MS nº 1.325, de 25 de novembro de 2013.
- Cain-Nielsen AH, Moriarty JP, Stewart EA, Borah BJ. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J Comp Eff Res.* 2014;3:503-14.
- Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):211.e1-9.
- Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:654-73.
- Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, Shelby G, Berger MB, Pearlman MD, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:304.e1-e7.

- de Milliano I, Twisk M, Ket JC, Huirne JA, Hehenkamp WJ. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186158.
- Dedden SJ, Bouwsma EVA, Geomini PMAJ, Bongers MY, Huirne JAF. Predictive factors of return to work after hysterectomy: a retrospective study. *BMC Surg*. 2022;22:1-9.
- Edozien LC. Hysterectomy for benign conditions: Patients and doctors will benefit from evidence-based guidelines. *BMJ*. 2005;330:1457.
- Epstein AJ, Groeneveld PW, Harhay MO, Yang F, Polsky D. Impact of minimally invasive surgery on medical spending and employee absenteeism. *JAMA Surg*. 2013;148:641-7.
- Frassetto M, Salvaro M, Schuck F, Bolentine F, Furtado J, Melo I, et al. Impacto econômico das internações por anemia no Brasil entre 2015 e 2020. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43:S503-4.
- Gerris J, Degueldre M, Peters AAW, Romao F, Stjemquist M, Al-Taher H. The Place of Zoladex in Deferred Surgery for Uterine Fibroids. Zoladex Myoma Study Group. *Horm Res*. 1996;45:279-84.
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149:3-9.
- Haurani APB, Decarli A, Rocha PA, Andrade MS, Oliveira FC, Botogoski SR. Analysis of single dose GnRH analog (goserelin acetate – 10.8 mg) treatment in patients with uterin leiomyomatosis treated at the Outpatient Clinic of Endocrine Gynecology of a Tertiary Hospital in Curitiba. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2021;66:e031.
- Hirst A, Dutton S, Wu O, Briggs A, Edwards C, Waldenmaier L, et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess*. 2008;12.
- Hudecek R, Ivanová Z, Smerdová M, Pánková S, Krajčovicová R. Effect of GnRH analogues pre-treatment on myomectomy outcomes in reproductive age women. *Ceska Gynekol*. 2012;77:109-17.
- Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 2009;91:40-5.
- Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017a;11(11):CD000547.
- Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Nov 15;2017b(11). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000547.pub2>
- Lumsden MA, West CP, Thomas E, Coutts J, Hillier H, Thomas N, et al. Treatment with the gonadotrophin releasing hormone-agonist goserelin before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Obstet Gynaecol*. 1994;101:438-42.
- Manandhar T, Sitaula S, Thapa BD, Agrawal A, Thakur A. Prevalence of hysterectomy among gynecological surgeries in a tertiary care hospital. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58:965-70.
- Mauskopf J, Flynn M, Thieda P, Spalding J, Duchane J. The Economic Impact of Uterine Fibroids in the United States: A Summary of Published Estimates. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14:692-703.
- Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin Acetate 10.8 mg Plus Iron Versus Iron Monotherapy Prior to Surgery in Premenopausal Women with Iron-Deficiency Anemia Due to Uterine Leiomyomas: Results from a Phase III, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Controlled Trial. *Clin Ther*. 2007;29:1682-91.
- Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:550-4.
- Sculpher M. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ*. 2004;328(7432):134.
- Simão VC, Portilho NP, Simão AC, Galvão PEC, Tiago GB, Souza RCM, et al. Perfil epidemiológico e tendência das hospitalizações por Leiomioma no Brasil entre 2013 e 2023. *Braz J Health Rev*. 2024;7(1):7366-75.
- Shekhar C, Paswan B, Singh A. Prevalence, sociodemographic determinants and self-reported reasons for hysterectomy in India. *Reprod Health*. 2019;16.
- Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelkar SS, Winkel C. The direct and indirect costs of uterine fibroid tumors: a systematic review of the literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2015b;213:141-60.
- Stewart EA. Uterine fibroids. *Med Press*. 2001;357:361-4.
- Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N, Vilos AG, Murji A, et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37:157-78.
- Yuk JS, Kim M. Incidence Rates of Myomectomy-Related Mortality and Venous Thromboembolism in South Korea: A Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849660.
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;6.

Network meta-analysis of pembrolizumab as monotherapy and in combination with chemotherapy for first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma

Metanálise em rede comparativa de pembrolizumabe como monoterapia e em combinação com quimioterapia para tratamento de primeira linha de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço recorrente ou metastático

Ali Mojebi¹, Karthik Ramakrishnan², Dieter Ayers¹, Sam Keeping¹, Rebekah Borse², Diana Chirovsky²

DOI: 10.21115/JBES.v16.n1.p25-64

Keywords:

head and neck squamous cell carcinoma, first-line, pembrolizumab, KEYNOTE-048, immuno-oncology, network meta-analysis

Palavras-chave:

inibidores de PARP, câncer de ovário, custos, saúde suplementar

ABSTRACT

Pembrolizumab monotherapy or in combination with chemotherapy is approved as first-line treatment in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) based on improved overall survival (OS) versus EXTREME regimen in the KEYNOTE-048 trial. The clinical outcomes of pembrolizumab were compared with other recommended first-line treatments in R/M HNSCC in this study through a Bayesian network meta-analysis. A systematic literature review was conducted in July 2022, from which six trials that matched the KEYNOTE-048 patient eligibility criteria were included in the network. The OS and progression-free survival (PFS) outcomes were compared in the approved pembrolizumab indication (i.e., total population for pembrolizumab in combination with chemotherapy and combined positive score [CPS] ≥ 1 population for pembrolizumab monotherapy). A significant OS improvement was observed for pembrolizumab in combination with chemotherapy versus EXTREME regimen (hazard ratio, 95% credible interval: 0.72, 0.60-0.86; 0.73, 0.60-0.88), platinum+5-FU (0.58, 0.43-0.76; 0.58, 0.44-0.78), and platinum+paclitaxel (0.53, 0.35-0.79; 0.53, 0.35-0.81), respectively. A non-significant numeric trend in OS improvement was observed versus the TPEX regimen. PFS was comparable with most first-line treatments and was improved versus platinum+5-FU (0.48, 0.36-0.64; 0.59, 0.45-0.79). Additional analyses in higher CPS subgroups also showed consistent results. Overall, our study results showed an improvement in OS outcomes versus alternative first-line treatments, consistent with the findings of the KEYNOTE-048 trial. These data support using pembrolizumab as a suitable first-line treatment option in R/M HNSCC.

RESUMO

Pembrolizumabe em monoterapia ou em combinação com quimioterapia é aprovado como tratamento de primeira linha em carcinoma de células escamosas recorrente/metastático de cabeça e pescoço (CECCP R/M) com base na melhora da sobrevida global (OS), em comparação com o

Received on: 26/02/2024. Approved for publication on: 17/04/2024.

1. Evidence Synthesis, PRECISIONheor, Vancouver, BC, Canada.

2. Center for Observational and Real-World Evidence, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Institution where the work was performed: PRECISIONheor, Vancouver, BC, Canada.

Information about aid received in the form of financing, equipment, or medicines: AM, DA, and SK are employees of PRECISIONheor, which received funding from Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, to produce this work. DC, KR, and RB are employees of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc. Rahway, NJ, USA. DC, KR, and RB additionally own stock options from Merck & Co., Inc. Rahway, NJ, USA.

Congresses where the study was presented: American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021): Ramakrishnan, K., Mojebi, A., Ayers, D., Chirovsky, D. R., Borse, R., & Keeping, S. (2021). Network meta-analysis (NMA) of pembrolizumab for first-line (1L) treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18012.

Corresponding author: Karthik Ramakrishnan. Center for Observational and Real-World Evidence, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Telephone: (+1) 215 353 1830. Email: karthik.ramakrishnan1@merck.com

esquema EXTREME no estudo KEYNOTE-048. Esse estudo comparou os resultados clínicos de pembrolizumabe com outros tratamentos recomendados de primeira linha em CECCP R/M por meio de uma metanálise de rede bayesiana. Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida em julho de 2022, a partir da qual seis ensaios clínicos que atendiam aos critérios de elegibilidade de pacientes do KEYNOTE-048 foram incluídos na rede. Os desfechos de OS e sobrevida livre de progressão (PFS) foram comparados na indicação de pembrolizumabe (população total para pembrolizumabe em combinação com quimioterapia e população com escore positivo combinado [CPS] ≥ 1 em monoterapia com pembrolizumabe). Foi observada melhora significativa na OS para pembrolizumabe em combinação com quimioterapia e monoterapia com pembrolizumabe *versus* o esquema EXTREME (razão de risco, intervalo de confiança de 95%: 0,72, 0,60-0,86; 0,73, 0,60-0,88), platina+5-FU (0,58, 0,43-0,76; 0,58, 0,44-0,78) e platina+paclitaxel (0,53, 0,35-0,79; 0,53, 0,35-0,81), respectivamente. Uma tendência numérica não significativa de melhoria na OS foi observada em relação ao esquema TPEx. A PFS foi comparável com a maioria dos tratamentos de primeira linha e melhor em relação à platina+5-FU (0,48, 0,36-0,64; 0,59, 0,45-0,79). Análises adicionais em subgrupos com CPS mais elevado também mostraram resultados consistentes. No geral, os resultados de nosso estudo mostraram melhora nos desfechos de OS em comparação aos tratamentos de primeira linha alternativos, consistentes com os achados do estudo KEYNOTE-048. Esses dados apoiam o uso de pembrolizumabe como opção de tratamento em primeira linha em pacientes com CECCP R/M.

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) was ranked the eighth most common cancer worldwide and accounted for more than 700,000 new cases and 380,000 deaths in 2018 (Bray *et al.*, 2018). While the curative rate is high among patients with early-stage disease, 30% to 45% of those initially diagnosed with locoregionally advanced HNSCC develop disease recurrence within the first year following definitive treatment (Bernier *et al.*, 2004; Denaro *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2013). Prognosis is particularly poor for those who recur after primary treatment for local or locoregionally advanced (LA) disease, as well as those who have already developed metastases by the time they are diagnosed (Winqvist *et al.*, 2017).

First-line (1L) treatments for recurrent and/or metastatic (R/M) HNSCC traditionally consisted of chemotherapy with single agents (*e.g.*, platinum, fluorouracil [5-FU], methotrexate) or their combination (*e.g.*, platinum+5-FU) and have been recommended for the 1L treatment of patients with R/M HNSCC (Cohen *et al.*, 2019a; D'Cruz *et al.*, 2013; Gilbert *et al.*, 2015; Machiels *et al.*, 2020; National Comprehensive Cancer Network). Cetuximab with platinum and 5-FU (the EXTREME regimen) was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) and recommended by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for the treatment of patients in this setting (Food and Drug Administration, 2011; National Comprehensive Cancer Network). Median survival with these 1L regimens ranged between 5 and 14.5 months (Forastiere *et al.*, 1992; Gibson *et al.*, 2005; Guigay *et al.*, 2021; Jacobs *et al.*, 1992; Vermorken *et al.*, 2014).

There has been increasing evidence supporting the role of immune checkpoint inhibitors (ICIs), demonstrating durable improvements in survival in the R/M HNSCC population (Forster & Devlin, 2018). Pembrolizumab (Keytruda®), a programmed cell death protein 1 (PD-1) inhibitor, was previously approved by the FDA for the treatment of patients with R/M

HNSCC with disease progression on or after platinum-based chemotherapy and by the European Medicines Agency (EMA) for a subgroup of the above patients whose tumors express PD-L1 with a $\geq 50\%$ Tumor Proportion Score (European Medicines Agency, 2019; Food and Drug Administration, 2020). In June 2019, the FDA also approved pembrolizumab (as monotherapy or combined with platinum+5-FU chemotherapy) in the 1L treatment of R/M HNSCC. Pembrolizumab monotherapy is approved in R/M HNSCC whose tumors express PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1), while pembrolizumab with chemotherapy is approved in the overall R/M HNSCC population (Food and Drug Administration, 2020). Pembrolizumab was subsequently approved in other regions, including Europe, Canada, and Japan, for the 1L treatment of R/M HNSCC (Merck, 2019a; 2019b; 2020).

The efficacy of pembrolizumab in the 1L setting, in combination with chemotherapy or as monotherapy, relative to the EXTREME regimen was evaluated in the KEYNOTE-048 trial (unique identifier: NCT02358031) (Burtness *et al.*, 2019). Results of the Final Analysis (data cutoff date: February 25, 2019), showed that pembrolizumab in combination with chemotherapy improved overall survival (OS) relative to the EXTREME regimen in the total population (hazard ratio [HR] 0.77 [95% confidence interval (CI) 0.63-0.93]) as well as the CPS ≥ 1 (HR 0.65 [0.53-0.80]) and CPS ≥ 20 (HR 0.60 [95% CI 0.45-0.82]) subgroups. Pembrolizumab monotherapy improved OS relative to the EXTREME regimen in the CPS ≥ 1 subgroup (HR 0.78 [95% CI 0.64-0.96]) and the CPS ≥ 20 subgroups (HR 0.61 [95% CI 0.45-0.83]). Pembrolizumab, either in combination with chemotherapy or as monotherapy, did not improve progression-free survival (PFS) compared to the EXTREME regimen.

Apart from the KEYNOTE-048 trial, head-to-head RCT evidence is lacking for comparisons of pembrolizumab relative to other 1L combination and single-agent treatments for R/M HNSCC. The objective of the current study was to estimate

the comparative efficacy of pembrolizumab relative to 1L treatments through a network meta-analysis (NMA). Trials were identified through a comprehensive systematic literature review (SLR) based on established guidelines to minimize the risk of bias (Moher *et al.*, 2009).

Materials and methods

Systematic literature review

An SLR was conducted to identify relevant RCTs for the 1L treatment of R/M HNSCC (study eligibility PICOS criteria presented in Table 1). The criteria to define the target study

population were designed to be consistent with the patient eligibility criteria of the KEYNOTE-048 study (Burtness *et al.*, 2019). Defined as Tier 1 trials, the target population included patients with R/M HNSCC ineligible for curative treatment with no prior systemic treatment administered in either the LA or R/M setting or who have received previous systemic therapy as part of multimodal treatment for LA disease ≥ 6 months before study entry. The study inclusion criteria were also relaxed to include additional RCTs where patients could have received a systemic treatment ≥ 3 months before trial entry (*i.e.*, Tier 2 trials).

Table 1. Study selection criteria to identify trials for the systematic literature review and network meta-analysis

Criteria	Description		
Population	<p><i>Base case:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with R/M HNSCC ineligible for curative treatment with no prior systemic therapy administered in either the LA or R/M setting or who have received previous systemic therapy as part of multimodal treatment for LA disease ≥ 6 months before study entry <p><i>Sensitivity analysis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients with R/M HNSCC ineligible for curative treatment with no prior systemic therapy administered in either the LA or R/M setting or who have received previous systemic therapy as part of multimodal treatment for LA disease ≥ 3 months before study entry <p><i>Subgroups of interest:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Combined positive score ≥ 1 (CPS ≥ 1) Combined positive score ≥ 20 (CPS ≥ 20) 		
Interventions	<p><i>Combination therapies:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin or carboplatin + cetuximab \pm 5-FU or docetaxel or paclitaxel Cisplatin or carboplatin + 5-FU or docetaxel or paclitaxel Cetuximab + methotrexate Nivolumab + ipilimumab Durvalumab + tremelimumab <p><i>Single agents</i></p> <table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab Nivolumab Durvalumab Cetuximab Docetaxel Paclitaxel Methotrexate </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin Carboplatin 5-FU Gemcitabine Capecitabine Vinorelbine Afatinib* </td> </tr> </table> <p><i>Any of the following interventions alone or in combination with other interventions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bleomycin Ifosfamide Mitomycin Tegafur/uracil 	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab Nivolumab Durvalumab Cetuximab Docetaxel Paclitaxel Methotrexate 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin Carboplatin 5-FU Gemcitabine Capecitabine Vinorelbine Afatinib*
<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab Nivolumab Durvalumab Cetuximab Docetaxel Paclitaxel Methotrexate 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin Carboplatin 5-FU Gemcitabine Capecitabine Vinorelbine Afatinib* 		
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> Placebo or best supportive care Any intervention of interest Any treatment that facilitates an indirect comparison 		
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Overall survival Progression-free survival 		
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Randomized controlled trials only 		
Language	<ul style="list-style-type: none"> Only studies published in English were included 		
Time	<ul style="list-style-type: none"> Only studies published in or after 1990 were included (in the NMA only) 		

* Afatinib was included in the scope of the SLR based on NCCN recommendations in platinum-progressed R/M HNSCC. 5-FU, 5-fluorouracil; CPS, Combined Positive Score; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; LA, locally advanced; NMA, network meta-analysis; R/M, recurrent and/or metastatic.

Treatments of interest for the SLR included those recommended by existing international clinical guidelines (pembrolizumab, various platinum/5-FU/cetuximab/taxane combinations, and single-agent chemotherapies) (D'Cruz *et al.*, 2013; Gilbert *et al.*, 2015; Gregoire *et al.*, 2010; Iglesias Docampo *et al.*, 2018; National Comprehensive Cancer Network; Peyrade *et al.*, 2013) in-class immuno-oncology treatments in phase II or III RCTs (*i.e.*, ipilimumab, durvalumab, tremelimumab), and other systemic treatments (*e.g.*, bleomycin, ifosfamide, mitomycin, tegafur/uracil) that have been used to treat this population, conventionally or in an experimental setting.

Relevant studies were identified by searching Embase, MEDLINE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials on July 21, 2022, with predefined search strategies (Supplementary Tables A1-A3). Proceedings of relevant conferences from 2014 through 2022 were also searched (Supplementary Table A4). Two reviewers, working independently, conducted the screening and data extraction stages. The Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (Version 2) was used to assess the quality of studies (Sterne *et al.*, 2019). Following reconciliation between the two investigators at each stage, a third reviewer reached a consensus for any remaining discrepancies. Data were stored and managed in a Microsoft® Excel workbook. The study identification and selection process were summarized with a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram (Page *et al.*, 2021). PRISMA guidelines were followed when reporting the SLR and the NMA results (Hutton *et al.*, 2015). PROSPERO registration was not performed for this review.

Network meta-analysis

Tier 1 and 2 trials identified in the SLR were considered for the NMA. Trials published before 1990 were excluded from the NMAs because investigation procedures, data collection methods, and the general accuracy of the reported data were likely to have been different in those older studies than the ones from the more recent trials. Since race is a potential treatment effect modifier, trials exclusively conducted in the Asian population were also excluded because < 20% of patients in KEYNOTE-048 were Asian.

Efficacy outcomes of interest were OS and PFS endpoints. Reported OS and PFS Kaplan-Meier curves were digitized using the Digitizelt® software to estimate the proportion of patients with an event and the number of patients at risk over time. The primary NMA focused on the FDA-approved populations for pembrolizumab with chemotherapy (*i.e.*, total population) and pembrolizumab monotherapy (*i.e.*, the PD-L1 CPS ≥ 1 subgroup). Given the improved efficacy of pembrolizumab observed in higher CPS subgroups (CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20) within the KEYNOTE-048 trial, the NMA was expanded to include OS and PFS comparisons in the CPS

≥ 1 subgroup for pembrolizumab with chemotherapy and CPS ≥ 20 subgroup for pembrolizumab with chemotherapy and pembrolizumab monotherapy. Individual patient-level data from the KEYNOTE-048 trial were incorporated into the NMA (Burtneess *et al.*, 2019). OS, PFS HRs, and Kaplan-Meier data from the total population were incorporated into the NMA for the comparator trials. Given that chemotherapy and cetuximab treatments do not interact with the PD-1/PD-L1 pathway, assuming treatment efficacy from the total population in the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroup analyses was biologically plausible.

Initial analyses were conducted assuming proportional hazards (constant HRs) between treatments. NMAs of reported HRs in terms of PFS and OS were performed using a regression model with a contrast-based normal likelihood incorporating the log HR (and corresponding standard error) of OS and PFS from each trial (or comparison) in the network, according to Dias *et al.* (Dias *et al.*, 2013). If the closed loops in the network provided indirect evidence, inconsistency was assessed following the approach outlined by Dias *et al.* (Dias *et al.*, 2013). Normal non-informative prior distributions for the parameters were also estimated with a mean of 0 and a variance of 10,000. Additional analyses were conducted to account for any potential violations of the proportional hazards assumption, assuming time-varying HRs, which modeled the log hazards over time as fractional polynomials (Jansen, 2011), allowing for the consideration of the following competing survival distributions: Weibull, Gompertz, and second-order fractional polynomials including $p_1 = 0$ or 1 and $p_2 = -1, 0.5, 0, 0.5, \text{ or } 1$. These second-order fractional polynomial models are extensions of the Weibull and Gompertz models and allow for arc- and bathtub-shaped hazard functions, which emulate parametric distributions such as log-normal and log-logistic. Fixed and random effects models were considered for estimating constant and time-varying HRs. The deviance information criterion (DIC) was used to compare the goodness-of-fit of competing survival models (Dempster, 1997). A difference in DIC of about 5 points was considered meaningful. Log cumulative hazard plots for both OS and PFS were developed to test the assumption of proportional hazards for the treatment effects.

The parameters of the different models were estimated using a Markov Chain Monte Carlo (MCMC) method implemented in the JAGS software package (Plummer, 2003). A first series of iterations from the JAGS sampler were discarded as 'burn-in', the inferences were based on additional iterations using two chains. All analyses were performed using R version 4.2.1 (<http://www.r-project.org/>) and JAGS version 4.3.1.

The results of the NMA are presented with estimates for treatment effects of pembrolizumab with chemotherapy and pembrolizumab monotherapy relative to each comparator treatment. The posterior distributions of relative

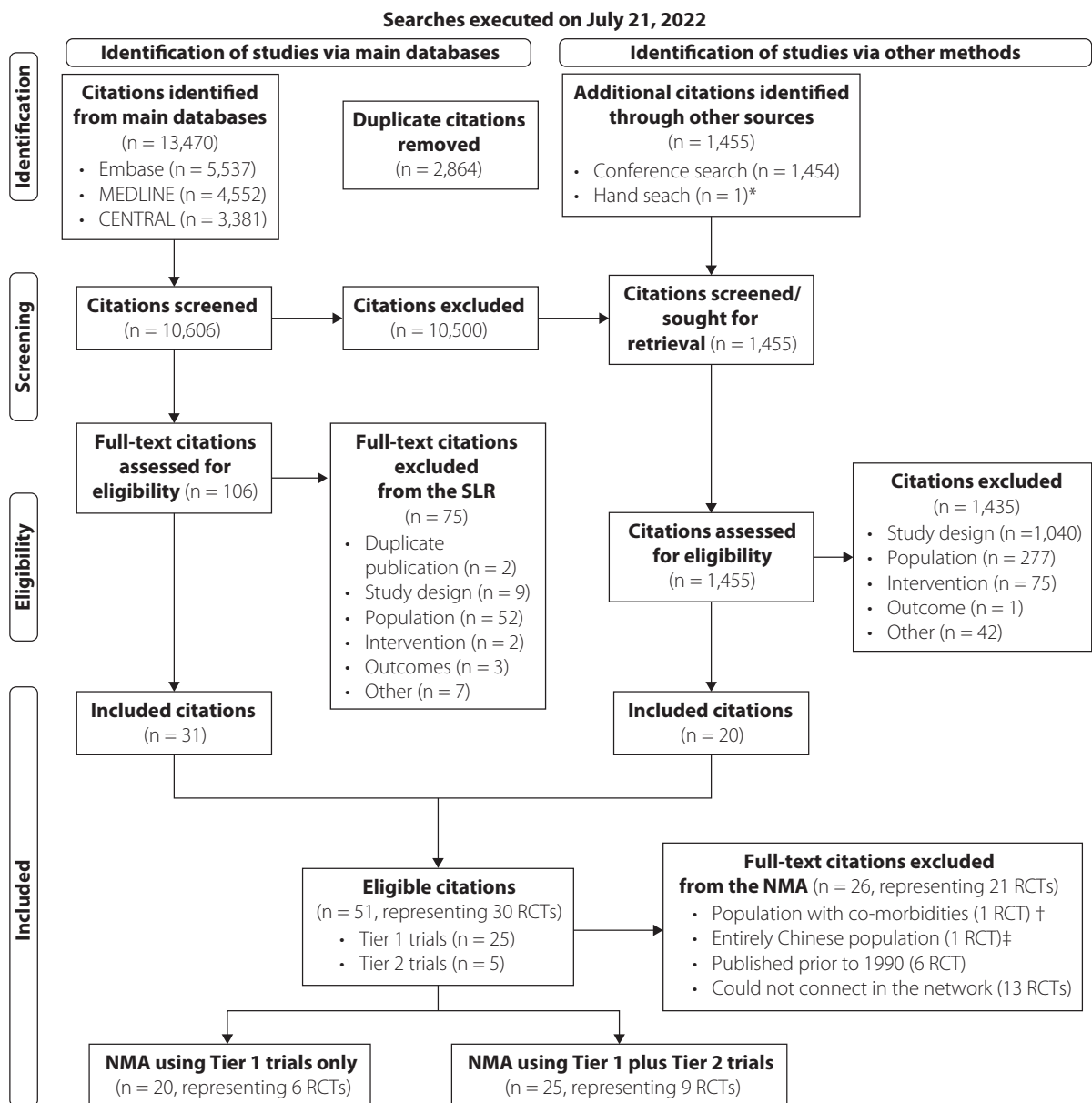
treatment effects are summarized by the median and 95% credible intervals (CrIs), constructed from the 2.5th and 97.5th percentiles of the posterior distributions. For time-varying HR models, the results of the NMA are presented in terms of HRs in 3-month intervals up until 36 months.

Results

Systematic literature review and network meta-analysis feasibility assessment

The study selection process for the searches to identify RCTs of interest in the SLR and the NMA is outlined in Figure 1. Reviewers had a high degree of agreement when

making inclusion/exclusion decisions during full-text screening (80.19% agreement; Cohen's kappa: 0.54). Overall, 51 citations, corresponding to 30 RCTs, were included in the evidence base. Among these studies, 25 RCTs matched the description of Tier 1 trials, while five additional RCTs matched the description of Tier 2 trials. Further evaluation of the Tier 1 and Tier 2 trials was performed for inclusion in the NMA based on trial design, study population characteristics, and whether they evaluated interventions of interest and could be connected to the network. For these reasons, 21 RCTs (18 Tier 1 studies; three Tier 2 studies) were excluded (see Supplementary Table B1 for additional details).



* The citation identified via hand search was Vermorken *et al.*, 2014 (Vermorken *et al.*, 2014).

† Such patients were excluded from KEYNOTE-048.

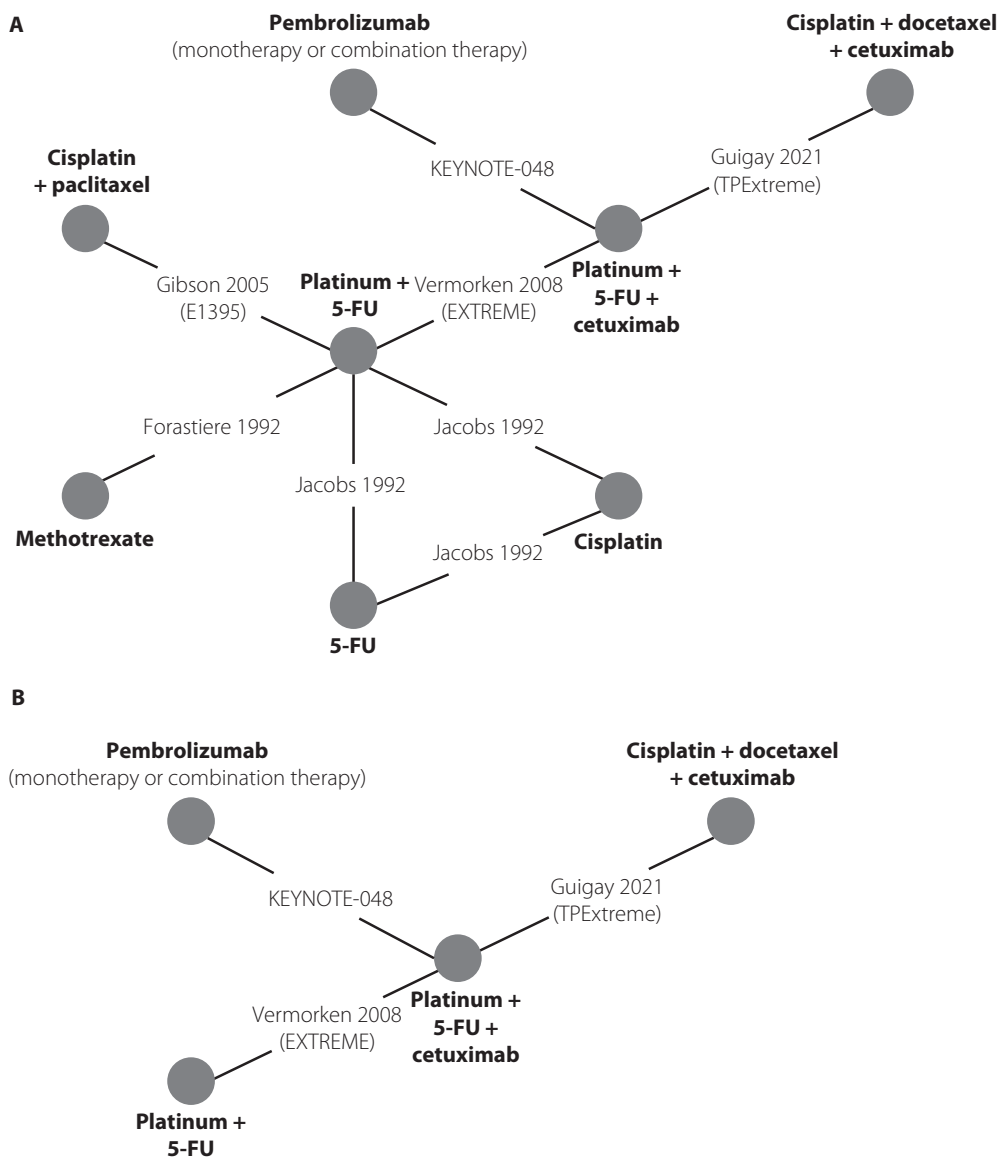
‡ Less than 20% of patients were Asian in KEYNOTE-048.

NMA, network meta-analysis; RCT, randomized controlled trial; SLR, systematic literature review.

Figure 1. PRISMA flow diagram for the selection of trials included in the network meta-analysis

The NMA was conducted separately using Tier 1 trials only and Tier 1 plus Tier 2 trials. Six RCTs formed a connected network in the OS NMA using Tier 1 trials only (Figure 2-A) (Burtness *et al.*, 2019; Forastiere *et al.*, 1992; Gibson *et al.*, 2005; Guigay *et al.*, 2021; Jacobs *et al.*, 1992; Vermorken *et al.*, 2008). Few comparator trials reported PFS outcomes, limiting data availability to inform the PFS NMA (Figure 2-B). In the OS and PFS NMAs using Tier 1 plus Tier 2 trials, one additional Tier 1 and two Tier 2 RCTs (Bossi *et al.*, 2017; Burtness *et al.*, 2005; Tsakonas *et al.*, 2020) (Supplementary Figures B1-A and B1-B, respectively) were included. Note that the additional Tier 1 trial, Bossi *et al.*, 2017 (Bossi *et al.*, 2017), could only be connected to the network via the additional Tier 2 trials.

The nine included trials were generally considered to have a low risk of bias (Supplementary Figure B2). The trials were largely multicenter RCTs, with the majority being phase III trials, except Guigay *et al.*, 2021 (TPEXtreme), Bossi *et al.*, 2017, and Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET), which were phase II studies. All trials had smaller sample sizes compared to KEYNOTE-048 (N = 800); studies generally recruited fewer than 300 patients except for Vermorken *et al.*, 2008 (EXTREME) and Guigay *et al.*, 2021 (TPEXtreme), with 442 and 539 patients, respectively. Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET) and Burtness *et al.*, 2005 had the smallest sample sizes, with 85 and 117 patients, respectively. Furthermore, most trials were similar to KEYNOTE-048 concerning the amount of time elapsed since patients' last



Networks of trials were the same for the analyses of pembrolizumab with chemotherapy (within the total population and the Combined Positive Score ≥ 1 and ≥ 20 subgroups) and pembrolizumab monotherapy (within the Combined Positive Score ≥ 1 and ≥ 20 subgroups). 5-FU, fluorouracil.

Figure 2. Network of Tier 1 trials only for the analysis of the (A) overall survival and (B) progression-free survival outcomes

dose of systemic chemotherapy administered in the LA setting, i.e., eligible patients were allowed to have received their last dose ≥ 6 months before trial entry; the only exceptions were Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET) and Burtness *et al.*, 2005, which additionally qualified patients who had received their last dose 3-6 months before study entry.

Around half of the patients had metastatic disease in the overall trial populations, including that of KEYNOTE-048 (70.3%), except for Forastiere *et al.*, 1992 (6.9%) and Jacobs *et al.*, 1992 (10.6%) (percentages calculated relative to the entire sample size of each trial). The rate of HPV-positive patients varied across the trials reporting this characteristic: KEYNOTE-048 (21.5%), Guigay *et al.*, 2021 (TPEXtreme) (18.9%), Bossi *et al.*, 2017 (6.8%), and Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET) (30.6%). All populations, including KEYNOTE-048 (100%), predominantly had performance scores of ECOG 0 or 1 (or equivalent Karnofsky scores) (ECOG-ACRIN cancer research group) except Forastiere *et al.*, 1992 and Jacobs *et al.*, 1992, where 28.4% and 38.4% of patients had an ECOG score of 2, respectively. Where reported, baseline demographics (age, sex, and race) were similar, with reported median ages of around 60 years and predominantly male and Caucasian populations (Supplementary Tables B2-B3).

The observed OS and PFS outcomes for trials included in the NMA are summarized in Table 2. Median OS and median PFS ranged from 5 months and 2.7 months, respectively, with single-agent chemotherapies to 14.5 months and 7 months with platinum-based combination regimens.

Given that only one trial was available per comparison (Figures 2-A and 2-B, Supplementary Figures B1-A and B1-B), there was insufficient data to perform the analyses under a random effects model; therefore, all NMAs were performed using fixed effects models. Furthermore, for the analysis using fixed effects models, the log cumulative hazard plots for both OS and PFS suggested violations of the proportional-hazards assumption in KEYNOTE-048 (OS and PFS), Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET) (OS), and Burtness *et al.*, 2005 (PFS) (plots not shown). It was addressed by summarizing time-varying HR estimates. Lastly, inconsistency was not assessed in the NMA using Tier 1 trials only as it contained no closed loops (noting that there cannot be inconsistency within a three-arm trial; therefore, Jacobs 1992 is not considered a closed loop). For the NMA using Tier 1 plus Tier 2 trials, where a closed loop was present, inconsistency was assessed and did not appear to be an issue.

Table 2. Summary of previously reported overall survival and progression-free survival outcomes of trials included in the NMA in the base case analyses (Tier 1 trials) and additional trials included in the sensitivity analyses (Tier 1 + 2 trials)

Study	Phase	Intervention	N	Median OS (months)	OS HR (95% CI)	Maximum follow-up for OS (months)*	Median PFS (months)	PFS HR (95% CI)	Maximum follow-up for PFS (months)*	
Base case analyses (Tier 1 trials)										
KEYNOTE-048 (Burtness <i>et al.</i> , 2019) (Final Analysis data; data cutoff date: February 25, 2019)	III	Total	P + C	281	13.0	0.72 (0.60-0.86) [†]	43	0.89 (0.75-1.06) [†]	40	
			EXTREME regimen [†]	278	10.7		40		5.2	39
	PD-L1 CPS ≥ 1	P + C	242	13.6	0.66 (0.54-0.80) [†]	43	0.82 (0.68-1.00) [†]	40		
		EXTREME regimen [†]	235	10.4		40		5.0	39	
	PD-L1 CPS ≥ 20	P + C	126	14.7	0.61 (0.46-0.82) [†]	42	0.75 (0.57-0.99) [†]	40		
		EXTREME regimen [†]	110	11.0		40		5.3	37	
	PD-L1 CPS ≥ 1	P	257	12.3	0.73 (0.60-0.88) [†]	45	1.10 (0.92-1.33) [†]	45		
		EXTREME regimen [†]	255	10.3		41		5.0	40	
	PD-L1 CPS ≥ 20	P	133	14.8	0.63 (0.48-0.84) [†]	45	0.99 (0.76-1.29) [†]	45		
		EXTREME regimen [†]	122	10.7		41		5.3	37	
	KEYNOTE-048 (Tahara <i>et al.</i> , 2022) (5-year data; data cutoff date: February 21, 2022)	III	Total	P + C	281	13.0	0.72 (0.60-0.86) [†]	79	0.91 (0.77-1.08) [†]	75
				EXTREME regimen [†]	278	10.7		75		5.3
PD-L1 CPS ≥ 1		P + C	242	13.6	0.66 (0.55-0.80) [†]	79	0.85 (0.71-1.03) [†]	75		
		EXTREME regimen [†]	235	10.6		75		5.0	69	
PD-L1 CPS ≥ 20		P + C	126	14.7	0.64 (0.48-0.84) [†]	78	0.77 (0.59-1.02) [†]	75		
		EXTREME regimen [†]	110	11.1		75		5.3	47	
PD-L1 CPS ≥ 1		P	257	12.3	0.73 (0.61-0.88) [†]	81	1.12 (0.94-1.34) [†]	77		
		EXTREME regimen [†]	255	10.4		77		5.0	75	
PD-L1 CPS ≥ 20		P	133	14.9	0.66 (0.80-0.86) [†]	81	0.97 (0.75-1.25) [†]	77		
		EXTREME regimen [†]	122	10.8		77		5.3	68	

Study	Phase	Intervention	N	Median OS (months)	OS HR (95% CI)	Maximum follow-up for OS (months)*	Median PFS (months)	PFS HR (95% CI)	Maximum follow-up for PFS (months)*
EXTREME Vermorken <i>et al.</i> , 2014 (Vermorken <i>et al.</i> , 2014) (OS data) Vermorken <i>et al.</i> , 2008 (Vermorken <i>et al.</i> , 2008) (PFS data)	III	The EXTREME regimen	222	10.1	0.80 (0.64-0.99)	60	5.6	0.54 (0.43-0.67)	15
		Platinum + 5-FU	220	7.4			3.3		
Gibson <i>et al.</i> , 2005 (E1395) (Gibson <i>et al.</i> , 2005)	III	Cisplatin + paclitaxel	100	8.1	1.09 (0.82-1.46) [§]	55	--	--	--
		Platinum + 5-FU	104	8.7		52	--		--
Guigay <i>et al.</i> , 2021 (TPEXtreme) (Guigay <i>et al.</i> , 2021)	III	TPEX regimen	269	14.5	0.89 (0.74-1.08)	48	6.0	0.88 (0.74-1.04)	48
		EXTREME regimen	270	13.4		48	6.2		48
Jacobs <i>et al.</i> , 1992 (Jacobs <i>et al.</i> , 1992)	III	Cisplatin + 5-FU	79	5.5	0.8 (0.59-1.1) [§]	45	--	--	--
		5-FU	83	6.1	1.01 (0.74-1.37) [§]	30	--		--
		Cisplatin	83	5.0	versus cisplatin	34	--		--
Forastiere <i>et al.</i> , 1992 (Forastiere <i>et al.</i> , 1992)	III	Cisplatin + 5-FU	87	6.6	0.88 (0.65-1.2)	54	--	--	--
		Carboplatin + 5-FU	86	5.0	0.97 (0.72-1.31)	46	--		--
		Methotrexate	88	5.6	versus methotrexate	39	--		--

Sensitivity analyses (additional Tier 1 + 2 trials)

Bossi <i>et al.</i> , 2017 (Bossi <i>et al.</i> , 2017)	II	Cisplatin + cetuximab	100	13.0	0.77 (0.53-1.11)	24	6.0	0.99 (0.72-1.36)	24
		Cisplatin + cetuximab + paclitaxel	91	11.0		21	7.0		24
Tsakonas <i>et al.</i> , 2020 (CETMET) (Tsakonas <i>et al.</i> , 2020)	II	Carboplatin + cetuximab + paclitaxel	43	10.2	0.71 (0.43-1.16)	60	6.5	0.65 (0.41-1.03)	60
		EXTREME regimen	42	8.4		45	4.4		45
Burtness <i>et al.</i> , 2005 (Burtness <i>et al.</i> , 2005)	III	Cisplatin + cetuximab	57	9.2	0.87 (0.6-1.27) [§]	44	4.2	0.75 (0.52-1.08) [§]	30
		Cisplatin	60	8.0		47	2.7		30

Double dashes indicate that data were not available. The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab.

* Approximate value based on the latest time point Kaplan-Meier data were presented at.

[†] In KEYNOTE-048, enrollment in the pembrolizumab with chemotherapy arm was paused for a safety assessment. The protocol was then amended to exclude the 22 participants randomized to cetuximab + platinum + 5-FU (the "standard treatment") during the pause for the comparison between the pembrolizumab with chemotherapy group and the standard treatment group, and according to the intention-to-treat principle. Therefore, the number of participants in the standard treatment group was 278 compared to pembrolizumab with chemotherapy and 300 compared to pembrolizumab monotherapy.

[‡] Unstratified hazard ratios were calculated from individual patient-level data.

[§] Hazard ratio was calculated based on the presented Kaplan-Meier curves since it was not directly reported in the publication.

^{||} Bossi *et al.*, 2017, was a Tier 1 trial that could only be connected to the network via the Tier 2 trials (see Supplementary Figures B1-A and B1-B). Therefore, it could only be included in the sensitivity (Tier 1+2 trials) analysis.

5-FU, fluorouracil; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HPV, human papillomavirus; IQR, interquartile range; KPS, Karnofsky performance score; P, pembrolizumab monotherapy; P + C, pembrolizumab with chemotherapy.

Network meta-analysis: pembrolizumab with chemotherapy versus alternative treatments

Network meta-analysis using Tier 1 trials only in the total population

In the total population, OS improvement was observed for pembrolizumab with chemotherapy versus the EXTREME regimen (HR, 95% CrI: 0.72, 0.60-0.86), platinum+5-FU (0.58, 0.43-0.76) and cisplatin+paclitaxel (0.53, 0.35-0.79). Further, a numerical improvement in OS versus the TPEX regimen

was observed (0.83, 0.63-1.08), which was not statistically significant (Table 3). The time-varying HR NMA generally showed improved OS HRs over time across all comparisons. Compared with the EXTREME regimen and platinum+5-FU, increased OS benefit was observed starting at approximately 6-9 months, whereas the OS benefit versus the TPEX regimen improved primarily after months 12. OS improvement was also observed while comparing pembrolizumab with chemotherapy versus single-agent chemotherapies (cisplatin, 5-FU, and methotrexate).

Table 3. Estimated overall survival hazard ratios in the base case analysis (Tier 1 trials) for pembrolizumab with chemotherapy in the total population relative to alternative interventions from fixed-effects network meta-analysis using constant proportional hazards and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen*	Platinum + 5-FU[†]	Cisplatin + paclitaxel[‡]	TPEX regimen[§]	Cisplatin	5-FU[¶]	Methotrexate^{**}
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.72 (0.60-0.86)	0.58 (0.43-0.76)	0.53 (0.35-0.79)	0.83 (0.63-1.08)	0.46 (0.30-0.71)	0.57 (0.38-0.87)	0.50 (0.34-0.74)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	1.25 (0.85-1.86)	0.88 (0.51-1.51)	0.77 (0.34-1.76)	1.22 (0.69-2.14)	0.75 (0.33-1.62)	0.78 (0.34-1.70)	0.95 (0.48-1.95)
3	1.04 (0.78-1.40)	0.77 (0.51-1.16)	0.68 (0.36-1.25)	1.06 (0.68-1.63)	0.66 (0.36-1.15)	0.66 (0.37-1.17)	0.75 (0.45-1.28)
6	0.87 (0.70-1.08)	0.68 (0.50-0.92)	0.60 (0.38-0.94)	0.92 (0.67-1.27)	0.58 (0.37-0.90)	0.57 (0.36-0.87)	0.60 (0.40-0.89)
9	0.76 (0.63-0.91)	0.61 (0.47-0.80)	0.54 (0.36-0.80)	0.83 (0.63-1.09)	0.52 (0.34-0.80)	0.50 (0.32-0.77)	0.50 (0.34-0.73)
12	0.67 (0.56-0.81)	0.57 (0.43-0.74)	0.50 (0.33-0.76)	0.76 (0.58-0.99)	0.48 (0.30-0.78)	0.45 (0.27-0.74)	0.43 (0.28-0.67)
15	0.60 (0.49-0.75)	0.53 (0.39-0.71)	0.46 (0.29-0.76)	0.70 (0.52-0.93)	0.45 (0.25-0.79)	0.41 (0.23-0.75)	0.37 (0.23-0.63)
18	0.55 (0.43-0.70)	0.49 (0.35-0.70)	0.43 (0.25-0.77)	0.65 (0.46-0.91)	0.42 (0.22-0.82)	0.38 (0.19-0.77)	0.33 (0.19-0.61)
21	0.50 (0.38-0.67)	0.46 (0.31-0.69)	0.41 (0.21-0.79)	0.61 (0.41-0.90)	0.39 (0.18-0.85)	0.35 (0.16-0.80)	0.30 (0.15-0.60)
24	0.47 (0.34-0.64)	0.44 (0.28-0.69)	0.38 (0.19-0.81)	0.57 (0.37-0.89)	0.37 (0.16-0.89)	0.33 (0.13-0.82)	0.27 (0.13-0.60)
27	0.43 (0.30-0.62)	0.41 (0.25-0.69)	0.36 (0.16-0.84)	0.54 (0.33-0.88)	0.35 (0.14-0.94)	0.31 (0.11-0.85)	0.24 (0.11-0.59)
30	0.40 (0.27-0.60)	0.39 (0.22-0.69)	0.35 (0.14-0.87)	0.51 (0.29-0.88)	0.33 (0.12-0.98)	0.29 (0.10-0.89)	0.22 (0.09-0.59)
33	0.38 (0.24-0.58)	0.37 (0.20-0.69)	0.33 (0.12-0.90)	0.49 (0.27-0.88)	0.32 (0.10-1.02)	0.27 (0.08-0.92)	0.20 (0.08-0.58)
36	0.35 (0.22-0.57)	0.36 (0.18-0.69)	0.32 (0.11-0.94)	0.46 (0.24-0.88)	0.30 (0.09-1.07)	0.26 (0.07-0.95)	0.19 (0.07-0.58)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

*The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

† Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive).

‡ Survival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 36 (inclusive).

§ The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

|| Survival data were available for cisplatin through month 33 (inclusive).

¶ Survival data were available for 5-FU through month 27 (inclusive).

** Survival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil.

PFS was improved for pembrolizumab with chemotherapy in the total population compared to platinum+5-FU (HR, 95% CrI: 0.48, 0.36-0.64) and comparable to other treatments (Table 4). The time-varying HR NMA generally showed PFS improvement over time for pembrolizumab with chemotherapy versus alternative treatments. However, PFS improvement was less pronounced compared with the TPEX regimen.

Network meta-analysis using Tier 1 trials only in the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 population

In the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroups, the OS benefit of pembrolizumab with chemotherapy relative to the alternative

treatments was enhanced, with OS benefit generally observed at earlier time points compared to the total population (Supplementary Tables C1-C2). A more pronounced PFS benefit for pembrolizumab with chemotherapy was observed in comparison with alternative treatments in the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroups relative to the total population (Supplementary Tables C3-C4).

Network meta-analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials in the total, CPS ≥ 1, and CPS ≥ 20 populations

Results were consistent with the Tier 1 NMA results (Supplementary Table D1). For the additional comparisons, the point estimates

Table 4. Estimated progression-free survival hazard ratios in the base case analysis (Tier 1 trials) for pembrolizumab with chemotherapy in the total population relative to alternative interventions from fixed-effects network meta-analysis using constant proportional hazards and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen*	Platinum + 5-FU†	TPEX regimen‡
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	0.89 (0.75-1.06)	0.48 (0.36-0.64)	1.01 (0.79-1.30)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	1.59 (1.04-2.42)	0.88 (0.45-1.73)	1.49 (0.81-2.78)
3	1.08 (0.87-1.34)	0.60 (0.44-0.83)	1.16 (0.84-1.60)
6	0.84 (0.71-1.00)	0.48 (0.35-0.65)	0.99 (0.77-1.26)
9	0.73 (0.59-0.91)	0.41 (0.28-0.63)	0.90 (0.67-1.21)
12	0.66 (0.51-0.86)	0.37 (0.23-0.63)	0.84 (0.59-1.20)
15	0.61 (0.45-0.83)	0.35 (0.20-0.63)	0.80 (0.53-1.20)
18	0.57 (0.41-0.81)	0.33 (0.17-0.63)	0.77 (0.48-1.21)
21	0.54 (0.38-0.79)	0.31 (0.15-0.64)	0.74 (0.45-1.22)
24	0.52 (0.35-0.77)	0.30 (0.14-0.64)	0.72 (0.42-1.23)
27	0.50 (0.33-0.76)	0.28 (0.13-0.64)	0.70 (0.39-1.24)
30	0.48 (0.31-0.75)	0.27 (0.12-0.65)	0.68 (0.37-1.25)
33	0.46 (0.29-0.74)	0.26 (0.11-0.65)	0.67 (0.35-1.26)
36	0.45 (0.28-0.73)	0.26 (0.10-0.65)	0.65 (0.34-1.27)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

*The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

† Survival data were available for platinum + 5-FU through month 15 (inclusive).

‡ The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive). 5-FU, fluorouracil.

of OS HR favored pembrolizumab with chemotherapy relative to cisplatin+cetuximab (HR, 95% CrI: 0.78, 0.50-1.22) and platinum+cetuximab+paclitaxel (0.72, 0.47-1.12) in the total population, although results were not statistically significant, with similar results in the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroups. Progression-free survival was comparable to these treatments in the total population and according to CPS subgroups.

The results of these additional comparisons should be interpreted with caution given that two of the three additional trials included in this scenario, i.e., Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET) and Burtneß *et al.*, 2005, had smaller sample sizes and allowed for shorter treatment-free durations before study entry compared to KEYNOTE-048, as previously noted.

Network meta-analysis: pembrolizumab monotherapy versus alternative treatments

Network meta-analysis using Tier 1 trials only in the CPS ≥ 1 population

In the CPS ≥ 1 subgroup, OS improvement was observed for pembrolizumab monotherapy versus the EXTREME regimen (HR, 95% CrI: 0.73, 0.60-0.88), platinum+5-FU (0.58, 0.44-0.78) and cisplatin+paclitaxel (0.53, 0.35-0.81). Further, a numerical improvement in OS versus the TPEX regimen was observed (0.84, 0.64-1.10), which was not statistically significant (Table 5). The time-varying HR NMA generally showed improved OS over time across all comparisons. For the comparisons with the EXTREME regimen, platinum+5-FU, and cisplatin+paclitaxel,

increased OS benefit was observed starting at approximately 6-9 months, whereas, for the TPEX regimen, OS benefit improved primarily after month 12. OS improvement was also observed when pembrolizumab was compared to single-agent chemotherapies (cisplatin, 5-FU, and methotrexate).

PFS was improved for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 1 subgroup in comparison with platinum+5-FU (HR, 95% CrI: 0.59, 0.45-0.79) and comparable versus other treatments (Table 6). The time-varying HR NMA generally showed PFS improvement over time for pembrolizumab monotherapy versus alternative treatments.

Network meta-analysis using Tier 1 trials only in the CPS ≥ 20 population

In the CPS ≥ 20 subgroup, the OS benefit of pembrolizumab monotherapy relative to the alternative treatments was enhanced compared to the CPS ≥ 1 subgroup (Supplementary Table C5). A slightly more pronounced PFS benefit for pembrolizumab monotherapy was observed compared to alternative treatments in the CPS ≥ 20 subgroup relative to the CPS ≥ 1 subgroup (Supplementary Table C6).

Table 5. Estimated overall survival hazard ratios in the base case analysis (Tier 1 trials) for pembrolizumab monotherapy in the PD-L1 CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects network meta-analysis using constant proportional hazards and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen*	Platinum + 5-FU†	Cisplatin + paclitaxel‡	TPEX regimen§	Cisplatin 	5-FU¶	Methotrexate**
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.73 (0.60-0.88)	0.58 (0.44-0.78)	0.53 (0.35-0.81)	0.84 (0.64-1.10)	0.47 (0.31-0.72)	0.58 (0.38-0.89)	0.51 (0.35-0.76)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	1.68 (1.01-2.83)	1.11 (0.54-2.26)	0.95 (0.31-2.92)	1.53 (0.72-3.25)	1.15 (0.41-3.19)	1.05 (0.37-2.96)	1.43 (0.57-3.63)
3	1.10 (0.81-1.48)	0.81 (0.53-1.23)	0.71 (0.37-1.34)	1.11 (0.71-1.73)	0.74 (0.42-1.33)	0.71 (0.39-1.26)	0.81 (0.48-1.39)
6	0.84 (0.68-1.03)	0.67 (0.50-0.89)	0.59 (0.38-0.90)	0.90 (0.66-1.22)	0.56 (0.37-0.86)	0.55 (0.36-0.85)	0.57 (0.38-0.85)
9	0.72 (0.59-0.86)	0.59 (0.45-0.78)	0.53 (0.35-0.79)	0.80 (0.60-1.05)	0.48 (0.31-0.75)	0.47 (0.30-0.75)	0.46 (0.31-0.70)
12	0.64 (0.52-0.79)	0.55 (0.41-0.73)	0.49 (0.31-0.76)	0.73 (0.55-0.98)	0.42 (0.26-0.71)	0.43 (0.25-0.73)	0.40 (0.25-0.63)
15	0.59 (0.47-0.74)	0.51 (0.37-0.70)	0.46 (0.28-0.76)	0.69 (0.50-0.94)	0.39 (0.22-0.69)	0.39 (0.22-0.72)	0.35 (0.21-0.60)
18	0.55 (0.42-0.71)	0.49 (0.34-0.69)	0.44 (0.25-0.77)	0.65 (0.46-0.92)	0.36 (0.19-0.69)	0.37 (0.19-0.73)	0.32 (0.18-0.58)
21	0.52 (0.39-0.68)	0.47 (0.31-0.69)	0.42 (0.23-0.78)	0.62 (0.43-0.91)	0.34 (0.17-0.68)	0.35 (0.17-0.74)	0.30 (0.16-0.56)
24	0.49 (0.36-0.66)	0.45 (0.29-0.68)	0.41 (0.21-0.79)	0.60 (0.40-0.90)	0.32 (0.15-0.69)	0.33 (0.15-0.74)	0.28 (0.14-0.55)
27	0.47 (0.34-0.64)	0.43 (0.27-0.68)	0.39 (0.19-0.81)	0.58 (0.37-0.90)	0.31 (0.14-0.69)	0.32 (0.14-0.75)	0.26 (0.13-0.54)
30	0.45 (0.32-0.63)	0.42 (0.26-0.68)	0.38 (0.18-0.82)	0.56 (0.35-0.89)	0.29 (0.13-0.69)	0.30 (0.13-0.75)	0.25 (0.12-0.53)
33	0.43 (0.30-0.62)	0.41 (0.24-0.68)	0.37 (0.16-0.83)	0.54 (0.33-0.89)	0.28 (0.12-0.69)	0.29 (0.12-0.76)	0.23 (0.11-0.52)
36	0.42 (0.29-0.61)	0.40 (0.23-0.68)	0.37 (0.16-0.85)	0.53 (0.32-0.89)	0.27 (0.11-0.69)	0.29 (0.11-0.76)	0.22 (0.10-0.52)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

*The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

† Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive).

‡ Survival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 36 (inclusive).

§ The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

|| Survival data were available for cisplatin through month 33 (inclusive).

¶ Survival data were available for 5-FU through month 27 (inclusive).

** Survival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score; PD-L1; program death ligand 1.

Table 6. Estimated progression-free survival hazard ratios in the base case analysis (Tier 1 trials) for pembrolizumab monotherapy in the PD-L1 CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects network meta-analysis using constant proportional hazards and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen*	Platinum + 5-FU†	TPEx regimen‡
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	1.10 (0.91-1.32)	0.59 (0.45-0.79)	1.25 (0.97-1.62)
Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
Time point (months)			
1	2.12 (1.58-2.83)	1.10 (0.69-1.73)	2.14 (1.43-3.23)
3	1.59 (1.27-2.00)	0.86 (0.61-1.20)	1.69 (1.22-2.33)
6	0.99 (0.83-1.20)	0.58 (0.43-0.79)	1.14 (0.88-1.47)
9	0.68 (0.53-0.86)	0.42 (0.27-0.67)	0.83 (0.61-1.12)
12	0.49 (0.36-0.68)	0.32 (0.17-0.61)	0.63 (0.43-0.94)
15	0.37 (0.25-0.56)	0.26 (0.12-0.57)	0.50 (0.31-0.82)
18	0.29 (0.18-0.47)	0.21 (0.08-0.54)	0.41 (0.23-0.73)
21	0.24 (0.14-0.40)	0.17 (0.06-0.52)	0.34 (0.18-0.66)
24	0.19 (0.11-0.35)	0.15 (0.05-0.49)	0.29 (0.14-0.61)
27	0.16 (0.08-0.31)	0.13 (0.04-0.48)	0.25 (0.11-0.56)
30	0.14 (0.07-0.28)	0.11 (0.03-0.46)	0.22 (0.09-0.52)
33	0.12 (0.05-0.25)	0.10 (0.02-0.45)	0.19 (0.07-0.49)
36	0.10 (0.04-0.23)	0.09 (0.02-0.43)	0.17 (0.06-0.46)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

*The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

†Survival data were available for platinum + 5-FU through month 15 (inclusive).

‡The TPEx regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive). v 5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score; PD-L1; program death ligand 1.

Network meta-analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials in the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 populations

Results were consistent with the Tier 1 NMA results (Supplementary Table D1). For the additional comparisons, the point estimates of OS HR favored pembrolizumab monotherapy relative to cisplatin+cetuximab (HR, 95% CrI: 0.79, 0.51-1.24) and platinum+cetuximab+paclitaxel (0.73, 0.47-1.14) in the CPS ≥ 1 subgroup, although results were not statistically significant, with similar results in the CPS ≥ 20 subgroup. Progression-free survival results favored platinum+cetuximab+paclitaxel in the CPS ≥ 1 subgroup, whereas they were similar for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 20 subgroup; results were comparable for cisplatin+cetuximab in both CPS subgroups. As stated earlier, the results of these additional comparisons should be interpreted with caution.

Discussion

Survival outcomes associated with historical 1L treatment options for patients with R/M HNSCC have been poor, highlighting the unmet need in this patient population. The most recent prospective clinical trial demonstrating a significant OS benefit was the EXTREME trial, which reported a median OS of 10.1 months for the EXTREME regimen (Vermorken *et al.*, 2008). Most recently, ICIs with antibodies against PD-1 and PD-L1 have demonstrated durable survival benefits in the R/M HNSCC population (Forster & Devlin, 2018). In the KEYNOTE-048 trial, pembrolizumab as monotherapy and in combination with platinum+5-FU chemotherapy significantly improved OS in the CPS ≥ 1 and total R/M HNSCC populations, respectively, and was approved by the FDA as the 1L

treatment in these patient populations. While the EXTREME regimen has been historically considered the standard of care in 1L treatment of R/M HNSCC, other systemic treatment options primarily consisting of platinum-based combination regimens are also commonly used. However, there is a lack of head-to-head trial comparisons across these treatments.

We synthesized the existing evidence on the efficacy of systemic treatment options in this population with the primary objective of evaluating how pembrolizumab (either with chemotherapy or as monotherapy) compared against alternative platinum-based combination regimens or single-agent chemotherapies regarding OS and PFS outcomes. Results were summarized for the total population, the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroups for pembrolizumab with chemotherapy, and for the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subgroups for pembrolizumab monotherapy versus alternative 1L treatments. Although results have been published for the CPS 1-19 subgroup from KEYNOTE-048 (Burtness *et al.*, 2020), it was not used in the NMA as it was not a pre-specified endpoint in the trial.

The NMA showed OS improvements in the total population with pembrolizumab with chemotherapy relative to other recommended 1L treatments. These OS improvements were enhanced in the NMA within the CPS ≥ 1 and CPS ≥ 20 subpopulations. We reached the same conclusions regarding OS improvements with pembrolizumab monotherapy compared to other treatments within the CPS ≥ 1 subgroup, which were also enhanced in the NMA within the CPS ≥ 20 subgroup. Regarding the PFS outcome, pembrolizumab with chemotherapy and pembrolizumab monotherapy showed improvement relative to platinum+5-FU and was comparable to the EXTREME and the TPEX regimens (*i.e.*, results were not statistically significant). Given the recently published 5-year follow-up KEYNOTE-048 data (data cutoff date: February 21, 2022) (Tahara *et al.*, 2022), a sensitivity analysis incorporating that data cut was also conducted, where NMA results were consistent in terms of the direction and magnitude of the estimated HRs and 95% CrIs of pembrolizumab regimens versus comparator treatments (Supplementary Tables E1-E4). These NMA results could be used in cost-effectiveness analyses comparing the cost outcomes of pembrolizumab with other 1L treatments used in R/M HNSCC.

Results from the current NMA align with the results of the KEYNOTE-048 trial, where considerable OS benefit, with no improvement in PFS, was observed with pembrolizumab compared to the EXTREME regimen (Burtness *et al.*, 2019). The observed survival benefit was explained due to response durability and partially by a subset of patients who remained progression-free at three years. Further, it was hypothesized that early exposure to pembrolizumab might have resulted in durable changes to the tumor microenvironment, which could sensitize the tumor and improve outcomes with subsequent therapies (Burtness *et al.*, 2019).

The trials included in the current NMA were generally of high quality and were similar in study design, although some had relatively small sample sizes. While there were well over 250 patients in each treatment arm of KEYNOTE-048, for other comparator trials, the entire population comprised under 250 patients, which may have likely impacted the comparisons versus pembrolizumab. It also has particular importance when interpreting the results of the NMAs using Tier 1 plus Tier 2 trials, which additionally included Burtness *et al.*, 2005, and Tsakonas *et al.*, 2020 (CETMET), as these trials had smaller sample sizes and allowed for shorter treatment-free durations before study entry compared to KEYNOTE-048. Moreover, while baseline demographics were similarly distributed among the trials, there were some differences in the distribution of potential effect modifiers such as metastatic disease (Cadoni *et al.*, 2017; Leoncini *et al.*, 2015), performance status (Wang *et al.*, 2016) and HPV status (Argiris *et al.*, 2014). Lastly, using ICI as subsequent therapy may improve OS outcomes in patients receiving 1L chemotherapy (Cohen *et al.*, 2019b; Ferris *et al.*, 2016). However, no other trials reported information on ICI subsequent therapies except for KEYNOTE-048 (Burtness *et al.*, 2019) and TPEX (Guigay *et al.*, 2021). Of note, Bossi *et al.*, 2017 (a Tier 2 trial) completed patient enrollment in September 2016, which makes it likely to have included a small proportion of patients who received ICIs as subsequent therapy. Overall, the qualitative assessment of trial characteristics, patient eligibility criteria, study populations, and outcome definitions showed that the included trials were sufficiently similar and that no major difference across the studies could subject the NMA results to bias.

Recent trials of 1L immunotherapy in the R/M HNSCC population, such as RESGEX (cisplatin + 5-FU + tomuzotuximab) (Klinghammer *et al.*, 2021), CeFCiD (cisplatin + 5-FU + cetuximab + docetaxel) (Klinghammer *et al.*, 2019), Forster *et al.*, 2019 (platinum + cetuximab + patritumab) (Forster *et al.*, 2019) and CheckMate 651 (nivolumab + ipilimumab) (Argiris *et al.*, 2021), were identified in our SLR. However, as of this publication, these experimental treatments were not recommended for the 1L indication by any of the current treatment guidelines. Therefore, none of these trials were of interest to this NMA.

We identified some published NMAs of 1L treatments in the R/M HNSCC population. In the study by Jin *et al.* (Jin *et al.*, 2020), 1L treatments were evaluated regardless of whether international guidelines recommended them for the target population; as such, trials of non-recommended treatments such as panitumumab, bevacizumab, and patritumab were included in the network in addition to those included in the current NMA. Of note, Jacobs *et al.*, 1992; Forastiere *et al.*, 1992; and Gibson *et al.*, 2005 (E1395) were not included in the analysis by Jin *et al.* The authors concluded that pembrolizumab with chemotherapy was likely to be the best 1L treatment regarding the OS outcome.

In the other NMAs (Al-Showbaki *et al.*, 2021; Botticelli *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021), KEYNOTE-048, which is an RCT of 1L treatments, was included in the same networks as RCTs of second-line (2L) treatments such as KEYNOTE-040 (Cohen *et al.*, 2019b) and CheckMate 141 (Ferris *et al.*, 2016). Therefore, NMAs were subject to a high risk of bias, as previous treatment experience is an important effect modifier and should be consistent across the analyzed trials. Botticelli *et al.*, 2021 (Botticelli *et al.*, 2021) investigated the efficacy of PD-1 inhibitors versus PD-L1 inhibitors in the R/M HNSCC population (regardless of line of treatment), focusing on treatment classes rather than individual treatments. The authors found no significant difference in OS between PD-1 and PD-L1 inhibitors across different patient subgroups, except for those with metastatic disease in whom PD-1 inhibitor-based treatment was associated with significantly less risk of death. In the study by Wang *et al.* (Wang *et al.*, 2021), only those treatments recommended by the NCCN guidelines were included. Results suggested that OS and PFS were comparable between pembrolizumab and most other therapies; however, these results have limitations given the mentioned heterogeneity in trial populations. Lastly, Al-Showbaki *et al.*, 2021 (Al-Showbaki *et al.*, 2021), investigated the differential efficacy of single-agent PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with solid cancers. The target population was substantially heterogeneous regarding disease area (various oncology conditions) and prior treatment experience (1L and 2L treatments), requiring heavy assumptions about the even distributions of these important effect modifiers. Furthermore, a treatment effect was derived between pembrolizumab [KEYNOTE-048 (Burtness *et al.*, 2019)] and nivolumab [CheckMate 141 (Ferris *et al.*, 2016)] even though their corresponding clinical trials did not share a common comparator arm: the control arm was investigator's choice of methotrexate, docetaxel, or cetuximab in CheckMate 141 and the EXTREME regimen in KEYNOTE-048. As such, nivolumab and pembrolizumab could not have been 'connected' within the network, and therefore, the derived comparative efficacy estimate is not valid and is misleading for clinical decision-making.

Our study has several strengths and limitations. Among the strengths is the robust methodology used in the SLR, which aligned with the published guidelines. Risk of bias assessment was performed 'within' each study using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (Version 2) (Sterne *et al.*, 2019), which showed that the included publications were of high quality (e.g., low risk of selective reporting). We also searched all possible sources (main databases, proceedings of relevant conferences since 2014, bibliography of published SLRs) to identify associated publications of the included trials that may have reported additional results as well as any smaller studies that may have remained unpublished because their results were not statistically significant, aiming to reduce risk of bias due to non-reporting or under-reporting. Since

each pairwise comparison in our network was informed by a single RCT, variability of the observed treatment effects for pairs of interventions could not be assessed, and a formal risk of bias assessment (e.g., tests to examine funnel plots asymmetry) could not be conducted. We acknowledge that publication bias is likely because trials that fail (i.e., do not meet their primary endpoints) are less likely to be published, which is a limitation of all SLRs. Furthermore, while every attempt was made to ensure all relevant trial data were captured by performing a comprehensive search of relevant databases and proceedings of recent conferences, any data published or indexed after the search date may not have been captured in the evidence base, which is another limitation of all SLRs. Lastly, the current SLR was restricted to citations published in English; therefore, publications in other languages may not have been captured.

Another strength of our study was using models for time-varying HRs in the NMA. We used a multivariate treatment-effect measure that described how HR develops over time, in contrast to the constant HR model, a univariate treatment-effect measure. Methods for NMA of survival data using a multi-dimensional or multivariate treatment effect have been presented by Ouwens *et al.* and Jansen as an alternative to synthesizing one treatment effect (e.g., the constant HRs) (Jansen, 2011; Ouwens *et al.*, 2010). The advantage of the resulting NMA model is that it fits more closely to the available data by relaxing the proportional hazards assumption and incorporating additional parameters for the treatment effect.

Another limitation of our NMA was that only one RCT informed each direct pairwise comparison in the network. The small sample size of the trials and the small number of trials informing the direct comparisons led to a relatively small amount of data being available for each comparison; as a result, the estimated HRs had wider CIs (i.e., higher uncertainty). The location of these small trials within the network is also noteworthy; specifically, the large EXTREME and KEYNOTE-048 trials are directly connected, which leads to precise estimates, while the other comparisons are made across many nodes, which are constructed from the smaller trials. Thus, estimates of relative efficacy are less precise due to both the distance from the pembrolizumab arms and the imprecision inherent in the smaller trials. Since the treatments within the network were only connected via single trials, performing a meta-regression to adjust for the above-mentioned differences was not feasible. Lastly, survival data for comparator treatments had to be extrapolated beyond the last time point at which actual data were available before treatment effects could be derived. Results from the NMAs using the KEYNOTE-048 Final Analysis data were estimated up to month 36 (representing three years of follow-up data for the pembrolizumab regimens). Most comparator treatments had sufficient observed data for these analyses, and OS data only needed to be extrapolated for monotherapies

with cisplatin (beyond month 33) and 5-FU (month 27) (Table 3). On the other hand, in the NMAs incorporating 5-year follow-up KEYNOTE-048 data, where results were estimated up to month 72, OS data had to be extrapolated for longer periods for treatments with shorter available follow-up durations, such as the TPEX regimen (beyond month 42) and monotherapies with 5-FU (month 24), cisplatin (month 30) and methotrexate (month 36) (Supplementary Table C1). This is a limitation of these analyses and time-varying HRs calculated for time points beyond the observed trial data should be interpreted with caution.

Conclusion

Our study showed that pembrolizumab, either with chemotherapy or as monotherapy, improved OS and had comparable PFS outcomes versus alternative 1L treatments for R/M HNSCC, consistent with the efficacy results in the KEYNOTE-048 trial. Future NMAs should consider additional trials of interest, providing more data to the current NMA, potentially leading to a more extensive network of trials, and allowing for some differences in baseline patient characteristics to be accounted for across the included trials.

References

- Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. Network Meta-analysis Comparing Efficacy, Safety and Tolerability of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Solid Cancers. *J Cancer*. 2021;12:4372-8.
- Argiris A, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. LBA36 Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651. *Ann Oncol*. 2021;32:S1310-1.
- Argiris A, Li S, Ghebremichael M, Egloff AM, Wang L, Forastiere AA, et al. Prognostic significance of human papillomavirus in recurrent or metastatic head and neck cancer: an analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *Ann Oncol*. 2014;25:1410-6.
- Bernier J, Dommange C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945-52.
- Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2017;28:2820-6.
- Botticelli A, Cirillo A, Strigari L, Valentini F, Cerbelli B, Scagnoli S, et al. Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 in Head and Neck Cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:705096.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
- Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology G. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8646-54.
- Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G Jr, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915-28.
- Burtness B, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Abstract LB-258: Efficacy of first-line (1L) pembrolizumab by PD-L1 combined positive score <1, 1-19, and ≥20 in recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): KEYNOTE-048 subgroup analysis. *Cancer Res*. 2020;80:LB-258.
- Cadoni G, Giraldo L, Petrelli L, Pandolfini M, Giuliani M, Paludetti G, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37:458-66.
- Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtness B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer*. 2019a;7:184.
- Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al.; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019b;393:156-67.
- D'Cruz A, Lin T, Anand AK, Atmakusuma D, Calaguas MJ, Chitapanarux I, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: a review of international guidelines. *Oral Oncol*. 2013;49:872-7.
- Dempster AP. The direct use of likelihood for significance testing. *Statistics and Computing*. 1997;7:247-52.
- Denaro N, Merlano MC, Russi EG. Follow-up in Head and Neck Cancer: Do More Does It Mean Do Better? A Systematic Review and Our Proposal Based on Our Experience. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9:287-97.
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33:641-56.
- ECOG-ACRIN cancer research group. ECOG Performance Status (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>). (Ed)[^](Eds).
- European Medicines Agency. 2019. Keytruda. (Ed)[^](Eds). 2019.
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856-67.
- Food and Drug Administration. 2011. Erbitux – Highlights of prescribing information. (Ed)[^](Eds). 2011.
- Food and Drug Administration. 2020. Keytruda® – Highlights of prescribing information. (Ed)[^](Eds). 2020.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1245-51.
- Forster MD, Devlin MJ. Immune Checkpoint Inhibition in Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2018;8:310.
- Forster MD, Dillon MT, Kocsis J, Remenár É, Pajkos G, Rolland F, et al. Patritumab or placebo, with cetuximab plus platinum therapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized phase II study. *Eur J Cancer*. 2019;123:36-47.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:3562-7.

- Gilbert R, Devries-Aboud M, Winquist E, Waldron J, McQuestion M; Head and Neck Disease Site Group. The management of head and neck cancer in Ontario. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2009 Dec 15 [In review 2015 Nov]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.:5-3 IN REVIEW. 2015.
- Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21:v184-6. doi: 110.1093/annonc/mdq1185.
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouid E, Lafond C, Taberna M, et al.; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463-75.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015;162:777-84.
- Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20:75-83.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1992;10:257-63.
- Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:61.
- Jin Z, Zhang B, Zhang L, Huang W, Mo X, Chen Q, et al. Immune-checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920983717.
- Klinghammer K, Fayette J, Kawecki A, Dietz A, Schafhausen P, Folprecht G, et al. A randomized phase II study comparing the efficacy and safety of the glyco-optimized anti-EGFR antibody tomuzotumab against cetuximab in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck - the RESGEX study. *ESMO Open*. 2021;6:100242.
- Klinghammer K, Gauler T, Dietz A, Grünwald V, Stöhlmacher J, Knipping S, et al. Cetuximab, fluorouracil and cisplatin with or without docetaxel for patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CeFCID): an open-label phase II randomised trial (AIO/IAG-KHT trial 1108). *Eur J Cancer*. 2019;122:53-60.
- Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D, Bosetti C, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:367-74.
- Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:1462-75.
- Merck. Health Canada Approves Keytruda® (pembrolizumab) as First-line Treatment for Patients with Metastatic or Unresectable Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. (Ed)^(Eds). 2020.
- Merck. Merck Receives Positive EU CHMP Opinion for Two New Regimens of Keytruda® (pembrolizumab) as First-Line Treatment for Metastatic or Unresectable Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. (Ed)^(Eds). 2019a.
- Merck. Merck's Keytruda® (pembrolizumab) Approved in Japan for Three New First-Line Indications Across Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) and Recurrent or Distant Metastatic Head and Neck Cancer. (Ed)^(Eds). 2019b.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006-12.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers (Version 2.2022). (Ed)^(Eds).
- Ouwens MJ, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Research Synthesis Methods*. 2010;1:258-71.
- 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.
- Peyrade F, Cupissol D, Geoffrois L, Rolland F, Borel C, Ciais C, et al. Systemic treatment and medical management of metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: review of the literature and proposal for management changes. *Oral Oncol*. 2013;49:482-91.
- Plummer M. 2003. JAGS: A program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. (Ed)^(Eds), Proceedings of the 3rd international workshop on distributed statistical computing, vol. 124. Vienna, Austria; 2003.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- Tahara M, Greil R, Rischin D, Harrington K, Burtneß B, De Castro G, et al. 659MO Pembrolizumab with or without chemotherapy for first-line treatment of recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): 5-year results from KEYNOTE-048. *Ann Oncol*. 2022;33:5844.
- Tsakonas G, Specht L, Kristensen CA, Moreno MHC, Cange HH, Soderstrom K, et al. Randomized phase II study with cetuximab in combination with 5-FU and cisplatin or carboplatin vs. cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin for treatment of patients with relapsed or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (cetmet trial). *Cancers*. 2020;12:1-11.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
- Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Knierim L, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:6021.
- Wang B, Zhang S, Yue K, Wang X-D. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases. *Chin J Cancer*. 2013;32:614-8.
- Wang H, Zhao Q, Zhang Y, Wei J, Wang B, Zheng Z, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021;105866.
- Wang JR, Habbous S, Espin-Garcia O, Chen D, Huang SH, Simpson C, et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38:736-42.
- Winquist E, Agbassi C, Meyers BM, Yoo J, Chan KKW. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;46:29.

Supplementary Material

Supplementary Appendix A. Literature search strategies and study eligibility criteria for the systematic literature review and network meta-analysis

Supplementary Table A1. Search strategy for Embase

Line	Search term	Hits
1	exp head cancer/	1,810
2	exp neck cancer/	4,203
3	((head and neck neoplasms) or (head and neck squamous cell carcinoma) or (head and neck cancer) or HNSCC or HNC or SCCHN).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	90,368
4	or/1-3	93,050
5	exp pembrolizumab/	27,686
6	(pembrolizumab or MK-3475 or MK3475 or SCH-90047 or SCH 900475 or lambrolizumab or keytruda).mp.	29,206
7	exp nivolumab/	29,499
8	(nivolumab or ONO-4538 or ONO4538 or BMS-936558 or BMS936558 or MDX-1106 or MDX 1106 or opdivo).mp.	30,917
9	exp ipilimumab/	20,173
10	(ipilimumab or MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or BMS-734016 or BMS734016 or MDX-010 or MDX010 or yervoy).mp.	21,010
11	exp durvalumab/	7,339
12	(durvalumab or MEDI-4736 or MEDI4736).mp.	7,658
13	exp tremelimumab/	3,357
14	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675 or CP675 or CP-206 or CP206).mp.	3,458
15	exp cetuximab/	31,525
16	(cetuximab or C-225 or C225 or IMC-C225 or erbitux).mp.	33,037
17	exp docetaxel/	67,250
18	(docetaxel or taxotere or docecad or RP 56976).mp.	69,625
19	exp paclitaxel/	122,336
20	(paclitaxel or nab-paclitaxel or abraxane or taxol or onxol).mp.	129,572
21	exp methotrexate/	196,514
22	(methotrexate or rheumatrex or trexall or mtx or amethopterin).mp.	205,943
23	exp bleomycin/	52,404
24	(bleomycin or bleoxane or bleo 15k or bleotex or nisbleo or bledmax or bleocare or bleocel or bleochem or bleocin or bleocip or bleolem or bleonco or tumocin).mp.	55,107
25	exp mitomycin/	23,027
26	(mitomycin or mutamycin or mitocin or almito or mitodus or mitonco or oncocin).mp.	50,409
27	exp ifosfamide/	33,129
28	(ifosfamide or iphosphamide or ifex or celofos or holoxan or ifocip or ifoneon or ifos or ipamide or ipoget).mp.	34,140
29	exp tegafur/	6,931
30	(tegafur or fimer or furil or tefudex or teroful or tegracil or uft or ufur or unitoral).mp.	17,001
31	exp cisplatin/	204,643
32	(cisplatin or cisplatinum or cis-platinum or platamin or neoplatin or cismaplat or cis-maplat).mp.	214,819
33	exp carboplatin/	79,526
34	(carboplatin or paraplatin or paraplatin-aq).mp.	82,306
35	exp 5-FU/	150,511
36	(fluorouracil or adrucil or 5-FU).mp.	56,553
37	exp gemcitabine/	65,979

Line	Search term	Hits
38	(gemcitabine or LY-188011 or LY188011 or gemzar).mp.	68,474
39	exp capecitabine/	34,103
40	(capecitabine or Ro 09-1978 or Ro09-1978 or xeloda).mp.	36,575
41	exp vinorelbine/	4,350
42	(vinorelbine or vinorelbine ditatrate or KW-2307 or KW2307 or navelbine).mp.	20,105
43	exp afatinib/	7,029
44	(afatinib or BIBW-2992-MA2 or BIBW 2992 MA2 or gilotrif).mp.	7,295
45	or/5-44	771,743
46	clinical trial/	1,039,874
47	randomized controlled trial/	718,648
48	randomization/	94,417
49	single blind procedure/	46,932
50	double blind procedure/	196,941
51	crossover procedure/	70,941
52	placebo/	382,943
53	randomi?ed controlled trial\$.tw.	290,396
54	rct.tw.	4,767
55	random allocation.tw.	2,385
56	randomly allocated.tw.	41,898
57	allocated randomly.tw.	2,806
58	(allocated adj2 random).tw.	923
59	single blind\$.tw.	29,203
60	double blind\$.tw.	231,965
61	((treble or triple) adj blind\$.tw.	1,609
62	placebo\$.tw.	345,771
63	prospective study/	779,647
64	or/46-63	2,570,188
65	case study/	86,833
66	case report.tw.	492,207
67	exp abstract report/	89,378
68	exp letter/	1,158,497
69	or/65-68	1,813,465
70	64 not 69	2,508,461
71	4 and 45 and 70	5,756
72	limit 71 to english language	5,537

Database: Embase 1974 to 2022 July 20
 Search executed on July 21, 2022

Supplementary Table A2. Search strategy for MEDLINE

Line	Search term	Hits
1	exp head cancer/	340,509
2	((head and neck neoplasms) or (head and neck squamous cell carcinoma) or (head and neck cancer) or HNSCC or HNC or SCCHN).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	76,904
3	1 or 2	350,176
4	(pembrolizumab or MK-3475 or MK3475 or SCH-90047 or SCH 900475 or lambrolizumab or keytruda).mp.	7,571
5	(nivolumab or ONO-4538 or ONO4538 or BMS-936558 or BMS936558 or MDX-1106 or MDX 1106 or opdivo).mp.	8,403
6	(ipilimumab or MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or BMS-734016 or BMS734016 or MDX-010 or MDX010 or yervoy).mp.	4,993
7	(durvalumab or MEDI-4736 or MEDI4736).mp.	1,228
8	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675 or CP675 or CP-206 or CP206).mp.	443
9	exp cetuximab/	5,132
10	(cetuximab or C-225 or C225 or IMC-C225 or erbitux).mp.	8,738
11	(docetaxel or taxotere or docecad or RP 56976).mp.	19,062
12	exp paclitaxel/	29,860
13	(paclitaxel or nab-paclitaxel or abraxane or taxol or onxol).mp.	44,898
14	exp abraxane/	282
15	exp methotrexate/	44,397
16	(methotrexate or rheumatrex or trexall or mtx or amethopterin).mp.	60, 376
17	exp bleomycin/	16,429
18	(bleomycin or blenoxane or bleo 15k or bleotex or nisbleo or bledmax or bleocare or bleocel or bleochem or bleocin or bleocip or bleolem or bleonco or tumocin).mp.	21,607
19	exp mitomycin/	12,527
20	(mitomycin or mutamycin or mitocin or almito or mitodus or mitonco or oncocin).mp.	21,152
21	exp ifosfamide/	4,984
22	(ifosfamide or iphosphamide or ifex or celofos or holoxan or ifocip or ifoneon or ifos or ipamide or ipoget).mp.	7,797
23	exp tegafur/	5,950
24	(tegafur or fimer or furil or tefudex or teroful or tegracil or uft or ufur or unitoral).mp.	7,005
25	exp cisplatin/	56,786
26	(cisplatin or cisplatinum or cis-platinum or platamin or neoplatin or cismaplat or cis-maplat).mp.	85,324
27	exp carboplatin/	12,698
28	(carboplatin or paraplalin or paraplalin-aq).mp.	19,647
29	exp fluorouracil/	49,903
30	(fluorouracil or adrucil or 5-FU).mp.	41,258
31	(gemcitabine or LY-188011 or LY188011 or gemzar).mp.	19,640
32	exp capecitabine/	5,202
33	(capecitabine or Ro 09-1978 or Ro09-1978 or xeloda).mp.	8,333
34	(vinorelbine or vinorelbine ditatrate or KW-2307 or KW2307 or navelbine).mp.	4,413
35	(afatinib or BIBW-2992-MA2 or BIBW 2992 MA2 or gilotrif).mp.	1,901
36	or/4-35	309,684
37	randomized controlled trials as topic/	157,271
38	randomized controlled trial/	575,113
39	random allocation/	106,871
40	double blind method/	172,721

Line	Search term	Hits
41	single blind method/	32,144
42	clinical trial, phase i.pt.	24,192
43	clinical trial, phase ii.pt.	38,518
44	clinical trial, phase iii.pt.	20,857
45	clinical trial, phase iv.pt.	2,358
46	controlled clinical trial.pt.	94,983
47	randomized controlled trial.pt.	575,113
48	multicenter study.pt.	324,679
49	clinical trial.pt.	535,875
50	exp clinical trials as topic/	376,446
51	or/37-50	1,527,903
52	(clinical adj trial\$.tw.	445,012
53	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	190,495
54	placebos/	35,921
55	placebo\$.tw.	238,175
56	randomly allocated.tw.	34,144
57	(allocated adj2 random\$.tw.	37,764
58	or/52-57	739,200
59	51 or 58	1,845,545
60	case report.tw.	368,322
61	letter/	1,188,825
62	historical article/	368,573
63	or/60-62	1,907,724
64	59 not 63	1,804,075
65	3 and 36 and 64	4,979
66	limit 65 to english language	4,552

Databases: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to July 20, 2022
 Search executed on July 21, 2022

Supplementary Table A3. Search strategy for CENTRAL

Line	Search term	Hits
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/	6,632
2	((head and neck neoplasms) or (head and neck squamous cell carcinoma) or (head and neck cancer) or HNSCC or HNC or SCCHN).mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword]	7,388
3	1 or 2	11,450
4	(pembrolizumab or MK-3475 or MK3475 or SCH-90047 or SCH 900475 or lambrolizumab or keytruda).mp.	2,446
5	(nivolumab or ONO-4538 or ONO4538 or BMS-936558 or BMS936558 or MDX-1106 or MDX 1106 or opdivo).mp.	2,495
6	(ipilimumab or MDX-CTLA-4 or MDXCTLA4 or BMS-734016 or BMS734016 or MDX-010 or MDX010 or yervoy).mp.	1,632
7	(durvalumab or MEDI-4736 or MEDI4736).mp.	887
8	(tremelimumab or ticilimumab or CP-675 or CP675 or CP-206 or CP206).mp.	359
9	(cetuximab or C-225 or C225 or IMC-C225 or erbitux).mp.	2,628
10	(docetaxel or taxotere or docecad or RP 56976).mp.	8,199
11	(paclitaxel or nab-paclitaxel or abraxane or taxol or onxol).mp.	11,863
12	(methotrexate or rheumatrex or trexall or mtx or amethopterin).mp.	13,748

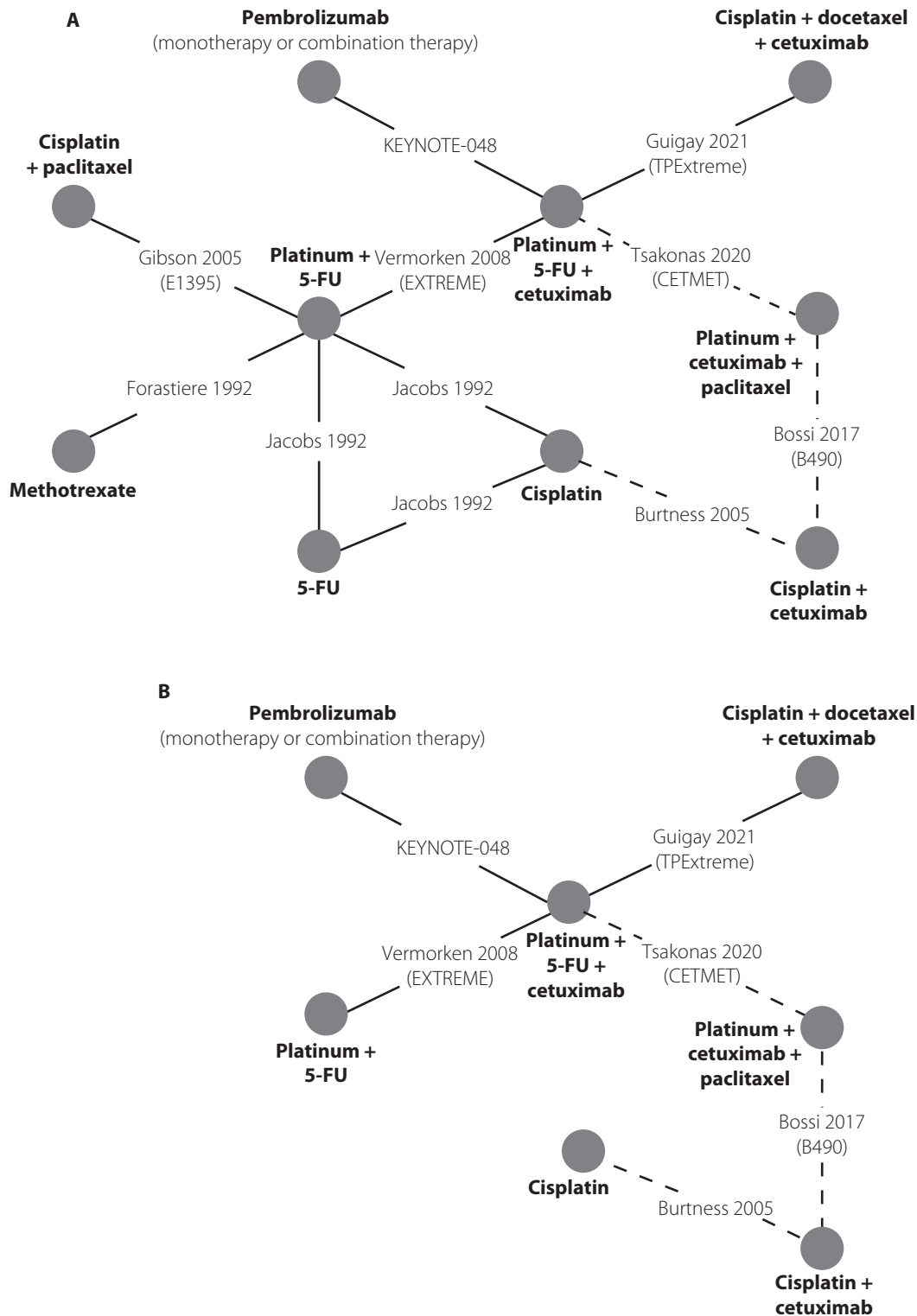
Line	Search term	Hits
13	(bleomycin or blenoxane or bleo 15k or bleotex or nisbleo or bledmax or bleocare or bleocel or bleochem or bleocin or bleocip or bleolem or bleonco or tumocin).mp.	1,722
14	(mitomycin or mutamycin or mitocin or almito or mitodus or mitonco or oncocin).mp.	2,988
15	(ifosfamide or iphosphamide or ifex or celofos or holoxan or ifocip or ifoneon or ifos or ipamide or ipoget).mp.	1,529
16	(tegafur or fimer or furil or tefudex or teroful or tegracil or uft or ufur or unitoral).mp.	1,311
17	(cisplatin or cisplatinum or cis-platinum or platamin or neoplatin or cismaplat or cis-maplat).mp.	15,926
18	(carboplatin or paraplatin or paraplatin-aq).mp.	8,078
19	(fluorouracil or adrucil or 5-FU).mp.	8,051
20	(gemcitabine or LY-188011 or LY188011 or gemzar).mp.	6,718
21	(capecitabine or Ro 09-1978 or Ro09-1978 or xeloda).mp.	4,549
22	(vinorelbine or vinorelbine ditatrate or KW-2307 or KW2307 or navelbine).mp.	1,986
23	(afatinib or BIBW-2992-MA2 or BIBW 2992 MA2 or gilotrif).mp.	470
24	or/4-23	65,497
25	3 and 24	355
26	limit 25 to english language	3,381

Database(s): EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2022
 Search executed on July 21, 2022

Supplementary Table A4. Conference proceedings searched as part of the systematic literature review

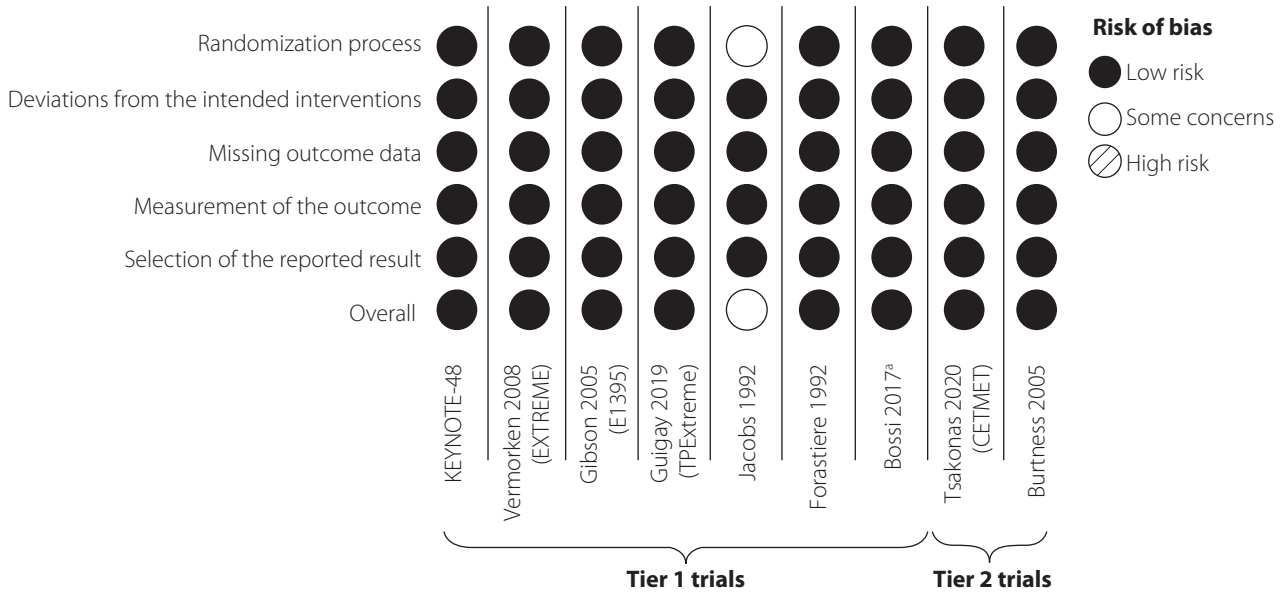
Title	Year(s)
American Association for Cancer Research Annual Meeting (AACR)	2015-2021
American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO)	2015-2022
American Head and Neck Society International Conference (AHNS)	2016-2022
European Cancer Congress (ECCO)	2015-2019
European Society for Medical Oncology Congress (ESMO)	2014-2022
International Conference on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (ICHNO)	2015-2021
National Cancer Research Institute Cancer Conference (NCRI)	2016-2021
British Association of Head & Neck Oncologists Annual Scientific Meeting (BAHNO)	2015-2022

Supplementary Appendix B. Studies included and excluded in the network meta-analysis



Trials connected via dashed lines were additionally included in the analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials. Networks of trials were the same for the analyses within the total population; the Combined Positive Score was ≥ 1 , and Combined Positive Score was ≥ 20 subgroups. 5-FU, fluorouracil.

Supplementary Figure B1. Network of Tier 1 plus Tier 2 trials for the analysis of the **(A)** overall survival and **(B)** progression-free survival outcomes



^aBossi *et al.*, 2017, was a Tier 1 trial that could only be connected to the network via the Tier 2 trials (see **Supplementary Figures B1-A and B1-B**). Therefore, it could only be included in the analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials.

Supplementary Figure B2. Risk of bias for randomized controlled trials included in the network meta-analysis

Supplementary Table B1. Eligibility of trials for the network meta-analysis^a

Study	Interventions	Eligibility
Tier 1 trials		
KEYNOTE-048 (Burtneß <i>et al.</i> , 2019)	Pembrolizumab Platinum + 5-FU + pembrolizumab Platinum + 5-FU + cetuximab	Included
Vermorken <i>et al.</i> , 2008 (EXTREME) (Vermorken <i>et al.</i> , 2008)	Platinum + 5-FU Platinum + 5-FU + cetuximab	Included
Gibson <i>et al.</i> , 2005 (E1395) (Gibson <i>et al.</i> , 2005)	Cisplatin + paclitaxel Platinum + 5-FU	Included
Guigay <i>et al.</i> , 2021 (TPEXtreme) (Guigay <i>et al.</i> , 2021)	Cisplatin + docetaxel + cetuximab Platinum + 5-FU + cetuximab	Included
Jacobs <i>et al.</i> , 1992 (Jacobs <i>et al.</i> , 1992)	Platinum + 5-FU Cisplatin 5-FU	Included
Forastiere <i>et al.</i> , 1992 (Forastiere <i>et al.</i> , 1992)	Cisplatin + 5-FU Carboplatin + 5-FU Methotrexate	Included
Bossi <i>et al.</i> , 2017 (Bossi <i>et al.</i> , 2017)	Platinum + cetuximab + paclitaxel Cisplatin + cetuximab	Included (NMA of Tier 1 + Tier 2 trials)
Airoldi <i>et al.</i> , 1987 (Airoldi <i>et al.</i> , 1987)	Methotrexate Methotrexate + 5-FU	Excluded (could not connect to the network)
Argiris <i>et al.</i> , 2021 (CHECKMATE 651) (Argiris <i>et al.</i> , 2021)	Nivolumab + ipilimumab Platinum + 5-FU + cetuximab	Excluded (could not connect to the network)
Davis & Kessler, 1979 (Davis & Kessler, 1979)	Cisplatin Cisplatin + methotrexate + bleomycin	Excluded (published before 1990)
Eisenberger <i>et al.</i> , 1989 (Eisenberger <i>et al.</i> , 1989)	Methotrexate Methotrexate + Carboplatin	Excluded (published before 1990)
Ferris <i>et al.</i> , 2018 (Active8) (Ferris <i>et al.</i> , 2018)	Platinum + 5-FU + cetuximab + motolimod Platinum + 5-FU + cetuximab	Excluded (could not connect to the network)
Forastiere <i>et al.</i> , 2001 (E1393) (Forastiere <i>et al.</i> , 2001)	Cisplatin + paclitaxel + G-CSF Cisplatin + paclitaxel	Excluded (could not connect to the network)
Forster <i>et al.</i> , 2019 (Forster <i>et al.</i> , 2019)	Platinum + cetuximab + patritumab Platinum + cetuximab	Excluded (could not connect to the network)
Guigay <i>et al.</i> , 2019 (ELAN-UNFIT) (Guigay <i>et al.</i> , 2019)	Cetuximab Methotrexate	Excluded (all patients were ≥70 years old and classified as unfit, i.e., in substantially poorer conditions compared to KEYNOTE-048)
Guo <i>et al.</i> , 2021 (CHANGE-2) (Guo <i>et al.</i> , 2021)	Platinum + 5-FU + cetuximab Platinum + 5-FU	Excluded (exclusively conducted in Asian population)
Hong <i>et al.</i> , 1983 (Hong <i>et al.</i> , 1983)	Methotrexate Cisplatin	Excluded (published before 1990)
Issell <i>et al.</i> , 1982 (Issell <i>et al.</i> , 1982)	Bleomycin Dibromodulcitol + bleomycin	Excluded (published before 1990)
Keilholz <i>et al.</i> , 2018 (RESGEX) (Keilholz <i>et al.</i> , 2018)	Cisplatin + 5-FU + tomuzotximab Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Excluded (could not connect to the network)

Study	Interventions	Eligibility
Schornagel <i>et al.</i> , 1995 (Schornagel <i>et al.</i> , 1995)	Edatrexate Methotrexate	Excluded (could not connect to the network)
Vermorken <i>et al.</i> , 2013 (SPECTRUM) (Vermorken <i>et al.</i> , 2013)	Cisplatin + 5-FU + panitumumab Cisplatin + 5-FU	Excluded (could not connect to the network)
Vermorken <i>et al.</i> , 2014 (ADVANTAGE) (Vermorken <i>et al.</i> , 2014)	Cilengitide (once weekly) + cisplatin + 5-FU + cetuximab Cilengitide (twice weekly) + cisplatin + 5-FU + cetuximab Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Excluded (could not connect to the network)
Vogl <i>et al.</i> , 1982 (Vogl <i>et al.</i> , 1982)	Methotrexate + C. Parvum Methotrexate	Excluded (published before 1990)
Williams <i>et al.</i> , 1986 (Williams <i>et al.</i> , 1986)	Methotrexate Cisplatin + vinblastine + bleomycin	Excluded (published before 1990)
Wirth <i>et al.</i> , 2016 (PARTNER) (Wirth <i>et al.</i> , 2016)	Cisplatin + docetaxel + panitumumab Cisplatin + docetaxel	Excluded (could not connect to the network)
Tier 2 trials		
Tsakonas <i>et al.</i> , 2020 (CETMET) (Tsakonas <i>et al.</i> , 2020)	Platinum + cetuximab + paclitaxel Platinum + 5-FU + cetuximab	Included (NMA of Tier 1 + Tier 2 trials)
Burtness <i>et al.</i> , 2005 (Burtness <i>et al.</i> , 2005)	Cisplatin + cetuximab Cisplatin	Included (NMA of Tier 1 + Tier 2 trials)
Argiris <i>et al.</i> , 2017 (E1305) (Argiris <i>et al.</i> , 2017)	Chemotherapy^b Chemotherapy ^b + bevacizumab	Excluded (could not connect to the network)
Ham <i>et al.</i> , 2020 (COMMENCE) (Ham <i>et al.</i> , 2020)	Methotrexate + cetuximab Methotrexate	Excluded (could not connect to the network)
Schrijvers <i>et al.</i> , 1998 (Schrijvers <i>et al.</i> , 1998)	Cisplatin + 5-FU Cisplatin + 5-FU + IFN α -2b	Excluded (could not connect to the network)

Interventions of interest for the NMA are **bolded**. Trials had to evaluate interventions of interest in at least two treatment arms to be considered for the NMA and connect to the network.

^a Study references can be found in Section 6 of this supplementary appendix.

^b Investigators' choice of cisplatin + 5-FU, carboplatin + 5-FU, cisplatin + docetaxel, or carboplatin + docetaxel. 5-FU, 5-fluorouracil; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; IFN, interferon; NMA, network meta-analysis.

Supplementary Table B2. Summary of study characteristics of trials included in the NMA using Tier 1 trials only and additional trials included in the NMA using Tier 1 plus Tier 2 trials

Study	Phase	Masking	Eligible patients	Performance status	NPC	Prior chemotherapy
NMA using Tier 1 trials only						
KEYNOTE-048 (Burtness <i>et al.</i> , 2019)	III	Open-label	R/M HNSCC patients ≥ 18 years old	ECOG 0-1	Excluded	Not allowed in the R/M setting. Allowed if received in the LA setting ≥ 6 months before study entry.
Vermorken <i>et al.</i> , 2008 (EXTREME) (Vermorken <i>et al.</i> , 2008)	III	Open-label	HNSCC patients ≥ 18 years old who are not eligible for local therapy.	KPS ≥70	Excluded	Not allowed unless part of multimodal treatment for LA disease completed ≥ 6 months before study entry.
Gibson <i>et al.</i> , 2005 (E1395) (Gibson <i>et al.</i> , 2005)	III	--	HNSCC patients ≥ 18 years old who are not curable with surgery or RT.	ECOG 0-1	Excluded	Not allowed for recurrent disease. Allowed if delivered as part of initial curative therapy (treatment with paclitaxel or 5-FU had to be completed ≥ 12 months before study entry and treatment with cisplatin had to be completed ≥ 6 months before study entry).
Guigay <i>et al.</i> , 2021 (TPEXtreme) (Guigay <i>et al.</i> , 2021)	III	Open-label	HNSCC patients ≥ 18 years old who are not eligible for local therapy.	ECOG 0-1	Excluded	Not allowed unless part of multimodal treatment for LA disease completed ≥6 months before study entry.
Jacobs <i>et al.</i> , 1992 (Jacobs <i>et al.</i> , 1992)	III	--	HNSCC patients ≥ 18 years old with recurrence after primary therapy or metastatic at diagnosis.	ECOG 0-3	--	Not allowed in any setting.
Forastiere <i>et al.</i> , 1992 (Forastiere <i>et al.</i> , 1992)	III	--	HNSCC patients who are either recurrent after attempted cure with surgery and RT or newly diagnosed disease with distant metastases.	ECOG 0-2	--	Not allowed for recurrent disease. Allowed if received in the LA setting ≥ 6 months before study entry.
NMA using Tier 1 plus Tier 2 trials						
Bossi <i>et al.</i> , 2017 (Bossi <i>et al.</i> , 2017)	II	Open-label	R/M HNSCC patients > 18 years old	ECOG 0-1	Excluded	Not allowed for recurrent disease. Allowed if received in the LA setting ≥ 6 months before study entry.
Tsakonas <i>et al.</i> , 2020 (CETMET) (Tsakonas <i>et al.</i> , 2020)	II	Open-label	R/M HNSCC patients > 18 years old	ECOG 0-1	Excluded	Not allowed in the R/M setting or if completed in the LA setting < 3 months before study entry.
Burtness <i>et al.</i> , 2005 (Burtness <i>et al.</i> , 2005)	III	Double-blind	HNSCC patients ≥ 18 years old who are recurrent after locoregional therapy or metastatic.	ECOG 0-1	--	Not allowed in the R/M setting. Induction or adjuvant chemotherapy allowed if completed ≥ 3 months before study entry.

5-FU, fluorouracil; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; KPS, Karnofsky performance score; NMA, network meta-analysis; NPC, nasopharyngeal carcinoma; R/M, recurrent and/or metastatic; RT, radiotherapy.

Supplementary Table B3. Summary of baseline patient characteristics for trials connected within the network

Study	Intervention	N	Age, median (range)	Male, n (%)	White, n (%)	ECOG Score, n (%)				HPV, n (%)			Recurrent, n (%)	Metastatic, n (%)	
						0	1	2	3	+	-	Missing			
NMA using Tier 1 trials only															
KEYNOTE-048 (Burtness <i>et al.</i> , 2019)	Total	P + C	281	61 (20-85)	224 (79.7)	203 (72.2)	110 (39.1)	171 (60.9)	0 (0)	0 (0)	60 (21.4)	221 (78.6)	0 (0)	76 (27)	201 (71.5)
		EXTREME regimen ^a	278	61 (24-84)	242 (87.1)	207 (74.5)	108 (38.8)	170 (61.2)	0 (0)	0 (0)	61 (21.9)	217 (78.1)	0 (0)	88 (31.7)	187 (67.3)
	CPS ≥ 1	P + C	242	61 (20-85)	188 (77.7)	178 (73.6)	92 (38)	150 (62)	0 (0)	0 (0)	53 (21.9)	189 (78.1)	0 (0)	65 (26.9)	173 (71.5)
		EXTREME regimen ^a	235	61 (24-84)	203 (86.4)	173 (73.6)	94 (40)	141 (60)	0 (0)	0 (0)	50 (21.3)	185 (78.7)	0 (0)	78 (33.2)	154 (65.5)
	CPS ≥ 20	P + C	126	62 (28-85)	90 (71.4)	95 (75.4)	47 (37.3)	79 (62.7)	0 (0)	0 (0)	27 (21.4)	99 (78.6)	0 (0)	38 (30.2)	87 (69)
		EXTREME regimen ^a	110	60 (24-80)	96 (87.3)	82 (74.5)	47 (42.7)	63 (57.3)	0 (0)	0 (0)	25 (22.7)	85 (77.3)	0 (0)	40 (36.4)	69 (62.7)
	CPS ≥ 1	P	257	62 (22-94)	209 (81.3)	188 (73.2)	104 (40.5)	153 (59.5)	0 (0)	0 (0)	54 (21)	203 (79)	0 (0)	75 (29.2)	179 (69.6)
		EXTREME regimen ^a	255	61 (24-84)	220 (86.3)	189 (74.1)	101 (39.6)	154 (60.4)	0 (0)	0 (0)	55 (21.6)	200 (78.4)	0 (0)	84 (32.9)	168 (65.9)
	CPS ≥ 20	P	133	62 (22-83)	104 (78.2)	98 (73.7)	58 (43.6)	75 (56.4)	0 (0)	0 (0)	24 (18)	109 (82)	0 (0)	42 (31.6)	88 (66.2)
		EXTREME regimen ^a	122	60 (24-81)	108 (88.5)	92 (75.4)	52 (42.6)	70 (57.4)	0 (0)	0 (0)	28 (23)	94 (77)	0 (0)	42 (34.4)	79 (64.8)
Vermorken <i>et al.</i> , 2008 (EXTREME) (Vermorken <i>et al.</i> , 2008)	EXTREME regimen		222	56 (89)	197 (89)	--	KPS median: 80 KPS IQR: 80-90				--	--	104 (47)		
	Platinum + 5-FU		220	57 (92)	202 (92)	--	KPS median: 80 KPS IQR: 80-90				--	--	102 (46)		
Gibson <i>et al.</i> , 2005 (E1395) (Gibson <i>et al.</i> , 2005)	Platinum + 5-FU		104	61 (35-84)	87 (83.6)	83 (79.8)	29 (27.9)	74 (71.1)	1 (1)	--	--	--	90 (86.5)	63 (60.6)	
	Cisplatin + paclitaxel		100	61 (37-81)	78 (78)	77 (77)	25 (25)	75 (75)	0 (0)	--	--	--	89 (89)	52 (52)	
Guigay <i>et al.</i> , 2021 (TPExtreme) (Guigay <i>et al.</i> , 2021)	TPEX regimen		269	60 (38-70)	240 (89)	--	86 (32)	183 (68)	0 (0)	0 (0)	20/104 (19.2) ^b	84/104 (80.8) ^b	--	159 (59.1)	175 (65.1)
	EXTREME regimen		270	60 (23-71)	231 (86)	--	86 (32)	184 (68)	0 (0)	0 (0)	14/76 (18.4) ^b	62/76 (81.6) ^b	--	152 (56.3)	172 (63.7)
Jacobs <i>et al.</i> , 1992 (Jacobs <i>et al.</i> , 1992)	Cisplatin		83	59 ^c	78 (94)	--	53 (63.9)		30 (36.1)		--	--	73 (88)	10 (12)	
	5-FU		83	58 ^c	73 (88)	--	48 (57.8)		35 (42.2)		--	--	76 (91.6)	7 (8.4)	
	Cisplatin + 5-FU		79	57 ^c	75 (95)	--	50 (63.3)		29 (36.7)		--	--	70 (88.6)	9 (11.4)	
Forastiere <i>et al.</i> , 1992 (Forastiere <i>et al.</i> , 1992)	Cisplatin + 5-FU		87	61 (39-82)	76 (87)	67 (77)	63 (72)	24 (28)	0 (0)	--	--	--	81 (93)	6 (7)	
	Carboplatin + 5-FU		86	61 (43-77)	71 (83)	71 (83)	61 (71)	25 (29)	0 (0)	--	--	--	82 (95)	4 (5)	
	Methotrexate		88	60 (28-80)	73 (83)	68 (77)	63 (72)	25 (28)	0 (0)	--	--	--	80 (91)	8 (9)	
NMA using Tier 1 plus Tier 2 trials															
Bossi <i>et al.</i> , 2017 (Bossi <i>et al.</i> , 2017) ^d	Cisplatin + cetuximab		100	63 (41-83)	74 (74)	--	51 (51)	49 (49)	0 (0)	0 (0)	6 (6) ^b	6 (6) ^b	25 (25) ^b	63 (63)	62 (62)
	Cisplatin + cetuximab + paclitaxel		91	62 (33-77)	75 (82.4)	--	46 (50.6)	45 (49.5)	0 (0)	0 (0)	7 (7.7) ^b	10 (11) ^b	16 (17.6) ^b	66 (72.6)	46 (50.6)
Tsakonas <i>et al.</i> , 2020 (CETMET) (Tsakonas <i>et al.</i> , 2020)	EXTREME regimen		42	59.1 (10.1) ^{c-e}	33 (78.6)	--	14 (34.1)	27 (65.9)	0 (0)	0 (0)	11 (26.2)	24 (57.1)	7 (16.7)	28 (66.7)	30 (71.4)
	Carboplatin + cetuximab + paclitaxel		43	59.1 (7.3) ^{c-e}	26 (60.5)	--	15 (34.9)	27 (62.8)	1 (2.3)	0 (0)	15 (34.9)	27 (62.8)	1 (2.3)	32 (74.4)	22 (51.2)
Burtness <i>et al.</i> , 2005 (Burtness <i>et al.</i> , 2005)	Cisplatin		60	58.3 (32-84)	50 (83.3)	--	24 (40)	36 (60)	0 (0)	0 (0)	--	--	--	56 (98.2)	35 (61.4)
	Cisplatin + cetuximab		57	60.6 (40-86)	41 (71.9)	--	24 (42.1)	33 (57.9)	0 (0)	0 (0)	--	--	--	57 (95)	41 (68.3)

Double dashes indicate that the value was not reported. The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab, and the TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab
^a In KEYNOTE-048, enrollment in the pembrolizumab with chemotherapy arm was paused for a safety assessment. The protocol was then amended to exclude the 22 participants randomized to cetuximab + platinum + 5-FU (the "standard treatment") during the pause for the comparison between the pembrolizumab with chemotherapy group and the standard treatment group, and according to the intention-to-treat principle. Therefore, the number of participants in the standard treatment group was 278 compared to pembrolizumab with chemotherapy and 300 compared to pembrolizumab monotherapy.
^b HPV status was evaluated only in those with oropharyngeal cancer.
^c Mean was reported.
^d Bossi *et al.*, 2017 was a Tier 1 trial that could only be connected to the network via the Tier 2 trials (see Supplementary Figures B1-A and B1-B). Therefore, it could only be included in the NMA using Tier 1 plus Tier 2 trials.
^e Standard deviation was reported.
 5-FU, fluorouracil; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HPV, human papillomavirus; IQR, interquartile range; KPS, Karnofsky performance score; NMA, network meta-analysis; P, pembrolizumab monotherapy; P + C, pembrolizumab with chemotherapy.

Supplementary Appendix C. Additional network meta-analyses using Tier 1 trials only

Pembrolizumab with chemotherapy

Overall survival

Supplementary Table C1. Estimated overall survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab with chemotherapy in the CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	Cisplatin + paclitaxel ^c	TPEX regimen ^d	Cisplatin ^e	5-FU ^f	Methotrexate ^g
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.66 (0.54-0.80)	0.53 (0.39-0.71)	0.48 (0.32-0.73)	0.76 (0.57-1.00)	0.42 (0.28-0.65)	0.52 (0.34-0.80)	0.46 (0.31-0.68)
Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
Time point (months)							
1	1.10 (0.79-1.52)	0.82 (0.53-1.24)	0.67 (0.35-1.25)	1.08 (0.70-1.74)	0.65 (0.35-1.19)	0.70 (0.37-1.29)	0.79 (0.45-1.37)
3	0.99 (0.74-1.32)	0.76 (0.51-1.10)	0.63 (0.36-1.10)	1.00 (0.68-1.53)	0.61 (0.36-1.04)	0.64 (0.37-1.08)	0.71 (0.43-1.14)
6	0.86 (0.67-1.09)	0.67 (0.48-0.92)	0.57 (0.36-0.92)	0.89 (0.64-1.27)	0.56 (0.35-0.87)	0.56 (0.35-0.87)	0.60 (0.39-0.90)
9	0.74 (0.60-0.91)	0.60 (0.45-0.78)	0.52 (0.35-0.79)	0.80 (0.60-1.07)	0.51 (0.33-0.78)	0.49 (0.31-0.74)	0.50 (0.34-0.73)
12	0.64 (0.52-0.78)	0.53 (0.40-0.69)	0.47 (0.32-0.71)	0.71 (0.54-0.93)	0.47 (0.29-0.74)	0.42 (0.26-0.68)	0.42 (0.28-0.64)
15	0.55 (0.44-0.68)	0.47 (0.35-0.63)	0.43 (0.28-0.68)	0.63 (0.47-0.84)	0.43 (0.25-0.74)	0.37 (0.21-0.66)	0.36 (0.22-0.59)
18	0.48 (0.37-0.61)	0.41 (0.29-0.58)	0.39 (0.23-0.67)	0.56 (0.40-0.78)	0.39 (0.21-0.76)	0.32 (0.16-0.66)	0.30 (0.17-0.55)
21	0.41 (0.30-0.56)	0.37 (0.24-0.55)	0.36 (0.19-0.68)	0.50 (0.33-0.74)	0.36 (0.17-0.79)	0.28 (0.12-0.67)	0.25 (0.13-0.53)
24	0.35 (0.24-0.51)	0.33 (0.20-0.53)	0.32 (0.16-0.70)	0.44 (0.27-0.71)	0.33 (0.13-0.83)	0.24 (0.09-0.68)	0.21 (0.09-0.51)
27	0.31 (0.20-0.47)	0.29 (0.16-0.51)	0.29 (0.12-0.72)	0.40 (0.22-0.69)	0.30 (0.10-0.88)	0.21 (0.07-0.70)	0.18 (0.07-0.49)
30	0.26 (0.16-0.43)	0.26 (0.13-0.49)	0.27 (0.10-0.75)	0.35 (0.18-0.66)	0.27 (0.08-0.94)	0.19 (0.05-0.73)	0.15 (0.05-0.48)
33	0.23 (0.13-0.40)	0.23 (0.11-0.47)	0.24 (0.08-0.78)	0.31 (0.15-0.65)	0.25 (0.06-1.01)	0.16 (0.04-0.75)	0.13 (0.04-0.47)
36	0.20 (0.10-0.37)	0.20 (0.09-0.46)	0.22 (0.06-0.82)	0.28 (0.12-0.63)	0.23 (0.05-1.07)	0.14 (0.03-0.79)	0.11 (0.03-0.46)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^aThe EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^bSurvival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive).

^cSurvival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 36 (inclusive).

^dThe TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^eSurvival data were available for cisplatin through month 33 (inclusive).

^fSurvival data were available for 5-FU through month 27 (inclusive).

^gSurvival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Supplementary Table C2. Estimated overall survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab with chemotherapy in the CPS ≥ 20 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	Cisplatin + paclitaxel ^c	TPEX regimen ^d	Cisplatin ^e	5-FU ^f	Methotrexate ^g
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.61 (0.46-0.81)	0.49 (0.34-0.70)	0.45 (0.28-0.71)	0.70 (0.50-0.99)	0.39 (0.24-0.63)	0.48 (0.30-0.78)	0.43 (0.27-0.67)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	2.21 (1.01-4.92)	1.45 (0.58-3.72)	1.26 (0.36-4.42)	2.02 (0.77-5.30)	1.53 (0.46-5.00)	1.39 (0.41-4.58)	1.87 (0.63-5.71)
3	1.14 (0.72-1.82)	0.84 (0.49-1.46)	0.74 (0.36-1.52)	1.15 (0.65-2.03)	0.77 (0.39-1.52)	0.74 (0.37-1.46)	0.84 (0.45-1.61)
6	0.75 (0.55-1.03)	0.60 (0.41-0.87)	0.53 (0.32-0.85)	0.80 (0.55-1.19)	0.50 (0.31-0.83)	0.49 (0.30-0.81)	0.51 (0.32-0.81)
9	0.59 (0.44-0.79)	0.49 (0.34-0.69)	0.43 (0.28-0.68)	0.65 (0.46-0.94)	0.39 (0.24-0.65)	0.39 (0.23-0.65)	0.38 (0.24-0.60)
12	0.49 (0.36-0.68)	0.42 (0.29-0.61)	0.38 (0.23-0.62)	0.56 (0.39-0.83)	0.33 (0.19-0.58)	0.33 (0.19-0.60)	0.31 (0.18-0.52)
15	0.43 (0.30-0.61)	0.38 (0.24-0.57)	0.34 (0.19-0.59)	0.50 (0.33-0.77)	0.29 (0.15-0.54)	0.29 (0.15-0.57)	0.26 (0.15-0.47)
18	0.39 (0.26-0.57)	0.34 (0.21-0.55)	0.31 (0.16-0.58)	0.46 (0.29-0.73)	0.26 (0.12-0.52)	0.26 (0.13-0.55)	0.23 (0.12-0.44)
21	0.35 (0.23-0.54)	0.32 (0.19-0.53)	0.29 (0.14-0.57)	0.42 (0.26-0.70)	0.23 (0.11-0.51)	0.24 (0.11-0.54)	0.20 (0.10-0.41)
24	0.33 (0.20-0.51)	0.30 (0.17-0.51)	0.27 (0.13-0.57)	0.40 (0.23-0.68)	0.21 (0.09-0.50)	0.22 (0.09-0.53)	0.19 (0.09-0.39)
27	0.30 (0.18-0.49)	0.28 (0.15-0.50)	0.26 (0.11-0.56)	0.37 (0.21-0.67)	0.20 (0.08-0.49)	0.21 (0.08-0.52)	0.17 (0.08-0.38)
30	0.29 (0.17-0.48)	0.27 (0.14-0.49)	0.24 (0.10-0.56)	0.35 (0.19-0.65)	0.19 (0.07-0.48)	0.19 (0.07-0.52)	0.16 (0.07-0.37)
33	0.27 (0.15-0.46)	0.26 (0.13-0.48)	0.23 (0.09-0.56)	0.34 (0.18-0.64)	0.18 (0.06-0.47)	0.18 (0.07-0.52)	0.15 (0.06-0.36)
36	0.26 (0.14-0.45)	0.24 (0.12-0.48)	0.22 (0.09-0.56)	0.32 (0.16-0.63)	0.17 (0.06-0.47)	0.17 (0.06-0.51)	0.14 (0.05-0.35)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^aThe EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^bSurvival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive).

^cSurvival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 36 (inclusive).

^dThe TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^eSurvival data were available for cisplatin through month 33 (inclusive).

^fSurvival data were available for 5-FU through month 27 (inclusive).

^gSurvival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Progression-free survival

Supplementary Table C3. Estimated progression-free survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab with chemotherapy in the CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen^a	Platinum + 5-FU^b	TPEX regimen^c
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	0.82 (0.68-0.99)	0.44 (0.33-0.59)	0.93 (0.72-1.21)
Time points (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	1.51 (0.96-2.40)	0.84 (0.42-1.71)	1.41 (0.76-2.69)
3	1.01 (0.80-1.27)	0.56 (0.40-0.79)	1.07 (0.78-1.51)
6	0.78 (0.64-0.94)	0.44 (0.32-0.60)	0.91 (0.70-1.18)
9	0.67 (0.53-0.85)	0.38 (0.25-0.57)	0.82 (0.60-1.12)
12	0.60 (0.45-0.80)	0.34 (0.20-0.57)	0.76 (0.52-1.11)
15	0.55 (0.40-0.77)	0.31 (0.17-0.57)	0.72 (0.47-1.11)
18	0.51 (0.36-0.75)	0.29 (0.15-0.57)	0.69 (0.42-1.12)
21	0.49 (0.33-0.73)	0.28 (0.13-0.57)	0.66 (0.39-1.13)
24	0.46 (0.30-0.72)	0.26 (0.12-0.58)	0.64 (0.36-1.13)
27	0.44 (0.28-0.70)	0.25 (0.11-0.58)	0.62 (0.34-1.14)
30	0.42 (0.26-0.69)	0.24 (0.10-0.58)	0.61 (0.32-1.15)
33	0.41 (0.25-0.68)	0.23 (0.09-0.58)	0.59 (0.30-1.16)
36	0.40 (0.24-0.67)	0.23 (0.09-0.58)	0.58 (0.29-1.16)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^aThe EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^bSurvival data were available for platinum + 5-FU through month 15 (inclusive).

^cThe TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive). 5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Supplementary Table C4. Estimated progression-free survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab with chemotherapy in the CPS ≥ 20 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	TPEX regimen ^c
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	0.75 (0.57-0.99)	0.40 (0.28-0.58)	0.85 (0.61-1.18)
Time points (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	2.02 (1.07-3.93)	1.12 (0.49-2.59)	1.89 (0.87-4.23)
3	1.06 (0.75-1.49)	0.59 (0.39-0.89)	1.13 (0.75-1.72)
6	0.70 (0.53-0.92)	0.39 (0.27-0.57)	0.82 (0.59-1.12)
9	0.55 (0.40-0.76)	0.31 (0.19-0.50)	0.68 (0.46-0.98)
12	0.46 (0.31-0.68)	0.26 (0.15-0.47)	0.59 (0.37-0.93)
15	0.41 (0.26-0.63)	0.23 (0.12-0.45)	0.53 (0.31-0.89)
18	0.36 (0.22-0.60)	0.21 (0.10-0.44)	0.49 (0.27-0.87)
21	0.33 (0.19-0.57)	0.19 (0.08-0.43)	0.45 (0.24-0.86)
24	0.31 (0.17-0.55)	0.18 (0.07-0.42)	0.43 (0.21-0.85)
27	0.29 (0.15-0.53)	0.16 (0.07-0.41)	0.40 (0.19-0.84)
30	0.27 (0.14-0.51)	0.15 (0.06-0.41)	0.38 (0.18-0.83)
33	0.25 (0.13-0.50)	0.15 (0.05-0.40)	0.37 (0.16-0.82)
36	0.24 (0.12-0.49)	0.14 (0.05-0.40)	0.35 (0.15-0.81)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^aThe EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^bSurvival data were available for platinum + 5-FU through month 15 (inclusive).

^cThe TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive). 5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Pembrolizumab monotherapy

Overall survival

Supplementary Table C5. Estimated overall survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 20 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen^a	Platinum + 5-FU^b	Cisplatin + paclitaxel^c	TPEX regimen^d	Cisplatin^e	5-FU^f	Methotrexate^g
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.63 (0.48-0.83)	0.50 (0.35-0.72)	0.46 (0.29-0.73)	0.72 (0.52-1.02)	0.40 (0.25-0.65)	0.50 (0.31-0.80)	0.44 (0.29-0.69)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	1.59 (0.74-3.45)	1.06 (0.44-2.70)	0.91 (0.25-3.27)	1.47 (0.57-3.72)	1.12 (0.34-3.66)	1.02 (0.31-3.40)	1.38 (0.47-4.10)
3	1.00 (0.64-1.58)	0.74 (0.44-1.28)	0.65 (0.32-1.34)	1.01 (0.58-1.75)	0.69 (0.35-1.35)	0.65 (0.33-1.29)	0.74 (0.40-1.40)
6	0.74 (0.55-1.02)	0.59 (0.41-0.85)	0.52 (0.32-0.85)	0.80 (0.55-1.16)	0.50 (0.31-0.82)	0.49 (0.30-0.80)	0.50 (0.32-0.79)
9	0.63 (0.47-0.83)	0.52 (0.37-0.73)	0.46 (0.29-0.72)	0.70 (0.50-0.98)	0.42 (0.26-0.69)	0.42 (0.25-0.69)	0.40 (0.26-0.63)
12	0.55 (0.41-0.74)	0.47 (0.33-0.68)	0.42 (0.26-0.69)	0.63 (0.44-0.90)	0.37 (0.21-0.64)	0.37 (0.21-0.65)	0.34 (0.21-0.57)
15	0.50 (0.36-0.70)	0.44 (0.29-0.65)	0.39 (0.23-0.68)	0.59 (0.40-0.87)	0.33 (0.18-0.62)	0.34 (0.18-0.64)	0.30 (0.17-0.53)
18	0.47 (0.33-0.67)	0.41 (0.26-0.64)	0.37 (0.20-0.68)	0.55 (0.36-0.85)	0.31 (0.16-0.61)	0.31 (0.16-0.64)	0.27 (0.15-0.51)
21	0.44 (0.29-0.65)	0.39 (0.24-0.63)	0.35 (0.18-0.70)	0.52 (0.32-0.84)	0.29 (0.14-0.60)	0.30 (0.14-0.64)	0.25 (0.13-0.50)
24	0.41 (0.27-0.63)	0.37 (0.22-0.63)	0.34 (0.16-0.71)	0.50 (0.30-0.84)	0.27 (0.12-0.60)	0.28 (0.12-0.64)	0.23 (0.11-0.48)
27	0.39 (0.25-0.62)	0.36 (0.20-0.63)	0.33 (0.15-0.72)	0.48 (0.28-0.83)	0.26 (0.11-0.60)	0.27 (0.11-0.65)	0.22 (0.10-0.48)
30	0.37 (0.23-0.61)	0.35 (0.19-0.63)	0.32 (0.14-0.73)	0.46 (0.26-0.83)	0.25 (0.10-0.60)	0.25 (0.10-0.65)	0.20 (0.09-0.47)
33	0.36 (0.22-0.60)	0.34 (0.18-0.63)	0.31 (0.13-0.74)	0.45 (0.24-0.83)	0.24 (0.09-0.60)	0.24 (0.09-0.66)	0.19 (0.08-0.47)
36	0.35 (0.20-0.59)	0.33 (0.17-0.63)	0.30 (0.12-0.75)	0.44 (0.23-0.83)	0.23 (0.08-0.61)	0.24 (0.09-0.66)	0.18 (0.07-0.46)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 36 (inclusive).

^c Survival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 36 (inclusive).

^d The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^e Survival data were available for cisplatin through month 33 (inclusive).

^f Survival data were available for 5-FU through month 27 (inclusive).

^g Survival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Progression-free survival

Supplementary Table C6. Estimated progression-free survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 trials only for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 20 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	TPEX regimen ^c
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	0.99 (0.76-1.29)	0.53 (0.38-0.75)	1.13 (0.82-1.55)
Time points (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	3.14 (1.69-5.98)	1.74 (0.78-3.97)	2.95 (1.37-6.46)
3	1.39 (1.00-1.93)	0.78 (0.52-1.16)	1.49 (1.00-2.22)
6	0.83 (0.63-1.09)	0.47 (0.32-0.67)	0.97 (0.69-1.33)
9	0.61 (0.44-0.86)	0.35 (0.21-0.56)	0.75 (0.51-1.10)
12	0.49 (0.33-0.74)	0.28 (0.16-0.50)	0.63 (0.39-1.00)
15	0.42 (0.26-0.66)	0.24 (0.12-0.47)	0.55 (0.32-0.94)
18	0.36 (0.22-0.61)	0.21 (0.10-0.44)	0.49 (0.27-0.89)
21	0.32 (0.19-0.57)	0.19 (0.08-0.42)	0.44 (0.23-0.86)
24	0.29 (0.16-0.54)	0.17 (0.07-0.41)	0.41 (0.20-0.83)
27	0.27 (0.14-0.51)	0.15 (0.06-0.39)	0.38 (0.18-0.81)
30	0.25 (0.13-0.49)	0.14 (0.05-0.38)	0.35 (0.16-0.79)
33	0.23 (0.12-0.47)	0.13 (0.05-0.37)	0.33 (0.15-0.77)
36	0.22 (0.11-0.45)	0.12 (0.04-0.36)	0.32 (0.14-0.75)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 15 (inclusive).

^c The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 36 (inclusive). 5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Supplementary Appendix D. Network meta-analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials in the total, CPS ≥ 1, and CPS ≥ 20 populations

Supplementary Table D1. Summary of estimated overall survival and progression-free survival hazard ratios in the network meta-analysis using Tier 1 plus Tier 2 trials for pembrolizumab with chemotherapy and pembrolizumab monotherapy relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant hazard ratios

Population	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU	Cisplatin + paclitaxel	TPEX regimen ^b	Cisplatin	5-FU	Methotrexate	Platinum + cetuximab + paclitaxel	Cisplatin + cetuximab
Pembrolizumab with chemotherapy: OS HR (95% CrI)									
Total (FA)	0.72 (0.60-0.86)	0.61 (0.47-0.81)	0.56 (0.38-0.84)	0.83 (0.63-1.08)	0.56 (0.38-0.83)	0.65 (0.44-0.97)	0.54 (0.37-0.79)	0.72 (0.47-1.12)	0.78 (0.50-1.22)
Total (5-year)	0.72 (0.60-0.86)	0.61 (0.47-0.81)	0.56 (0.38-0.84)	0.83 (0.63-1.08)	0.56 (0.38-0.83)	0.65 (0.44-0.97)	0.54 (0.37-0.78)	0.72 (0.47-1.12)	0.78 (0.50-1.21)
CPS ≥ 1	0.66 (0.54-0.80)	0.56 (0.42-0.75)	0.52 (0.34-0.78)	0.76 (0.57-1.00)	0.52 (0.35-0.76)	0.60 (0.40-0.90)	0.49 (0.33-0.73)	0.66 (0.43-1.03)	0.72 (0.45-1.12)
CPS ≥ 20	0.61 (0.46-0.82)	0.52 (0.36-0.75)	0.48 (0.30-0.76)	0.70 (0.50-0.99)	0.48 (0.31-0.75)	0.55 (0.35-0.88)	0.46 (0.29-0.71)	0.61 (0.38-1.00)	0.66 (0.40-1.09)
Pembrolizumab with chemotherapy: PFS HR (95% CrI)									
Total (FA)	0.89 (0.75-1.06)	0.48 (0.36-0.64)	-- ^c	1.01 (0.79-1.30)	1.04 (0.52-2.07)	-- ^c	-- ^c	1.37 (0.84-2.24)	1.38 (0.77-2.48)
Total (5-year)	0.91 (0.77-1.08)	0.49 (0.37-0.65)	-- ^c	1.03 (0.80-1.33)	1.06 (0.53-2.11)	-- ^c	-- ^c	1.40 (0.86-2.29)	1.41 (0.79-2.54)
CPS ≥ 1	0.82 (0.68-1.00)	0.44 (0.33-0.59)	-- ^c	0.93 (0.72-1.21)	0.95 (0.47-1.92)	-- ^c	-- ^c	1.26 (0.77-2.08)	1.27 (0.70-2.30)
CPS ≥ 20	0.75 (0.58-0.99)	0.41 (0.28-0.58)	-- ^c	0.85 (0.61-1.18)	0.87 (0.42-1.80)	-- ^c	-- ^c	1.15 (0.68-1.98)	1.16 (0.63-2.18)
Pembrolizumab monotherapy: OS HR (95% CrI)									
CPS ≥ 1 (FA)	0.73 (0.60-0.88)	0.62 (0.47-0.83)	0.57 (0.38-0.86)	0.84 (0.64-1.10)	0.57 (0.39-0.84)	0.66 (0.44-0.99)	0.55 (0.37-0.80)	0.73 (0.47-1.14)	0.79 (0.51-1.24)
CPS ≥ 1 (5-year)	0.73 (0.61-0.88)	0.63 (0.47-0.83)	0.57 (0.38-0.86)	0.84 (0.64-1.11)	0.58 (0.39-0.84)	0.66 (0.44-1.00)	0.55 (0.38-0.81)	0.74 (0.48-1.14)	0.80 (0.51-1.24)
CPS ≥ 20	0.63 (0.48-0.83)	0.54 (0.38-0.76)	0.49 (0.31-0.78)	0.72 (0.51-1.02)	0.49 (0.32-0.77)	0.57 (0.36-0.90)	0.47 (0.30-0.73)	0.63 (0.39-1.03)	0.68 (0.42-1.12)
Pembrolizumab monotherapy: PFS HR (95% CrI)									
CPS ≥ 1 (FA)	1.10 (0.93-1.32)	0.59 (0.45-0.79)	-- ^c	1.25 (0.97-1.62)	1.28 (0.64-2.57)	-- ^c	-- ^c	1.69 (1.03-2.79)	1.71 (0.95-3.08)
CPS ≥ 1 (5-year)	1.12 (0.94-1.34)	0.61 (0.46-0.81)	-- ^c	1.27 (0.99-1.64)	1.30 (0.65-2.61)	-- ^c	-- ^c	1.73 (1.05-2.83)	1.74 (0.96-3.13)
CPS ≥ 20	0.99 (0.77-1.29)	0.53 (0.38-0.76)	-- ^c	1.13 (0.82-1.55)	1.15 (0.56-2.37)	-- ^c	-- ^c	1.52 (0.90-2.59)	1.54 (0.83-2.86)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate, evidenced by a 95% CrI excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab.

^b The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab.

^c PFS hazard ratio or Kaplan-Meier data were not reported for this trial.

5-FU, fluorouracil; 5-year, 5-year follow-up KEYNOTE-048 data; CPS, Combined Positive Score; CrI, credible interval; FA, final analysis KEYNOTE-048 data; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Supplementary Appendix E. Results from the sensitivity network meta-analysis using Tier 1 trials only incorporating KEYNOTE-048 5-year follow-up data

Pembrolizumab with chemotherapy

Overall survival

Supplementary Table E1. Estimated overall survival hazard ratios in the sensitivity network meta-analysis using Tier 1 trials only incorporating KEYNOTE-048 5-year follow-up data for pembrolizumab with chemotherapy in the total population relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	Cisplatin + paclitaxel ^c	TPEX regimen ^d	Cisplatin ^e	5-FU ^f	Methotrexate ^g
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.72 (0.60-0.86)	0.58 (0.43-0.76)	0.53 (0.35-0.79)	0.83 (0.63-1.08)	0.46 (0.30-0.70)	0.57 (0.38-0.87)	0.50 (0.35-0.74)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	1.35 (0.85-2.16)	0.89 (0.44-1.74)	0.77 (0.25-2.30)	1.23 (0.60-2.52)	0.93 (0.34-2.51)	0.84 (0.30-2.34)	1.15 (0.45-2.83)
6	0.82 (0.68-1.00)	0.65 (0.49-0.88)	0.58 (0.38-0.89)	0.88 (0.66-1.19)	0.55 (0.36-0.85)	0.54 (0.36-0.83)	0.56 (0.38-0.83)
12	0.68 (0.57-0.82)	0.58 (0.44-0.77)	0.52 (0.34-0.80)	0.78 (0.60-1.02)	0.45 (0.27-0.75)	0.45 (0.27-0.77)	0.42 (0.27-0.67)
18	0.61 (0.49-0.75)	0.54 (0.39-0.76)	0.49 (0.28-0.84)	0.72 (0.53-0.99)	0.40 (0.21-0.76)	0.41 (0.22-0.80)	0.36 (0.21-0.64)
24	0.56 (0.44-0.72)	0.51 (0.35-0.77)	0.47 (0.24-0.89)	0.68 (0.47-0.99)	0.37 (0.18-0.78)	0.38 (0.18-0.83)	0.32 (0.17-0.62)
30	0.53 (0.40-0.70)	0.49 (0.32-0.78)	0.45 (0.21-0.94)	0.66 (0.43-1.00)	0.34 (0.15-0.80)	0.36 (0.15-0.87)	0.29 (0.14-0.62)
36	0.50 (0.37-0.68)	0.48 (0.30-0.79)	0.44 (0.19-0.99)	0.64 (0.40-1.01)	0.33 (0.13-0.82)	0.34 (0.14-0.90)	0.27 (0.12-0.61)
42	0.48 (0.35-0.67)	0.47 (0.28-0.80)	0.43 (0.18-1.04)	0.62 (0.37-1.02)	0.31 (0.12-0.85)	0.33 (0.12-0.93)	0.25 (0.11-0.61)
48	0.47 (0.33-0.66)	0.46 (0.26-0.81)	0.42 (0.16-1.08)	0.60 (0.35-1.03)	0.30 (0.11-0.86)	0.32 (0.11-0.96)	0.24 (0.10-0.61)
54	0.45 (0.31-0.65)	0.45 (0.25-0.82)	0.41 (0.15-1.11)	0.59 (0.33-1.04)	0.29 (0.10-0.88)	0.31 (0.10-0.98)	0.23 (0.09-0.61)
60	0.44 (0.30-0.64)	0.44 (0.24-0.83)	0.40 (0.14-1.15)	0.58 (0.32-1.05)	0.28 (0.09-0.89)	0.30 (0.09-1.00)	0.22 (0.08-0.61)
66	0.43 (0.29-0.64)	0.43 (0.23-0.84)	0.40 (0.13-1.18)	0.57 (0.30-1.06)	0.27 (0.09-0.90)	0.29 (0.09-1.02)	0.21 (0.08-0.61)
72	0.42 (0.28-0.63)	0.42 (0.22-0.85)	0.39 (0.13-1.22)	0.56 (0.29-1.06)	0.27 (0.08-0.92)	0.29 (0.08-1.04)	0.20 (0.07-0.61)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 72 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 54 (inclusive).

^c Survival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 54 (inclusive).

^d The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 42 (inclusive).

^e Survival data were available for cisplatin through month 30 (inclusive).

^f Survival data were available for 5-FU through month 24 (inclusive).

^g Survival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil.

Progression-free survival

Supplementary Table E2. Estimated progression-free survival hazard ratios in the sensitivity network meta-analysis using Tier 1 trials only incorporating KEYNOTE-048 5-year follow-up data for pembrolizumab with chemotherapy in the total population relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	TPEX regimen ^c
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	0.91 (0.77-1.08)	0.49 (0.37-0.65)	1.03 (0.81-1.32)
Time points (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	1.58 (1.07-2.32)	0.88 (0.46-1.65)	1.45 (0.82-2.64)
6	0.90 (0.75-1.06)	0.51 (0.37-0.69)	1.05 (0.82-1.34)
12	0.72 (0.57-0.90)	0.41 (0.25-0.67)	0.92 (0.66-1.28)
18	0.63 (0.47-0.84)	0.36 (0.19-0.67)	0.86 (0.56-1.30)
24	0.58 (0.41-0.81)	0.33 (0.16-0.68)	0.81 (0.49-1.32)
30	0.54 (0.37-0.78)	0.31 (0.14-0.69)	0.78 (0.45-1.35)
36	0.51 (0.34-0.76)	0.29 (0.12-0.70)	0.75 (0.41-1.37)
42	0.48 (0.31-0.75)	0.28 (0.11-0.71)	0.73 (0.38-1.39)
48	0.46 (0.29-0.73)	0.27 (0.10-0.71)	0.72 (0.36-1.41)
54	0.45 (0.28-0.72)	0.26 (0.09-0.72)	0.70 (0.34-1.42)
60	0.43 (0.26-0.71)	0.25 (0.09-0.72)	0.69 (0.32-1.44)
66	0.42 (0.25-0.70)	0.24 (0.08-0.72)	0.68 (0.31-1.45)
72	0.41 (0.24-0.70)	0.24 (0.08-0.73)	0.67 (0.30-1.46)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 66 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 12 (inclusive).

^c The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available for platinum + 5-FU through month 42 (inclusive). 5-FU, fluorouracil.

Pembrolizumab monotherapy

Overall survival

Supplementary Table E3. Estimated overall survival hazard ratios in the sensitivity network meta-analysis using Tier 1 trials only incorporating KEYNOTE-048 5-year follow-up data for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regimen ^a	Platinum + 5-FU ^b	Cisplatin + paclitaxel ^c	TPEX regimen ^d	Cisplatin ^e	5-FU ^f	Methotrexate ^g
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)							
	0.73 (0.61-0.88)	0.59 (0.44-0.78)	0.54 (0.36-0.81)	0.84 (0.64-1.10)	0.47 (0.31-0.72)	0.58 (0.38-0.89)	0.51 (0.35-0.76)
Time point (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)						
1	1.42 (0.88-2.26)	0.94 (0.46-1.83)	0.81 (0.26-2.37)	1.29 (0.64-2.61)	0.98 (0.35-2.60)	0.89 (0.31-2.44)	1.21 (0.48-2.98)
6	0.84 (0.68-1.03)	0.67 (0.50-0.89)	0.59 (0.39-0.90)	0.90 (0.67-1.21)	0.56 (0.37-0.86)	0.55 (0.36-0.85)	0.57 (0.39-0.85)
12	0.69 (0.57-0.83)	0.59 (0.44-0.78)	0.52 (0.34-0.81)	0.79 (0.60-1.03)	0.45 (0.28-0.76)	0.46 (0.27-0.78)	0.43 (0.27-0.68)
18	0.61 (0.49-0.76)	0.54 (0.38-0.77)	0.49 (0.28-0.84)	0.72 (0.53-1.00)	0.40 (0.22-0.77)	0.41 (0.21-0.81)	0.36 (0.21-0.64)
24	0.56 (0.43-0.72)	0.51 (0.34-0.77)	0.47 (0.24-0.89)	0.68 (0.47-1.00)	0.37 (0.18-0.78)	0.38 (0.18-0.85)	0.32 (0.17-0.62)
30	0.53 (0.39-0.70)	0.49 (0.31-0.78)	0.45 (0.21-0.94)	0.65 (0.43-1.01)	0.34 (0.15-0.80)	0.36 (0.15-0.88)	0.29 (0.14-0.61)
36	0.50 (0.36-0.68)	0.48 (0.29-0.79)	0.44 (0.19-0.98)	0.63 (0.39-1.01)	0.32 (0.13-0.81)	0.34 (0.13-0.91)	0.27 (0.12-0.61)
42	0.48 (0.34-0.67)	0.46 (0.27-0.79)	0.42 (0.17-1.02)	0.61 (0.37-1.02)	0.31 (0.12-0.82)	0.33 (0.12-0.94)	0.25 (0.11-0.60)
48	0.46 (0.32-0.66)	0.45 (0.26-0.80)	0.41 (0.16-1.05)	0.59 (0.35-1.03)	0.30 (0.11-0.84)	0.31 (0.11-0.96)	0.24 (0.10-0.60)
54	0.44 (0.30-0.65)	0.44 (0.24-0.81)	0.41 (0.15-1.09)	0.58 (0.33-1.03)	0.29 (0.10-0.86)	0.30 (0.10-0.99)	0.23 (0.09-0.60)
60	0.43 (0.29-0.64)	0.43 (0.23-0.82)	0.40 (0.14-1.12)	0.57 (0.31-1.04)	0.28 (0.09-0.87)	0.30 (0.09-1.01)	0.22 (0.08-0.60)
66	0.42 (0.27-0.64)	0.42 (0.22-0.82)	0.39 (0.13-1.15)	0.56 (0.30-1.04)	0.27 (0.09-0.87)	0.29 (0.09-1.03)	0.21 (0.08-0.60)
72	0.41 (0.26-0.63)	0.42 (0.21-0.83)	0.39 (0.12-1.19)	0.55 (0.28-1.05)	0.26 (0.08-0.89)	0.28 (0.08-1.04)	0.20 (0.07-0.60)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 72 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 54 (inclusive).

^c Survival data were available for cisplatin + paclitaxel through month 54 (inclusive).

^d The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 42 (inclusive).

^e Survival data were available for cisplatin through month 30 (inclusive).

^f Survival data were available for 5-FU through month 24 (inclusive).

^g Survival data were available for methotrexate through month 36 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

Progression-free survival

Supplementary Table E4. Estimated progression-free survival hazard ratios in the sensitivity network meta-analysis using Tier 1 trials only incorporating KEYNOTE-048 5-year follow-up data for pembrolizumab monotherapy in the CPS ≥ 1 subgroup relative to alternative interventions from fixed-effects model using constant and time-varying hazard ratios

	EXTREME regime^a	Platinum + 5-FU^b	TPEX regimen^c
Constant Hazard Ratio (95% Credible Interval)			
	1.12 (0.94-1.34)	0.61 (0.46-0.81)	1.27 (0.99-1.64)
Time points (months)	Time-Varying Hazard Ratio (95% Credible Interval)		
1	2.69 (1.84-3.99)	1.52 (0.81-2.84)	2.44 (1.39-4.38)
6	0.98 (0.82-1.18)	0.55 (0.40-0.75)	1.16 (0.90-1.49)
12	0.67 (0.52-0.86)	0.37 (0.23-0.61)	0.87 (0.61-1.22)
18	0.53 (0.38-0.73)	0.29 (0.16-0.56)	0.73 (0.47-1.13)
24	0.45 (0.31-0.65)	0.25 (0.12-0.52)	0.65 (0.39-1.07)
30	0.40 (0.26-0.60)	0.22 (0.10-0.50)	0.59 (0.33-1.04)
36	0.36 (0.23-0.56)	0.20 (0.08-0.49)	0.55 (0.29-1.01)
42	0.33 (0.20-0.53)	0.18 (0.07-0.47)	0.51 (0.26-0.99)
48	0.31 (0.18-0.50)	0.17 (0.06-0.46)	0.48 (0.24-0.97)
54	0.29 (0.17-0.48)	0.16 (0.06-0.45)	0.46 (0.22-0.96)
60	0.27 (0.15-0.46)	0.15 (0.05-0.44)	0.44 (0.20-0.94)
66	0.26 (0.14-0.45)	0.14 (0.05-0.43)	0.42 (0.19-0.93)
72	0.24 (0.13-0.43)	0.13 (0.04-0.43)	0.41 (0.18-0.92)

Bolded results indicate a statistically meaningful estimate at the given time point, evidenced by a 95% credible interval excluding 1.

^a The EXTREME regimen consists of platinum + 5-FU + cetuximab. Survival data were available through month 72 (inclusive).

^b Survival data were available for platinum + 5-FU through month 12 (inclusive).

^c The TPEX regimen consists of cisplatin + docetaxel + cetuximab. Survival data were available through month 42 (inclusive).

5-FU, fluorouracil; CPS, Combined Positive Score.

References

- Airolidi M, Pedani F, Brando V, Gabriele P, Orecchia R. Comparison of methotrexate and sequential methotrexate-5-fluorouracil for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Chemioterapia*. 1987;6:390-2.
- Argiris A, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. LBA36 Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651. *Ann Oncol*. 2021;32:S1310-1.
- Argiris A, Li S, Savvides P, Ohr J, Gilbert J, Levine MA, et al. Phase III randomized trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) in patients (pts) with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Survival Analysis of E1305, an ECOG-ACRIN Cancer Research Group trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl):abstr 6000.
- Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 2017;28:2820-6.
- Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology G. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8646-54.
- Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G Jr, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:1915-28.
- Davis S, Kessler W. Randomized comparison of cis-diamminedichloroplatinum versus cis-diamminedichloroplatinum, methotrexate, and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1979;3:57-9.
- Eisenberger M, Krasnow S, Ellenberg S, Silva H, Abrams J, Sinibaldi V, et al. A comparison of carboplatin plus methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7:1341-5.
- Ferris RL, Saba NF, Gitlitz BJ, Haddad R, Sukari A, Neupane P, et al. Effect of Adding Motolimod to Standard Combination Chemotherapy and Cetuximab Treatment of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Active8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:1583-8.
- Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern cooperative oncology group study e1393. *J Clin Oncol*. 2001;19:1088-95.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1992;10:1245-51.
- Forster MD, Dillon MT, Kocsis J, Remenár É, Pajkos G, Rolland F, et al. Patritumab or placebo, with cetuximab plus platinum therapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized phase II study. *Eur J Cancer*. 2019;123:36-47.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:3562-7.
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouziid E, Lafond C, Taberna M, et al; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463-75.
- Guigay J, Auperin A, Mertens C, Even C, Geoffrois L, Cupissol D, et al. Personalized treatment according to geriatric assessment in first-line recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC) patients aged 70 or over: ELAN (ELdery heAd and Neck cancer) FIT and UNFIT trials. *Ann Oncol*. 2019;30.
- Guo Y, Luo Y, Zhang Q, Huang X, Li Z, Shen L, et al. First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial. *Eur J Cancer*. 2021;156:35-45.
- Ham JC, van Meerten E, Fiets WE, Beerepoot LV, Jeurissen FJF, Slingerland M, et al. Methotrexate plus or minus cetuximab as first-line treatment in a recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma population of the head and neck (SCCHN), unfit for cisplatin combination treatment, a phase Ib-randomized phase II study Commence. *Head Neck*. 2020;18667:07191-08667.
- Hong WK, Schaefer S, Issell B, Cummings C, Luedke D, Bromer R, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983;52:206-10.
- Issell BF, Borsos G, D'Aoust JC. Dibromodulcitol plus bleomycin compared with bleomycin alone in head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1982;8:171-3.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1992;10:257-63.
- Keilholz U, Kawecki A, Dietz A, Zurawski B, Schenker M, Kukiela-Budny B. Efficacy and safety of CetuGEX in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (RM-NSCC): results from the randomized phase II RESGEX study. *J Clin Oncol*. 2018;36:59.
- Schornagel JH, Verweij J, De Mulder PHM, Cognetti F, Vermorken JB, Cappe-laere P, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 1995;13:1649-55.
- Schrijvers D, Johnson J, Jimenez U, Gore M, Kosmidis P, Szpirglas H, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. J Clin Oncol*. 1998;16:1054-9.
- Tsakonas G, Specht L, Kristensen CA, Moreno MHC, Cange HH, Soderstrom K, et al. Randomized phase II study with cetuximab in combination with 5-FU and cisplatin or carboplatin vs. cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin for treatment of patients with relapsed or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (cetmet trial). *Cancers*. 2020;12:1-11.

- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecky A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1116-27.
- Vermorken JB, Peyrade F, Krauss J, Mesia R, Remenar E, Gauler TC, et al. Cisplatin, 5-fluorouracil, and cetuximab (PFE) with or without cilengitide in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the randomized phase I/II ADVANTAGE trial (phase II part). *Ann Oncol*. 2014;25:682-8.
- Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winkvist E, Villanueva C, et al.; SPECTRUM investigators. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:697-710.
- Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lerner HJ, Horton J, Creech RH, et al. Methotrexate alone or with regional subcutaneous *Corynebacterium parvum* in the treatment of recurrent and metastatic squamous cancer of the head and neck. *Cancer*. 1982;50:2295-300.
- Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. *Cancer*. 1986;57:18-23.
- Wirth LJ, Dakhil S, Kornek G, Axelrod R, Adkins D, Pant S, et al. PARTNER: An open-label, randomized, phase 2 study of docetaxel/cisplatin chemotherapy with or without panitumumab as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2016;61:31-40.

Perspectiva econômica do mercado de inovação em tecnologia assistiva: cenário nacional e projeções mundiais

Economic perspective of the assistive technology innovation market: national scenario and environmental projections

Amanda Amorim Rodrigues¹, Caio Henrique Marques Teixeira¹,
Antonio Carlos de Moraes², Vagner Rogério dos Santos¹

DOI: 10.21115/JBES.v16.n1.65-9

Palavras-chave:

tecnologia assistiva, crédito, inovação, incentivos, expansão

Keywords:

assistive technology, credit, innovation, incentives, expansion

RESUMO

Objetivo: A tecnologia assistiva (TA) busca suprir ou reduzir o impacto das deficiências na execução de tarefas da vida cotidiana. Embora muitas pessoas necessitem de TA, em 2021, a OMS estimou que apenas uma em cada dez pessoas tinha acesso a ela. Com a oferta retraída e a demanda em alta, observou-se um movimento mundial crescente de inovações em TA e a abertura de um cenário de oportunidades para esse mercado. O objetivo deste artigo é avaliar o mercado de TA no Brasil e as projeções futuras, no cenário mundial. **Métodos:** A pesquisa foi realizada em três etapas. Primeiramente, foi realizado um estudo bibliográfico do *Livro Branco da Tecnologia Assistiva no Brasil* (2017), para reconhecimento dos desafios do mercado brasileiro. Em seguida, foi realizado um estudo sobre o cenário de crédito nacional, com foco em financiamento de TA. Para compreensão do mercado mundial, foi realizada uma pesquisa nos sites de análise de mercado de TA. **Resultados:** Há escassez de TA no Brasil. Os principais fornecedores são pequenas e médias empresas, e são escassos os incentivos fiscais e de crédito, assim como os investimentos em pesquisa, desenvolvimento e inovação. Em escala mundial, o mercado de TA foi avaliado em US\$ 21,95 bilhões de dólares em 2022, devendo atingir o valor de US\$ 31,22 bilhões de dólares até o ano de 2030. **Conclusão:** O mercado mundial de TA está em franca expansão e apresenta grande potencial de abertura para novos mercados. Esse cenário reflete um momento de oportunidades de negócio para as empresas nacionais.

ABSTRACT

Objective: Assistive Technology (AT) seeks to overcome or reduce the impact of deficiencies when performing everyday tasks. Although many people needed AT, in 2021, the WHO estimated that only one in ten people had access. With reduced supply and rising demand, a growing global movement of AT innovations was inspired, opening up a scenario of opportunities for this market. The objective of this study is to evaluate the AT market in Brazil and future projections on the global stage. **Methods:** The research was carried out in three stages. Firstly, a bibliographical study of the "White Book of Assistive Technology in Brazil" was carried out to recognize the challenges of the Brazilian market. Next, a study was carried out on the national credit scenario, focusing on TA financing. To understand the global market, research was carried out on TA market analysis websites. **Results:** There is a shortage of AT in Brazil. The main suppliers are small and medium-sized companies, and tax and credit incentives, as well as investments in Research, Development and Innovation, are scarce. On a global scale, the AT market was valued at US\$ 21.95 billion in 2022, and is expected to reach a value of US\$ 31.22 billion by the year 2030. **Conclusion:** The global AT market is in rapid expansion and presents great potential for opening up new markets. This scenario reflects a moment of business opportunities for national companies.

Recebido em: 26/02/2024. Aprovado para publicação em: 24/05/2024.

1. Departamento de Oftalmologia e Ciências Visuais, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Economia, Administração, Contabilidade e Atuária, Departamento de Economia, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Universidade Federal de São Paulo.

Fonte de financiamento: não houve.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Autor correspondente:

Amanda Amorim Rodrigues. Rua Miguel Biondi, 97, Guarulhos, SP, Brasil. CEP: 07060-080. E-mail: amandaamorim.ic@gmail.com

Introdução

A partir do ano de 1988, com a promulgação da Constituição Federal Brasileira, foi estabelecido que é dever do Estado garantir acesso universal e igualitário aos serviços de saúde, assegurando ainda prerrogativas como a promoção, prevenção e recuperação desse direito social e, sob esse prisma, elevando-o ao patamar de direito fundamental do cidadão (Constituição, 1988).

Segundo estudo recente da OMS (Organização Mundial da Saúde), o Brasil gasta cerca de 8,2% do PIB (Produto Interno Bruto) com serviços de saúde. Desse percentual, 4,4% são financiados pela iniciativa privada, representada por fundos de seguro de saúde e empresários; os outros 3,8% são custeados pelo Governo e repassados para o SUS (Sistema Único de Saúde), com recursos da União, estados, Distrito Federal e municípios (Distrito, 2021; Constituição, 1988). O mercado da saúde no Brasil apresenta amplas oportunidades para investimento, e muitas delas podem ser observadas no campo das tecnologias em saúde (TSs).

De acordo com Santos (2016), as tecnologias em Saúde podem ser definidas como a aplicação de conhecimentos técnicos ou científicos em recursos que podem ser criados, ou ainda ter o seu uso transformado, com o objetivo de suavizar ou até mesmo solucionar algum problema relacionado à saúde (Santos, 2016; CCATES, 2018; Conass, 2011). É no contexto das tecnologias em saúde que está inserida a tecnologia assistiva (TA).

De acordo com o inciso III do artigo 3º da Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015, são consideradas tecnologias assistivas (ou ajudas técnicas):

[...] produtos, equipamentos, dispositivos, recursos, metodologias, estratégias, práticas e serviços que objetivem promover a funcionalidade, relacionada à atividade e à participação da pessoa com deficiência ou com mobilidade reduzida, visando à sua autonomia, independência, qualidade de vida e inclusão social. (Brasil, 2015)

São diversos os tipos de deficiências adquiridas ou congênitas pelas quais as pessoas podem ser acometidas, e cada uma delas necessita de tecnologia assistiva específica para o atendimento das necessidades individuais (Rodrigues *et al.*, 2021). De acordo com o artigo 2º da Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, considera-se pessoa com deficiência aquela que apresenta impedimento de longo prazo de natureza física, mental, intelectual ou sensorial, e que pode ter sua participação social plena e efetiva prejudicada diante da interação com uma ou mais barreiras (Brasil, 2015; WHO, 2021). De acordo com a OMS (2017), entre as pessoas que mais precisam de tecnologia assistiva, além das pessoas com deficiência, estão incluídos os idosos, as pessoas com doenças não transmissíveis, as pessoas com condições de saúde mental, incluindo a demência e o autismo, e as pessoas com declínio funcional gradual.

A tecnologia assistiva como área de pesquisa e inovação busca suprir ou reduzir o impacto das limitações funcionais ocasionadas por motivo de deficiência ou mobilidade reduzida, sejam elas temporárias ou permanentes. Dessa forma, quando uma tarefa não pode ser realizada de forma satisfatória, quando possível, um profissional habilitado indica o uso de algum recurso tecnológico para auxiliar no desempenho da atividade ou função que o indivíduo esteja impedido de realizar (Bersch, 2017; Rodrigues *et al.*, 2021).

O acesso à tecnologia assistiva é um direito social, e o aprimoramento das leis é um aspecto de significativa relevância para estimular e efetivar direitos, recursos e serviços para as pessoas que dependem das tecnologias assistivas como meio de exercerem a cidadania e a dignidade em condições de igualdade com as demais pessoas (Scatolim *et al.*, 2016). Diante disso, no ano de 2018, foi estabelecida na 17ª Assembleia Mundial da Saúde, a resolução WHA71.8. Essa resolução reforçou aos estados-membros, entre os quais o Brasil é signatário, a urgência em ampliar e fortalecer as políticas e os projetos para expandir o acesso à tecnologia assistiva. Os pontos centrais dessa resolução tangem à obrigação legal dos países que consentiram com a Convenção sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência (CDPD), na Assembleia Geral das Nações Unidas (ONU), de promover e proteger os direitos e a dignidade da pessoa com deficiência, reconhecendo o acesso à tecnologia assistiva como um direito humano. No art. 4º, alínea “g”, do texto da CDPD, está descrito que os estados-membros devem se comprometer em promover ou realizar pesquisa e desenvolvimento, prover a disponibilidade e o emprego de novas tecnologias adequadas a pessoas com deficiência, priorizando as de custo acessível (United Nations, 2016).

Em âmbito nacional, a principal norma que disciplina e que tem por objetivo o amparo à inclusão social e à cidadania da pessoa com deficiência é a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência, introduzida na legislação brasileira tendo como base a CDPD, e que entre outros preceitos, em seu artigo 78, descreve: “Devem ser estimulados a pesquisa, o desenvolvimento, a inovação e a difusão de tecnologias voltadas para ampliar o acesso da pessoa com deficiência às tecnologias da informação e comunicação e às tecnologias sociais” (Brasil, 2015).

Ainda que existam leis que asseguram o direito à tecnologia assistiva e o fomento à sua produção, o relatório “Tendências Tecnológicas 2021: Tecnologia Assistiva”, da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI) estimou que mais de 1 bilhão de pessoas, isto é, cerca de 12,5% da população mundial, necessitam de tecnologia assistiva. Estimativas futuras apontam que esse número pode chegar a dobrar até o ano de 2050, como consequência do envelhecimento da população e do avanço das doenças não transmissíveis (WIPO, 2021; De Negri, 2019; WHO, 2021). Em relação ao acesso, embora um número considerável de

pessoas necessite de tecnologia assistiva e as projeções futuras indiquem um crescimento ainda maior desse número nos próximos anos, em 2021, a OMS estimou que apenas uma em cada dez pessoas tinha acesso a ela e que essa lacuna é ainda maior em países de renda média-baixa.

Entre os principais motivos relacionados à restrição no acesso, estão presentes fatores como o custo, a disponibilidade tecnológica, a falta de compreensão sobre a necessidade do uso, a carência de profissionais treinados e os métodos de financiamento disponíveis para viabilizar a aquisição (WHO, 2018; WHO, 2021). Com a oferta retraída e a demanda em alta, observou-se um movimento mundial crescente de inovações em TA, nos últimos anos. A mudança na demografia desse mercado resultou no surgimento de um número maior de usuários finais, com necessidades variadas, o que indica a abertura de um cenário de oportunidades para que novos agentes possam participar desse movimento de expansão no mercado de tecnologia assistiva (WIPO, 2021).

Mediante a apresentação do tema, têm-se que o objetivo deste estudo é avaliar o mercado de tecnologia assistiva no Brasil e as projeções futuras para esse segmento, no cenário mundial.

Métodos

A presente pesquisa foi realizada em três etapas para compreensão das oportunidades de negócio no mercado local e mundial de tecnologias assistivas. Primeiramente, foi realizado um estudo bibliográfico do *Livro Branco da Tecnologia Assistiva no Brasil* (Garcia, 2017), para reconhecimento dos desafios latentes ao mercado brasileiro de TA. Os dados foram separados em cinco grandes segmentos, segundo as oportunidades e demandas necessárias para o mercado nacional.

Em seguida, entre os meses de agosto e novembro de 2023, foi realizado um estudo sobre o cenário de crédito nacional, com foco em inovação e financiamento tecnológico, em especial para o financiamento do desenvolvimento de inovações em tecnologia assistiva. Foram consultados os sites de bancos públicos e privados, tradicionais e digitais, assim como agências públicas de fomento, a saber: Banco do Brasil, Santander, Bradesco, Itaú, Nubank, PicPay, Financiadora de Estudos e Projetos (Finep) e Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (Fapesp).

A terceira e última etapa consistiu na filtragem de informações mercadológicas do segmento de tecnologia assistiva, e foi realizada uma pesquisa em sites de análise do mercado mundial referentes a TA, no período de dezembro de 2023 a janeiro de 2024, o que serviu para a compreensão do mercado mundial de TA para os próximos anos. O site considerado para essa análise foi o da empresa Vantage Market Research, e o relatório utilizado foi o *“Assistive Technology Market – Global Industry Assessment & Forecast”*, em português: *“Mercado de Tecnologia Assistiva – Avaliação e Previsão da Indústria Global”*.

Resultados

Com base na pesquisa bibliográfica realizada no *Livro Branco da Tecnologia Assistiva no Brasil* (2017), pudemos elaborar o Quadro 1, que apresenta os principais achados quanto aos desafios latentes ao mercado brasileiro de tecnologia assistiva, com base na percepção do sistema público de saúde.

Com relação à consulta aos programas de financiamento à inovação em tecnologia assistiva, podemos destacar que, entre os bancos tradicionais e digitais consultados, não foi

Quadro 1. Principais desafios quanto ao mercado de tecnologia assistiva

DESAFIOS LATENTES AO MERCADO DE TA	
Atividades da vida diária (AVD)	Há escassez de TA nacional e importada em AVDs. Os principais fornecedores são micro e pequenos empresários. O custo desses produtos é elevado. Há pouco incentivo fiscal para expandir o mercado e o comércio. Os pontos de venda estão centralizados nas regiões Sul e Sudeste.
Acessibilidade arquitetônica, mobilidade e transporte	Há escassez de revendedores e de produtos nacionais e importados, e os produtos disponíveis têm custo elevado. Baixa oferta de autoescolas, concessionárias e veículos adaptados. A manutenção dos equipamentos é cara e difícil. Há constante descontinuidade no fornecimento de produtos.
Saúde	Há pouca disponibilidade de produtos prontos. A maioria é confeccionada de forma artesanal. Existem poucos produtos nacionais e poucas oficinas de reparo e adaptação com suprimento regular de peças.
Educação e trabalho	Carente de tecnologias de baixo custo. Pouco incentivo em Pesquisa e Desenvolvimento, resultando em poucas inovações. Poucas empresas fabricando, distribuindo ou oferecendo esses produtos no mercado local, e os produtos disponíveis têm qualidade inferior à do produto importado. Faltam linhas de crédito com taxas de juros mais atrativas.
Esporte, turismo, cultura e lazer	Falta acessibilidade para pessoas com deficiência em espaços como hospedagens, bibliotecas, museus, centros culturais, clubes e parques temáticos.

Fonte: Garcia, 2017.

localizada linha específica de crédito para o financiamento de inovações em tecnologia assistiva. Entre as agências nacionais de fomento consultadas, verificou-se que somente a Finep, organização pública do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), atua na disponibilização de recursos financeiros por meio de editais de chamadas públicas direcionadas para estímulo à produção de tecnologia assistiva nacional.

Sobre a consulta ao relatório internacional de tendências mercadológicas, cabe destacar que o relatório *“Assistive Technology Market – Global Industry Assessment & Forecast”* analisou o mercado de tecnologia assistiva na América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, América Latina, Oriente Médio e África. A pesquisa indicou que o mercado global de tecnologia foi avaliado em US\$ 21,95 bilhões de dólares em 2022, devendo atingir um valor de US\$ 31,22 bilhões de dólares até o ano de 2030. A previsão de crescimento para esse mercado está embasada no número crescente de idosos e pessoas com deficiência, e o mercado deve se expandir mediante o aumento de fabricantes de tecnologia assistiva investindo em pesquisa, desenvolvimento e inovações.

Discussão

O texto da Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência menciona de forma clara a importância e a garantia ao acesso a produtos e serviços em tecnologia assistiva. Tal é a sua importância estratégica, que o Governo Federal ao longo dos anos tem avançado no estímulo ao mercado e comércio de tecnologia assistiva, por meio da criação de planos e incentivos e da disponibilização de linhas de crédito subsidiadas para aquisição de produtos finais. Entre as medidas atuais, já está em andamento o Plano Nacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência, o Novo Viver sem Limite (2023). Esse plano tem um orçamento previsto em 13 bilhões de reais e consiste em desenvolver quatro eixos essenciais para melhoria da qualidade de vida das pessoas com deficiência, sendo um deles especificamente voltado para a integração das tecnologias e das inovações em tecnologia assistiva.

Não se pode negar que no Brasil existe ainda um problema crônico de escassez de tecnologias assistivas disponíveis à população (Garcia, 2017). Esse problema não parece estar relacionado meramente à insuficiência de investimentos em inovação, e sim à eficácia de sua implementação. Existem poucas empresas fabricando, distribuindo ou oferecendo tecnologia assistiva no mercado local, e a indústria brasileira apresenta atualmente um nível de maturidade tecnológica que permite a elaboração de novos desenvolvimentos. O documento norteador *Livro Branco da Tecnologia Assistiva no Brasil*, observado pela perspectiva econômica, aponta grandes oportunidades de mercado para esse segmento da sociedade, que está conquistando progressivamente maior evidência, tanto no cenário nacional quanto no cenário

mundial. Uma das principais oportunidades observadas nesse íterim é a composição de fornecedores estruturada principalmente por micro e pequenas empresas, que dispõem, por sua natureza, de maior capacidade para desenvolver novos nichos econômicos com maior rapidez, principalmente em produtos que não utilizam tecnologias extensivamente, caso em que se aplicam as tecnologias assistivas.

É fato que se por um lado as micro e pequenas empresas podem viabilizar e agilizar esses desenvolvimentos, por outro lado, elas possuem menor capacidade para se financiar e, por consequência, menor capital disponível para expandir as atividades, o que as torna dependentes de crédito para investirem em inovação. De acordo com as pesquisas realizadas entre os principais bancos tradicionais e digitais, não foram encontradas linhas de crédito disponíveis para Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I) em tecnologia assistiva disponíveis nas esferas de crédito privado, e a escassez desse crédito reduz o estímulo ao surgimento de inovações tecnológicas.

Dados os fatos, o que se observa é um cenário favorável para o Brasil ampliar a visão referente ao mercado de inovação em produtos e serviços de tecnologia assistiva. A implantação de estratégias de aproximação com os agentes privados, como, por exemplo, por meio da extensão de benefícios fiscais, pode culminar tanto na expansão da oferta de crédito como na disponibilização do parque tecnológico e industrial privado, o que tende a acelerar esse crescimento. Em observância ao cenário global, os números projetados pelo mercado indicam que o segmento de tecnologia assistiva apresenta estimativas de crescimento a uma taxa de rendimento anual composta de 4,5%, considerando o período de 2022 a 2030, impactado pela melhora na qualidade do atendimento em saúde, longevidade populacional e disponibilidade de informação, o que é favorável na perspectiva de pesquisa e desenvolvimento, e para o delineamento das estratégias empresariais.

Conclusão

O mercado mundial de tecnologia assistiva está em franca expansão e com grande potencial de abertura para a entrada de novos participantes. Esse cenário reflete um momento de oportunidade econômica de ampliação dos investimentos e incentivos em inovações de TA no Brasil, e para a dilatação desse nicho de atuação que apresenta crescentes oportunidades em pesquisa, desenvolvimento e inovação a serem exploradas.

REFERÊNCIAS

- Bersch R. Introdução à Tecnologia Assistiva [Internet]. Porto Alegre: Rita Bersch; 2017 [cited 2023 Nov 14]. 20 p. Available from: https://www.assistiva.com.br/Introducao_Tecnologia_Assistiva.pdf.
- Brasil. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Diário







- Oficial da União: República Federativa do Brasil [Internet]. 2015 Jul 7 [cited 2022 Sep 14]; Seção 1:2-11. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=2&data=07/07/2015>.
- CCATES [Internet]. Belo Horizonte: Centro Colaborador do SUS; 2018. Avaliação de tecnologias em saúde: o que é tecnologia em saúde? 2018 [cited 2023 Nov 13]; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ccates.org.br/areas-tematicas/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/>.
- Conselho Nacional de Secretários de Saúde (BR). Ciência e tecnologia em saúde [Internet]. Brasília: CONASS; 2011. 23 p. (Para entender a gestão do SUS; vol. 11). Available from: https://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/atualizacao-2015/L11_Ciencia-e-Tecnologia-em-Saude_jun2015.pdf.
- Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. Brasília: Presidência da República; 1988 [cited 2023 Nov 13]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm.
- De Negri F. As tecnologias da informação podem revolucionar o cuidado com a Saúde? [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade; 2019 Nov 7 [cited 2023 Nov 13; updated 2020 Dec 23]. Available from: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/107-as-tecnologias-da-informacao-podem-revolucionar-o-cuidado-com-a-saude>.
- Distrito [Internet]. São Paulo: Growth Partners Investimentos e Participações S. A. 2018. Mercado de saúde no Brasil: entenda como ele funciona; 2020 Apr 2 [cited 2023 Nov 13]; [about 1 screen]. Available from: <https://distrito.me/blog/mercado-de-saude-no-brasil/>.
- Garcia JC, organizador. Livro branco da tecnologia assistiva no Brasil [Internet]. São Paulo: Instituto de Tecnologia Social; 2017 [cited 2023 Nov 14]. 220 p. Available from: <https://educ.rec.br/educarecife/wp-content/uploads/2021/08/13-LIVRO-BRANCO-DA-TECNOLOGIA-ASSISTIVA-NO-BRASIL.pdf>.
- Organização Mundial da Saúde. Lista de produtos assistivos prioritários [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2017 [cited 2023 Nov 16]. 16 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207694/WHO-EMP-PHI-2016.01-por.pdf?sequence=14&iSAllowed=y>.
- Rodrigues AA, Texeira CH, Lima EC, de Moraes AC, dos Santos VR. [Essay on adherence to the national model of electronic walking stick Smart Mobb® as a resource to assist the mobility of people with blindness or low vision]. *J Bras Econ Saúde*. 2021;13(1):49-54. Portuguese. doi: 10.21115/JBES.v13.n1.p49-54.
- Santos ZM. Tecnologia em Saúde: aspectos teórico-conceituais. In: Santos ZM, Frota MA, Martins AB, editores. *Tecnologias em saúde: da abordagem teórica à construção e aplicação no cenário do cuidado* [Internet]. Fortaleza: EdUECE; 2016 [cited 2023 Nov 13]. p. 12-22. Available from: <https://efivest.com.br/wp-content/uploads/2019/09/TecnologiaSaude-uece.pdf>.
- Scatolim RL, Santos JEG, Landim PC, Toledo TG, Fermino SCM, Cardozo D, et al. Legislação e tecnologias assistivas: aspectos que asseguram a acessibilidade dos portadores de deficiências. *InFor Inov Form Rev NEaD-Unesp*. 2016;2(1):227-48.
- United Nations. Department of Economic and Social Affairs. CRPD and optional protocol signatures and ratifications [Internet]. New York: UNDESA; 2016 May [cited 2023 Nov 16]. Map no. 4496 Rev. 6. Available from: https://www.un.org/disabilities/documents/2016/Map/DESA-Enable_4496R6_May16.jpg.
- World Health Organization. Assistive technology [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 May 18 [cited 2023 Nov. 13]. [about 6 screens]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/assistive-technology>.
- World Health Organization. Assistive technology capacity assessment (ATA-C): instruction manual [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2023 Nov 14]. 37 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343615>.
- World Intellectual Property Organization. WIPO Technology Trends 2021: assistive technology [Internet]. Geneva: World Intellectual Property Organization; 2021 [cited 2023 Nov 13]. 273 p. Available from: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_1055_2021.pdf.

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

Compartilhando evidências em Economia da Saúde



-  Primeiro periódico independente de Economia da Saúde na América Latina
-  Importante ferramenta para tomada de decisão em processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
-  Indexado nas bases LILACS, LATINDEX e EBSCO
-  Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde) e outras instituições para avaliação de artigos em processo *peer-review*
-  Número DOI aplicado a todos os artigos
-  Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das melhores práticas em Economia da Saúde

www.jbes.com.br



doctorpress