

Parecer Técnico-Científico

Pembrolizumabe no tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1

Outubro de 2025

Resumo executivo

Resumo Executivo do Parecere Técnico-Científico

Contexto: No Brasil, o câncer do colo do útero (CCU), excluídos os tumores de pele não melanoma, é o terceiro câncer mais incidente entre as mulheres, sendo grande parte das pacientes diagnosticada em estágios avançados (estádios III e IV). Para aquelas com doença metastática, a sobrevida em 5 anos é baixa, cerca de 15% a 19%. O CCU é o tipo de câncer que mais mata mulheres até os 36 anos de idade no país e o segundo que mais mata até os 60 anos

Esses dados reforçam a necessidade de estratégias eficazes tanto na prevenção quanto na ampliação do acesso a tratamentos inovadores que reduzam esse impacto na saúde das mulheres.

No SUS, o tratamento padrão para CCU persistente, recorrente ou metastático, quando não há possibilidade de terapia curativa, ainda é a quimioterapia à base de platina (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), desenvolvida há mais de duas décadas. Apesar de seu papel histórico, esse regime proporciona ganho limitado de sobrevida e não incorpora os avanços da imunoterapia. A introdução de pembrolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-PD1, no tratamento destas pacientes, representa um novo paradigma terapêutico, capaz de contornar mecanismos de evasão imunológica do tumor e proporcionar ganhos relevantes em sobrevida e qualidade de vida.

Diante da elevada carga da doença e do compromisso internacional de eliminação do CCU como problema de saúde pública, a incorporação do Keytruda® (pembrolizumabe) associado à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, configura uma estratégia nacional necessária para reduzir a mortalidade das pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático

Título/pergunta: Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento, com ou sem bevacizumabe para CCU persistente, recorrente ou metastático para tumores com PD-L1 positivo (pontuação positiva combinada (PPC \geq 1), em 1ª linha é seguro e eficaz em comparação à quimioterapia à base de platina com ou sem bevacizumabe?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC \geq 1) em 1ª linha de tratamento.

Tecnologia: Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com ou sem adição de bevacizumabe.

Comparadores: Quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com ou sem adição de bevacizumabe.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente hospitalar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Foram encontradas recomendações favoráveis no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Canada's Drug Agency* (CDA- Canadá) listando o pembrolizumabe mais quimioterapia com ou sem bevacizumabe para tratamento de câncer de colo de útero, recorrente ou metastático em adultos com tumores que expressam de PD-L1 positiva (PPC \geq 1).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até agosto de 2025 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed e LILACS. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas sete publicações relacionadas ao ECR KEYNOTE-826, sendo uma análise primária, uma com os resultados finais, uma análise de qualidade

de vida e quatro análises de subgrupos. Na análise das pacientes com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) e maior expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10), pembrolizumabe associado à quimioterapia com ou sem bevacizumabe demonstrou benefício clínico robusto em comparação ao placebo com quimioterapia com ou sem bevacizumabe. Na sobrevida global, observou-se redução de risco de morte de 36% em PD-L1 ≥ 1 e 39% em PD-L1 ≥ 10 . Na análise final, essas reduções foram ainda mais expressivas, de 40% e 42%, respectivamente. Para a sobrevida livre de progressão, o risco de progressão ou morte foi reduzido em 38% na população PD-L1 ≥ 1 e em 42% na PD-L1 ≥ 10 , chegando a reduções de 42% e 48% na análise final. Além disso, pembrolizumabe aumentou de forma consistente a taxa de resposta objetiva (68 a 70% versus 49 a 50% no grupo controle), incluindo maior proporção de respostas completas, e prolongou a duração da resposta, com medianas de até 19,2 meses *versus* 10,4 meses (PD-L1 ≥ 1) e 28,3 meses *versus* 10,1 meses (PD-L1 ≥ 10). Nos desfechos de qualidade de vida, prolongou o tempo até deterioração e manteve maior proporção de pacientes com pontuações estáveis ou melhoradas (78,3% *versus* 71,7%). Quanto à segurança, os eventos adversos graves foram frequentes em ambos os grupos, com maior incidência de eventos imunomediados no braço pembrolizumabe, porém com perfil global considerado manejável.

Qualidade da evidência:

SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração de resposta	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Síntese de informações econômicas: O uso do pembrolizumabe + quimioterapia padrão com ou sem bevacizumabe para o tratamento de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que apresentam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1) resultou em um aumento médio nos anos de vida ganho de 2,34 (+99,23%) e um aumento médio nos QALYs de 1,85 (+107,12%) em comparação com a quimioterapia padrão isolada. A RCEI do caso base de pembrolizumabe + quimioterapia padrão com ou sem bevacizumabe *versus* quimioterapia padrão com ou sem bevacizumabe foi de R\$ 163.403,56 por QALY ganho.

Estima-se que a incorporação do pembrolizumabe + quimioterapia padrão como tratamento de primeira linha de pacientes com CCU com doença persistente, recorrente ou metastático com tumores que apresentam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1) poderia levar a um aumento médio anual do orçamento de R\$ 195.801.619, sendo o total em cinco anos de R\$ 979.008.93 na perspectiva do SUS. O incremento foi impulsionado pelo custo de aquisição do medicamento, um esperado tempo mais longo de tratamento e pela participação de mercado da tecnologia ao longo dos anos.

Considerações finais: Keytruda® (pembrolizumabe) associado à quimioterapia (paclitaxel mais cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe demonstrou ser uma terapia segura e eficaz para o tratamento de pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que apresentam expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1). A análise econômica evidencia aumento em anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade, o que influencia nos custos associados a um paciente que sobrevive por um intervalo de tempo maior, resultando em uma RCEI marginalmente acima do limite estabelecido no SUS. Entretanto a análise desta indicação em conjunto com as demais indicações de pembrolizumabe, por meio da análise complementar de ICER combinado evidencia viabilidade econômica da incorporação desta tecnologia na perspectiva dos pacientes em assistência pelo SUS.

Sumário

Resumo executivo	2
Sumário	4
Lista de siglas e abreviações.....	7
Lista de tabelas.....	9
Lista de figuras	11
1. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	13
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
1.2 Diagnóstico.....	14
1.3 Tratamento.....	16
1.4 Necessidades Médicas não atendidas.....	17
2. Ficha técnica da tecnologia	20
2.1 Características gerais.....	20
2.2 Preço da tecnologia.....	24
3. Evidências científicas.....	25
3.1 Questão do Estudo	25
3.1.1 Intervenção	25
3.1.2 População	25
3.1.3 Comparação	25
3.1.4 Desfechos	26
3.2 Estratégia de busca	27
3.2.1 Fontes de dados	27
3.2.2 Vocabulário controlado	27
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	32
3.4 Seleção e extração.....	33
3.4.1 Avaliação do risco de viés	33
3.4.2 Qualidade da evidência	34
3.5 Resultados da busca realizada (segurança e eficácia).....	34
3.5.1 Descrição dos estudos selecionados	35
3.5.2 Análise da qualidade da evidência	65

4.	Avaliação econômica.....	67
4.1	Recomendações de Agências de ATS internacionais	67
4.2	Parâmetros gerais	68
4.2.1	Objetivo	68
4.2.2	População	68
4.2.3	Perspectiva	69
4.2.4	Intervenção e Comparador	69
4.2.5	Desfecho	70
4.2.6	Horizonte de tempo	70
4.2.7	Taxa de desconto	70
4.3	Estrutura do modelo	71
4.3.1	Justificativa	72
4.4	Parâmetros clínicos	74
4.4.1	Definição da progressão	74
4.4.2	Curvas de sobrevida	75
4.4.3	Segurança	96
4.4.4	Tratamento subsequente (segunda linha em diante)	97
4.5	Mensuração e valoração dos desfechos em saúde.....	98
4.5.1	Qualidade de vida relacionada à saúde dos estudos clínicos	98
4.5.2	Análise estatística	99
4.5.3	Avaliação do modelo	100
4.5.4	Resumo e caso base	101
4.6	Identificação, medição e avaliação de custos e uso de recursos de saúde	101
4.6.1	Custo da intervenção	102
4.6.2	Custos estado de saúde e uso de recursos	104
4.6.3	Custos de eventos adversos	106
4.6.4	Outros custos	107
4.7	Sumário do caso base.....	108
4.8	Resultados.....	109
4.8.1	Caso base	109
4.9	Verificação e Validação	115

4.9.1	Verificação da modelagem econômica	115
4.9.2	Validação interna e externa das premissas clínicas	115
5.	Impacto orçamentário.....	117
5.1	População elegível.....	117
5.2	Participação de mercado.....	118
5.3	Estimativa de custos.....	119
5.4	Resultados	119
5.5	Análise de cenários.....	120
5.5.1	População elegível	120
5.5.2	Participação de mercado	120
6.	Metodologias de apoio à tomada de decisão	121
7.	Considerações finais.....	127
8.	Referências bibliográficas	129
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	137
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	138
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	139
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	140
	¹ As avaliações foram baseadas na população por geral do estudo, sem dados específicos para o subgrupo de tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1.	140

Lista de siglas e abreviações

AIC	Critério de Informação de Akaike
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização para Procedimento de Alta Complexidade
ASC	Área sob a curva
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AV	Anos de vida
BIC	Critério de Informação Bayesiano
BPS-SIASG	Banco de Preços em Saúde - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
CCU	Câncer de colo do útero
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EP	Erro padrão
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels</i>
FAS	Full Analysis Set
FPS	Funções paramétricas de sobrevivência
GHS	<i>Global Health Status</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HPV	Vírus do papiloma humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	intervalo de confiança
KM	Kaplan-Meier
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mAb	Anticorpo monoclonal humanizado
MQ	Mínimos quadrados
NA	Não alcançado
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organização Mundial da Saúde
PartSA	Modelo de sobrevivência particionado
PD-1	Receptor de morte celular programada-1
PFS-INV	Progression-free survival investigator assessed
PNI	Programas nacionais de imunização

PPC	<i>Combined Positive Score</i>
PRO	Resultado relatado pelo paciente
Q3W	A cada 3 semanas
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
QLQ-CX24	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire – Cervical Cancer Module</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RDI	Intensidade Relativa de Dose
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
SG	Sobrevida global
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS
SLP	Sobrevida live de progressão
SPP	Sobrevida pós-progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo até a progressão
TET	Tempo em tratamento
TTO	Tempo até o óbito
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>

Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha técnica de pembrolizumabe.....	20
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	25
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	28
Tabela 4. Estratégias de busca.	31
Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	33
Tabela 6. Estudos incluídos para análise.....	35
É importante destacar que o estudo KEYNOTE-826 avaliou a população <i>all comers</i> e os subgrupos PD-L1 PPC \geq 1 e PPC \geq 10. Para fins dessa revisão, apenas dados dos subgrupos com PPC \geq 1 ou PPC \geq 10 serão descritos, exceto quando não houver disponibilidade desses dados. Nesses casos, serão descritos os resultados da população total (<i>all comers</i>).Tabela 7. Resumo dos artigos incluídos – parte I.....	36
Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos – parte II.....	41
Tabela 9. Porcentagem de pacientes vivos e sem progressão em 12 meses pelo RECIST versão 1.1 pela revisão do investigador.	51
Tabela 10. SLP pelo RECIST versão 1.1 por revisão central independente e cega.....	51
Tabela 11. EAs de qualquer causa com incidência de 20% ou mais em qualquer grupo (população tratada).*	53
Tabela 12. EAs de qualquer causa com incidência \geq 20% em qualquer grupo de tratamento na população tratada.*	56
Tabela 13. SG nos subgrupos de tumor por expressão PD-L1 (PPC) \geq 1.....	59
Tabela 14. SLP nos subgrupos de tumor por PD-L1 (PPC) \geq 1.....	60
Tabela 15. Classificação da qualidade das evidências.....	66
Tabela 16. Derivação das probabilidades de transição.....	72
Tabela 17. Desfechos clínicos incluídos no modelo econômico.	74
Tabela 18. Estatísticas de ajuste das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.	77
Tabela 19. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes (PPC) \geq 1.....	79
Tabela 20. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.	81
Tabela 21. Estatísticas de ajuste das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.	85
Tabela 22. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1	87
Tabela 23. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.	89
Tabela 24. Estatísticas de ajuste das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.	93
Tabela 25. Incidência de EAs grau 3 a 5 relacionados ao tratamento: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.....	96
Tabela 26. Duração de EAs grau 3 a 5 relacionados ao tratamento: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.....	97

Tabela 27. Distribuição de tratamentos subsequentes: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	97
Tabela 28. Modelo de regressão de utilidade preferencial: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	100
Tabela 29. Modelo de regressão de utilidade preferencial: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	101
Tabela 30. Custo unitário de medicamentos.	103
Tabela 31. Frequência de monitoramento da doença.....	105
Tabela 32. Custo unitário de monitoramento da doença.	105
Tabela 33. Custo de EAs grau 3 a 5.	106
Tabela 34. Custo de fim de vida.	107
Tabela 35. Sumário dos pressupostos do modelo econômico.....	108
Tabela 36. Resultados do modelo econômico: desfechos clínicos.	109
Tabela 37. Resultados do modelo econômico: desfechos econômicos.....	110
Tabela 38. Resultados do modelo econômico: Custo-utilidade incremental.	111
Tabela 39. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	112
Tabela 40. Resultados da análise de cenários.....	114
Tabela 41. Projeção de pacientes elegíveis.....	118
Tabela 42. Participação de mercado.	118
Tabela 43. Impacto orçamentário.....	119
Tabela 44. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada.....	123
Tabela 45. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.....	125

Lista de figuras

Figura 1. - Fluxograma-resumo de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres de risco padrão.	15
Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de segurança e eficácia	35
Figura 3. Estimativa de Kaplan-Meier da SG nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 1	49
Figura 4. Estimativa de Kaplan-Meier da SG nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 10	49
Figura 5. Estimativa de Kaplan-Meier da SLP nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 1	50
Figura 6. Estimativa de Kaplan-Meier da SLP nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 10	50
Figura 7. Modelo de transição de estados semi-Markov: Três estados de saúde.	71
Figura 8. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	76
Figura 9. Risco cumulativo ao longo do tempo: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	76
Figura 10. Extrapolação das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	78
Figura 11. Extrapolação das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	78
Figura 12. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	80
Figura 13. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	80
Figura 14. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em pacientes em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	82
Figura 15. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	83
Figura 16. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	84
Figura 17. Risco cumulativo ao longo do tempo: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	85
Figura 18. Extrapolação das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	86
Figura 19. Extrapolação das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	86
Figura 20. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	88
Figura 21. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	88
Figura 22. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	90
Figura 23. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	90
Figura 24. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1	91

Figura 25. Risco cumulativo ao longo do tempo: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .	92
Figura 26. Extrapolação das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.	93
Figura 27. Extrapolação das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.	94
Figura 28. Tempo em tratamento no estudo KN-826.	94
Figura 29. Número de doses recebidas no estudo KN-826.	95
Figura 30. Plano de custo-utilidade incremental para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base	112
Figura 31. Curva de aceitabilidade para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base	113
Figura 32. Diagrama de tornado para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base	113
Figura 33. Fórmula baseada no artigo de O’Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS	122
Figura 34. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> .	Error! Bookmark not defined.

1. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de colo do útero (CCU) acontece devido ao crescimento anormal de células no revestimento do colo do útero (a parte inferior do útero). Esse tipo de tumor pode ter diferentes histologias, o adenocarcinoma quando se desenvolve na endocérvice (células semelhantes à pele na superfície externa) e o escamoso quando se desenvolve na ectocérvice (células da mucosa), sendo esta histologia a mais comum de câncer cervical.(1) As fases iniciais do CCU são assintomáticas, por este motivo o rastreio é recomendado para mulheres com mais de 25 anos, a fim de detectar lesões pré-malignas ou o câncer ainda em fases iniciais. Em estágio avançado, os sintomas podem incluir sangramento vaginal incomum (após o sexo, entre menstruações ou após a menopausa), dispareunia (dor ou desconforto durante o sexo), corrimento vaginal e dor pélvica.(2)

O CCU é causado pela infecção persistente por alguns tipos do papilomavírus humano (HPV), chamados de tipos oncogênicos. A infecção por HPV é causa necessária para o desenvolvimento do CCU. As infecções que persistem estão relacionadas a 12 tipos considerados oncogênicos, especialmente os HPV 16 e 18, e têm maior risco de progressão para lesões precursoras. Estas lesões quando não identificadas, confirmadas e tratadas adequadamente, podem evoluir para o câncer ao longo de vários anos. Cofatores conhecidos associados à progressão da doença incluem a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras condições imunossupressoras, como tabagismo, multiparidade e uso prolongado de contraceptivos orais.(3) De acordo com os dados do *Global Cancer Observatory*, em 2022, o número estimado de novos casos de CCU em todas as idades foi de 662.301 com taxa de incidência estimada em 14,1 novos casos por 100.000 habitantes. Globalmente, a doença apresentou uma taxa de mortalidade ajustada pela idade de 7,1 óbitos por 100.000 habitantes, e um número estimado de 348.874 óbitos. A prevalência foi de 463.865 casos, no referido ano. (4) Em 2022 O CCU foi o quinto câncer mais comum entre as mulheres no mundo(4). Projeções para o futuro revelam um aumento alarmante na carga global de CCU, com estimativas de 700 mil casos e 400 mil mortes até 2030, representando um aumento de 21% no número de casos e 27% no número de mortes em apenas 12 anos, a partir de 2018.(5)

No Brasil, o número de casos novos estimados de CCU anualmente no triênio de 2023 a 2025, é de 17.010, o que corresponde a um risco estimado de 15,38 casos novos a cada 100 mil

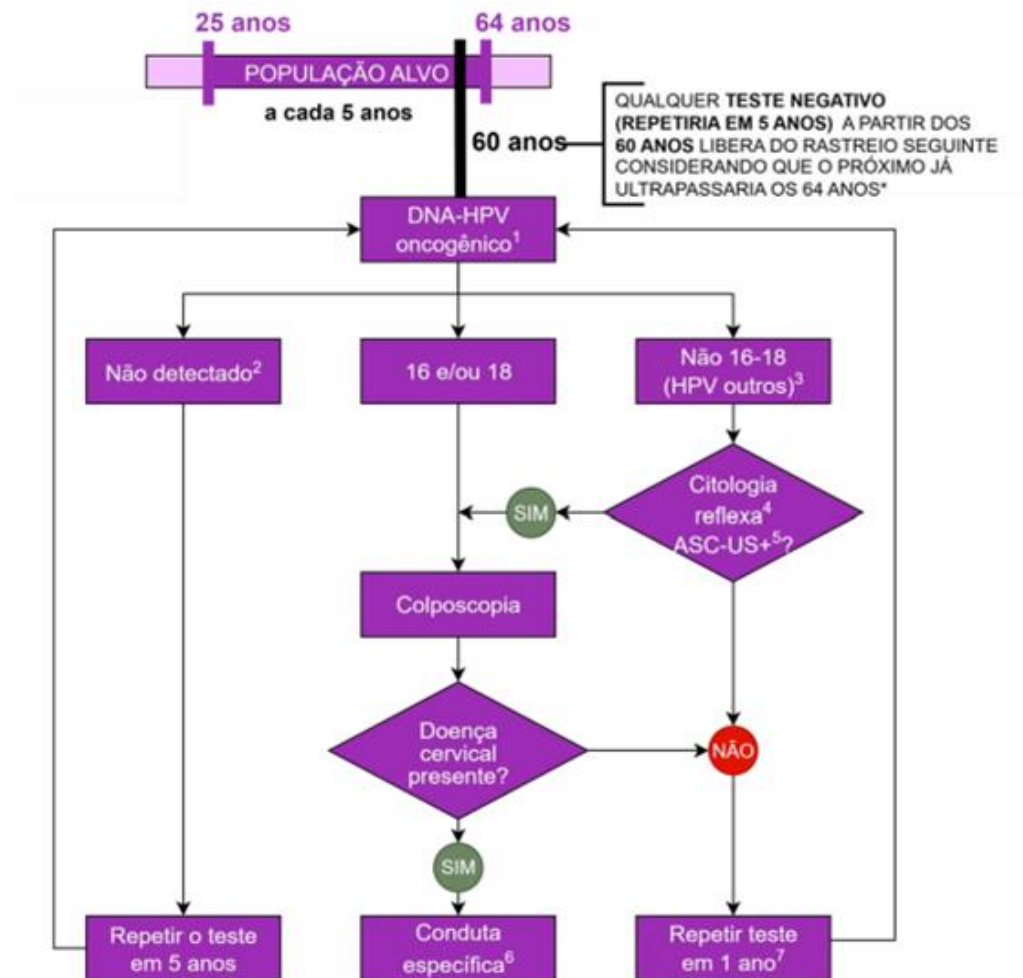
mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o CCU ocupa a sexta posição entre os tipos de câncer mais frequentes, sendo que nas mulheres é o terceiro mais incidente. Em termos de mortalidade, no Brasil em 2020, ocorreram 6.627 óbitos por CCU, com o risco de morte de 6,12 por 100 mil mulheres. Além disso, o câncer do colo do útero é o tipo de câncer que mais mata mulheres até os 36 anos de idade no país e o segundo que mais mata até os 60 anos. (6–8)

1.2 Diagnóstico

De acordo com a nova Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV Oncogênico, publicado em 2025, o rastreamento do CCU é recomendado para mulheres assintomáticas, visando identificar precocemente lesões iniciais. Em casos sintomáticos, como sangramento vaginal anormal ou pós-coito não relacionado ao ciclo menstrual, deve-se considerar a possibilidade de doença avançada. Nessas situações, as mulheres devem ser avaliadas e encaminhadas a serviços especializados para diagnóstico, independentemente do último exame de rastreamento. A diretriz recomenda a utilização de teste de DNA-HPV oncogênico com genotipagem parcial ou estendida como método de rastreamento primário para o CCU. Essa recomendação foi adaptada a partir da diretriz da OMS, que considerou a superioridade dos testes de DNA-HPV oncogênico em relação a outros testes de rastreamento em razão da maior redução da incidência e mortalidade por CCU. (9,10)

O fluxograma de rastreio, apresentado na **Error! Not a valid bookmark self-reference.**, descreve a estratégia de rastreamento do CCU com teste de HPV oncogênico em mulheres de 25 a 64 anos, realizado a cada cinco anos. Quando o HPV não é detectado, o exame deve ser repetido em cinco anos. Na presença de HPV 16 ou 18, a conduta indicada é a colposcopia. Para outros tipos de HPV, realiza-se citologia reflexa, encaminhando para colposcopia se houver alteração ou repetindo o teste em um ano se o resultado for normal. Na colposcopia, a presença de doença cervical direciona para condutas específicas. A partir dos 60 anos, um resultado negativo permite encerrar o rastreamento, já que o próximo exame ultrapassaria os 64 anos.(9)

Figura 1. - Fluxograma-resumo de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres de risco padrão.



Fonte: Ministério da Saúde, 2025.(9) DNA: ácido desoxirribonucleico; HPV: vírus do papiloma humano.

1 – O teste deve ser realizado em mulheres entre 25 e 64 anos de risco padrão; são considerados oncogênicos os tipos usualmente referidos como de “alto risco”: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59; além desses, os tipos 66 e 68 também podem ser incluídos como oncogênicos em alguns testes comercialmente disponíveis; é recomendada nova coleta de amostra para teste de DNA-HPV oncogênico para repetição do teste para mulheres com resultado inválido (ou inconclusivo) para todos os tipos virais.

2 – Significa que nenhum tipo oncogênico de DNA-HPV foi detectado.

3 – Independente do tipo, desde que classificado como oncogênico e diferente de 16 ou 18.

4 – Citologia realizada na mesma amostra obtida para o teste de DNA-HPV oncogênico; quando realizada, encaminhar o laudo junto com o resultado do teste de DNA-HPV oncogênico independentemente do pedido médico.

5 – Células atípicas de significado indeterminado, escamosas, glandulares ou de origem indefinida, Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), adenocarcinoma in situ, carcinoma invasor.

6 – As condutas a partir da colposcopia com doença presente serão tratadas na Parte II dessas Diretrizes.

7 - Após 24 meses de persistência da presença de DNA-HPV não 16-18 encaminhar para colposcopia independentemente do resultado da citologia reflexa.

A colposcopia é um procedimento no qual o médico insere um espéculo para abrir suavemente a vagina e visualizar o colo do útero. Uma solução de vinagre será aplicada no colo do útero para ajudar a mostrar áreas anormais. O médico então coloca o colposcópio (aparelho que possui uma luz brilhante e uma lente de aumento) próximo à vagina, permitindo o médico observar atentamente o colo do útero. A colposcopia geralmente inclui uma biópsia quando necessário. A biópsia é um procedimento no qual uma amostra de tecido é retirada do colo do útero para que um patologista possa visualizá-la ao microscópio para verificar se há sinais de câncer. Os seguintes tipos de biópsias são usados para verificar se há CCU: biópsia por punção, curetagem endocervical, procedimento de excisão eletrocirúrgica em alça e biópsia em cone.(11)

1.3 Tratamento

O tratamento do CCU é baseado em vários fatores, incluindo o tipo histológico e o estágio do câncer, bem como os possíveis efeitos colaterais do tratamento. .(12–14)

Nos estágios iniciais e na doença localmente avançada, as opções de tratamento podem incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou a combinação de quimioterapia e radioterapia (quimiorradioterapia) e, mais recentemente a imunoterapia (pembrolizumabe) associada à quimiorradioterapia. A combinação de pembrolizumabe com a quimiorradioterapia foi aprovada pela ANVISA no Brasil em 2024 para pacientes com doença localmente avançada, o esquema de tratamento nesse cenário se baseia no KEYNOTE A-18 no qual o desenho do estudo preconiza a associação de pembrolizumabe à quimiorradioterapia, seguida de monoterapia com pembrolizumabe. Embora a população com doença localmente avançada não tenha sido incluída no PICO para este parecer técnico científico, ressalta-se que o KEYNOTE-A18 demonstrou ganho significativo em sobrevida global em um cenário potencialmente curativo. da doença.(15) Até essa recente aprovação regulatória, o tratamento da doença localmente avançada era baseado exclusivamente em quimiorradioterapia. Ainda assim, aproximadamente metade das pacientes com esse perfil apresenta recorrência da doença em até dois anos.(16) Desta forma, sugere-se que futuramente em análises de monitoramento de horizonte tecnológico e/ou de atualização de diretrizes terapêuticas, sejam consideradas também alternativas terapêuticas como a supramencionadas, principalmente devido ao seu potencial curativo.

Quando o CCU passa a ser persistente, recorrente ou metastático as opções de tratamento, até bem recentemente, eram paliativas com respostas de curta duração às duplas de quimioterapia

à base de platina, seguidas por rápida deterioração da qualidade de vida, com sobrevida mediana variando de 7 a 12 meses na grande maioria dos casos provocando mortes precoces, em paciente com menos de 50 anos de idade (mediana de 46,5 anos).(17) O estudo randomizado de fase III GOG 240, publicado em 2017 demonstrou que, para esta população, a adição de bevacizumabe (15 mg/m² a cada 3 semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável) à quimioterapia combinada (cisplatina 50 mg/m² mais paclitaxel 135–175 mg/m²) foi associada a uma melhora de 3,7 meses na sobrevida global mediana, também em pacientes jovens (mediana de 48,9 anos). Todavia, a adição de bevacizumabe está associada a um aumento do risco de hipertensão arterial, eventos tromboembólicos, fístulas e perfurações gastrointestinais, conforme também demonstrado no mesmo estudo.(17–19) A possível incorporação de bevacizumabe neste cenário de doença foi avaliada pelo Comitê de Medicamentos da Conitec em 2016, sendo a recomendação final de não incorporação da tecnologia, considerando a fragilidade dos dados apresentados à época da análise. (20) Ressaltou-se na mesma avaliação a recomendação de outras agências de ATS no mundo, sendo observada a obrigatoriedade de avaliação do bem-estar geral da mulher para a utilização de bevacizumabe um fator apontado pela agência do Canadá (CDA).(21)

Considerando a cronologia das publicações dentro do cenário do tratamento do CCU, para a doença persistente, recorrente ou metastática, até a demonstração do benefício da imunoterapia neste cenário de doença, a terapia padrão de tratamento era a quimioterapia à base de platina, com um esquema preferido composto por um agente à base de platina e paclitaxel, mais bevacizumabe, com base em um balanço entre segurança e eficácia. (18,19)

Atualmente, nas diretrizes de tratamento elaboradas pela Sociedade Brasileira de Oncologia, o pembrolizumabe associado à cisplatina (ou carboplatina) mais paclitaxel, associado ou não ao bevacizumabe figura como terapia preferencial, de nível de evidência forte, para o tratamento em primeira linha de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático não passível de terapia curativa e cujo tumor expressa PD-L1 (PPC ≥ 1). (22)

1.4 Necessidades Médicas não atendidas

Diante dos números alarmantes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs, durante a Assembleia Mundial da Saúde em 2020, uma estratégia global para eliminar o CCU como um problema de saúde pública. Essa eliminação será considerada atingida quando a taxa de

incidência for inferior a 4 casos por 100.000 mulheres-ano, desde que algumas metas sejam alcançadas até 2030.(5)

A estratégia baseia-se na abordagem de tripla intervenção, conhecida como metas 90-70-90:

- **90%** das meninas totalmente vacinadas contra o HPV até os 15 anos de idade;
- **70%** das mulheres rastreadas com teste de alto desempenho aos 35 anos e novamente aos 45 anos;
- **90%** das mulheres identificadas com CCU recebam tratamento (incluindo 90% das mulheres com lesões precursoras tratadas e 90% das mulheres com câncer invasivo acompanhadas).

Se essas metas forem alcançadas até 2030 em países de baixa e média renda, estima-se que a taxa de incidência do câncer do colo do útero cairá **42% até 2045** e **97% até 2120**, evitando mais de **74 milhões de novos casos**. Além disso, o número cumulativo de mortes evitadas será de **300 mil até 2030**, mais de **14 milhões até 2070** e mais de **62 milhões até 2120**. (5)

Fazendo uma análise com relação às 3 metas da abordagem de tripla intervenção proposta pela OMS para o cenário Brasileiro, observa-se que:

- No que tange a **prevenção** avanços significativos vêm sendo empregados desde 2013 quando o Comitê de Medicamentos da Conitec avaliou a incorporação de duas vacinas para a prevenção de infecções pelo HPV, sendo a vacina quadrivalente recomendada para incorporação pelo SUS num cenário de parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) e em observância com as normas definidas pelo Programa Nacional de Imunização.(23)
- Apesar dos esforços contínuos em melhorar o acesso e acompanhar os avanços tecnológicos ligados ao rastreamento e diagnóstico do CCU. no Brasil, grande parte das pacientes são diagnosticadas em estágio avançado, com um percentual de 36%-39% no estágio III e de 10,5% a 21% no estágio IV.(24) Nesses estágios, a doença apresenta importante impacto na capacidade física e funcional. De fato, a sobrevivência global (SG) em cinco anos para pacientes diagnosticadas com doença metastática é em torno de 15% a 19%.(19,25) No país, o CCU é o tipo de câncer que mais mata mulheres até os 36 anos de idade e o segundo que mais mata até os 60 anos(7,8). Esse conjunto de dados, reforça a necessidade de estratégias efetivas tanto em prevenção quanto em ampliação do acesso a tratamentos inovadores que possam reduzir esse impacto.

- No que tange ao **tratamento** atualmente O SUS disponibiliza esquemas de quimioterapia à base de platina, usualmente combinando paclitaxel com cisplatina ou carboplatina, como opção de primeira linha para o tratamento do CCU persistente, recorrente ou metastático. Embora seja uma opção de tratamento, como mencionado na seção anterior, esse esquema apresenta ganho limitado de sobrevida. (19,25) Os regimes com base em platina foram desenvolvidos há mais de duas décadas, e representaram um avanço importante em seu tempo, mas não contemplam os benefícios proporcionados pelas terapias imunológicas modernas. Nos últimos anos, observou-se uma mudança de paradigma no manejo da doença, impulsionada pela ampliação do acesso a testes de biomarcadores tumorais, possibilitando estratégias terapêuticas mais individualizadas, especialmente pela introdução dos imunobiológicos direcionados ao eixo PD-1/PD-L1 representa uma inovação relevante no tratamento do CCU persistente, recorrente ou metastático. Essa estratégia reflete o avanço da oncologia de uma abordagem exclusivamente citotóxica para terapias mais específicas, capazes de mobilizar o sistema imunológico, impedindo o mecanismo de evasão imunológica executado pela célula neoplásica e oferecer ganhos clínicos importantes.(26–28) Diferentemente da quimioterapia citotóxica, que destrói células indiscriminadamente, a imunoterapia restaura a capacidade natural do organismo de reconhecer e combater as células neoplásicas. Esse mecanismo inaugura uma nova lógica de tratamento, orientada pela biologia tumoral e pela interação com o sistema imune, representando um avanço na oncologia.(29,30)

Considerando essa estratégia de tripla intervenção proposta pela OMS, a da alta carga da doença no país e o compromisso internacional de eliminação do CCU como um problema de saúde pública, incorporar terapias que ampliem sobrevida e preservem qualidade de vida é medida convergente com estratégias de controle do câncer. A adoção do pembrolizumabe no SUS, se insere não apenas no contexto de atualização terapêutica, mas também como parte de uma resposta estratégica nacional para reduzir a mortalidade e melhorar a sobrevida de mulheres acometidas por essa neoplasia, além de se alinhar às metas globais propostas pela OMS.(6,31)

Nesse contexto, a indicação proposta para pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel mais cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe se apresenta como uma alternativa terapêutica relevante para as pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 ($PPC \geq 1$) em 1ª linha de tratamento a ser incorporado no âmbito da saúde pública.

2. Ficha técnica da tecnologia

2.1 Características gerais

Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) que se liga a PD-1 e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T e que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunes estar envolvido na ação destas células de defesa. Pembrolizumabe potencializa as respostas das células T através do bloqueio da ligação de PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressas em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral, como um mecanismo de evasão do tumor à resposta imunológica.(32)

Atualmente, pembrolizumabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), incluindo indicação de tratamento de pacientes com câncer cervical, também conhecido como CCU e que expressam PD-L1 ≥ 1 .(33) Mais informações são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Ficha técnica de pembrolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Nome comercial	Keytruda®
Apresentação	Solução injetável contendo 25 mg/mL, frasco-ampola com 4 mL de solução
Detentor do registro e Fabricante	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Melanoma em adultos e crianças, em estágio avançado Câncer de pulmão de células não pequenas em adultos Carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas em adultos Carcinoma urotelial em adultos, que inclui o câncer de bexiga Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica em adultos Câncer esofágico em adultos Linfoma de Hodgkin clássico em adultos e crianças com idade ≥ 3 anos Linfoma de grandes células B primário do mediastino em adultos e crianças Carcinoma de células renais em adultos

Indicação proposta	<p>Câncer em adultos que é demonstrado por um teste laboratorial como sendo de instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou de deficiência nas enzimas de reparo (dMMR) no cólon ou no reto (chamado câncer colorretal), útero (chamado câncer endometrial), estômago (chamado câncer gástrico), intestino delgado (chamado câncer de intestino delgado) ou ducto biliar ou vesícula biliar (chamado câncer do trato biliar)</p> <p>Câncer endometrial em mulheres adultas</p> <p>Câncer de mama triplo-negativo em adultas</p> <p>Câncer cervical e também conhecido como CCU, em mulheres adultas</p> <p>Carcinoma cutâneo de células escamosas</p> <p>Tratamento do CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC \geq 1) em 1ª linha de tratamento</p>
Posologia e Forma de Administração	<p>Pembrolizumabe, 200 mg a cada três semanas ou 400 mg a cada seis semanas em combinação com paclitaxel, 175 mg/m² de ASC mais cisplatina, 50 mg/m² ou carboplatina, 5 AUC por mililitro por minuto a cada três semanas. As pacientes podem receber bevacizumabe, 15 mg/Kg a cada três semanas. Pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa, durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia.</p>
Patente	<p>Pembrolizumabe está sob domínio de patente até junho de 2028 (34) – BR1220170250620 – depósito em 13/06/2008.</p>

Fonte: ANVISA, 2025. (26) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CCU: câncer de colo do útero; ASC: área de superfície corporal; PD-L1: receptor de morte celular programada-1; PPC: pontuação positiva combinada.

Contraindicações e advertências: O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa(33):

CONTRAIINDICAÇÕES

- Gravidez
- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas
- Amamentando
- Hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um dos excipientes

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- **Reações adversas imunomediadas**

Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam pembrolizumabe. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de pembrolizumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações

adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de pembrolizumabe. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia e excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender pembrolizumabe e administrar corticosteroides. Ao haver melhora para Grau ≤ 1 , deve-se iniciar a redução do corticosteroide e continuar a diminuição ao longo de pelo menos um mês. De acordo com os dados limitados dos estudos clínicos, em pacientes cujas reações adversas imunorrelacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossupressores sistêmicos pode ser considerada.

Pembrolizumabe pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para \leq Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para \leq 10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em caso de reações adversas imunomediadas recorrentes, que não sejam controladas por uso de corticosteroides ou tratamento de suporte; em determinados casos de toxicidade grau 3 e na maioria dos casos de grau 4, excetuando-se endocrinopatias controladas por reposição hormonal. Para mais informações sobre o manejo recomendado para cada tipo de toxicidade, consultar a bula do profissional da saúde.

REAÇÕES ADVERSAS

- **Muito comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes)**

Redução do número de glóbulos vermelhos; redução da atividade da glândula tireoide; apetite reduzido; dor de cabeça; falta de ar; tosse; diarreia; dor de estômago; náusea; vômitos; constipação; coceira; erupção cutânea (vermelhidão na pele); dor nos músculos e ossos; dor nas articulações; sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza incomum; inchaço; febre.

- **Comuns (podem afetar entre 1% e 10% pacientes)**

Infecção no pulmão; redução do número de plaquetas (hematomas ou hemorragias ocorrendo mais facilmente); redução do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos); reação relacionada à infusão do medicamento; atividade excessiva da glândula tireoide; fogacho; redução do sódio, potássio ou cálcio no sangue; problemas para dormir; tontura; inflamação dos nervos causando dormência; fraqueza; formigamento ou sensação de queimação nos braços e pernas; falta de energia; alterações no paladar; olhos secos; ritmo anormal do coração; pressão alta; inflamação

dos pulmões; inflamação dos intestinos; boca seca; inflamação do fígado; erupção vermelha elevada, às vezes com bolhas; perda de cor em partes da pele; inflamação da pele; pele seca com coceira; perda de cabelo; problema de pele tipo acne; dor ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou pernas; dor nas articulações com inchaço; calafrios; doença tipo gripe; aumento dos níveis de enzimas do fígado no sangue; aumento de cálcio no sangue; teste de função renal anormal.

- **Incomuns (podem afetar entre 1% e 0,1% dos pacientes)**

Redução do número de glóbulos brancos (leucócitos e eosinófilos); resposta inflamatória contra plaquetas; uma desordem imunológica que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou linfonodos (sarcoidose); diminuição da secreção de hormônios produzidos pelas glândulas supra-renais; inflamação da glândula pituitária situada na base do cérebro; inflamação da tireoide; diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética; uma condição na qual os músculos se tornam fracos e cansam facilmente; convulsão; inflamação nos olhos; dor, irritação, coceira ou vermelhidão nos olhos; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas; inflamação do músculo do coração, que pode apresentar falta de ar, batimentos cardíacos irregulares; sensação de cansaço ou dores no peito; inflamação da cobertura do coração e acúmulo de fluido ao redor do coração; inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; ferida que se desenvolve no interior do revestimento de seu estômago ou na parte superior do seu intestino delgado; crescimento de pele espessa, algumas vezes escamosa; alteração na coloração do cabelo; pequenas elevações, caroços ou feridas na pele; inflamação da bainha que circunda os tendões; inflamação dos rins; aumento do nível de amilase, uma enzima que quebra o amido.

- **Raros (podem afetar entre 0,01 e 0,1% dos pacientes)**

Resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; sensação de fraqueza, tontura, com falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia pura dos glóbulos vermelhos); uma condição chamada de linfocitose hemofagocítica, na qual o sistema imune produz em excesso células que combatem a infecção, chamada de histiocitos e linfócitos, e que pode causar vários sintomas; diminuição da função da glândula paratireoide, que pode incluir câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza; uma inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades; inflamação do cérebro, que pode se apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite); dor, dormência, formigamento, ou fraqueza nos braços ou pernas, problema na bexiga ou intestino incluindo a necessidade de urinar com mais frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e constipação (mielite); inflamação da membrana ao redor da medula espinhal e do

cérebro, que pode apresentar rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náusea ou vômito (meningite); inchaço do nervo óptico, o qual transmite a visão do olho para o cérebro, que pode resultar em perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor ao movimentar o olho, e/ou perda de cor na visão (neurite óptica); inflamação dos vasos sanguíneos; perfuração no intestino delgado; inflamação dos ductos biliares; inchaços vermelhos e macios sob a pele; coceira, bolhas na pele, descamação ou feridas e/ou úlceras na boca ou na mucosa do nariz, garganta ou na área genital (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica); doença em que o sistema imunológico ataca as glândulas que produzem líquidos para o corpo, como lágrimas e saliva (síndrome de Sjogren); inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dor ao urinar, urgência para urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen.

2.2 Preço da tecnologia

Para o preço de referência do pembrolizumabe, foi considerado o valor ofertado publicamente pela MSD Brasil, de R\$ 7560,00 por frasco-ampola. O custo do pembrolizumabe foi contabilizado por até 24 meses de tratamento, conforme aprovado em bula no Brasil.

3. Evidências científicas

3.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC \geq 1) ¹ em 1ª linha de tratamento.
I - Intervenção	Pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe.
C - Comparação	Quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe.
O - Desfechos	Primário: SG e SLP. Secundários: taxa de resposta objetiva, duração da resposta, EAs gerais, EAs graves e QVRS.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. CCU: câncer de colo do útero; PPC: pontuação positiva combinada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão, EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

¹ Indica que o tumor apresenta expressão de PD-L1 medida pelo método PPC \geq 1%.

Pergunta: Em pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC \geq 1) em 1ª linha de tratamento, pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel mais cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe é seguro e eficaz quando comparado com quimioterapia à base de platina (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe?

3.1.1 Intervenção

Pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe.

3.1.2 População

Pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC \geq 1) em 1ª linha de tratamento.

3.1.3 Comparação

Quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe.

3.1.4 Desfechos

Foram avaliados desfechos relativos à eficácia clínica e eficácia humanística, além de evidências sobre eventos adversos, taxa de resposta e qualidade de vida, como desfecho secundário, por potencial utilidade para o desenvolvimento de avaliações econômicas, e tendo em vista por tratar-se de um desfecho intermediário robusto para avaliar o desempenho (taxa de resposta) do novo tratamento. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários:

- **SG:** definido como quanto tempo os pacientes diagnosticados com câncer vivem desde a data do diagnóstico ou início do tratamento. Em um ensaio clínico, medir a SG é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona.(35)
- **Sobrevida livre de progressão (SLP):** definido como o período durante e após o tratamento do câncer, em que um paciente vive com a doença, mas ela não piora. Em um ensaio clínico, medir a SLP é uma maneira de ver como um novo tratamento funciona.(36)

Secundários

- **EAs graves:** um problema médico inesperado que ocorre durante o tratamento com o medicamento, podendo ser qualquer EA que resulte em morte, internação hospitalar inicial ou prolongada, uma experiência com risco de vida (ou seja, risco imediato de morte); deficiência/incapacidade persistente ou significativa; evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outro motivo.(37)
- **Taxa de resposta objetiva:** Muitos estudos usam os *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) para analisar como o tratamento funciona (resposta). De acordo com os critérios RECIST, a área do câncer é medida antes e depois do tratamento, para ver o quanto o tamanho do câncer mudou. As respostas podem ser classificadas como (38):
 - **Resposta completa:** Não há sinais de câncer nos exames realizados;
 - **Resposta parcial:** O câncer reduziu em tamanho em pelo menos um terço (30%) e não há sinais de que o câncer tenha crescido em qualquer outro lugar do corpo;
 - **Doença estável:** O câncer permaneceu do mesmo tamanho, não melhorou nem piorou;
 - **Progressão da doença:** O câncer cresceu em pelo menos um quinto (20%) ou há novas áreas de câncer;
 - **Taxa de resposta geral:** O número total de pessoas cujo câncer desapareceu (uma resposta completa) ou diminuiu (uma resposta parcial).

- EAs gerais: qualquer ocorrência médica, previsto em bula ou não, que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após a primeira utilização da medicação do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com o medicamento. (37)
- Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS): Muitos ensaios clínicos avaliam os efeitos do câncer e seu tratamento na qualidade de vida. Esses estudos medem aspectos da sensação de bem-estar de um indivíduo e da capacidade de realizar atividades da vida diária.(39)

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe no tratamento de pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em 1ª linha de tratamento. As buscas eletrônicas foram realizadas até agosto de 2025 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase (Anexo 3).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 3). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 4.

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS
PUBMED	("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Cervical Cancers")	(("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475")	(((((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Câncer de Colo Uterino" OR "Câncer de Colo do Útero" OR "Câncer do Colo do Útero" OR "Neoplasias de Colo do Útero")	("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "Keytruda")	--

OR "Neoplasias do Colo
Uterino")

BIBLIOTECA COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervical Cancers" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cancer of Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervix"</p> <p>#3 #1 OR #2</p>	<p>#4 "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"</p>	--
EMBASE	<p>('uterine cervix cancer'/exp OR 'ca cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cancer of the cervix uteri' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer, uterine cervix' OR 'carcinogenesis of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'cervical cancerogenesis' OR 'cervical carcinogenesis' OR 'cervical malignancies' OR 'cervical malignancy' OR 'cervix ca' OR 'cervix cancer' OR 'cervix cancer, recurrent' OR 'cervix cancer, uterine' OR 'cervix cancerogenesis' OR 'cervix carcinogenesis' OR 'cervix malignancies' OR 'cervix malignancy' OR 'cervix malignancy, recurrent' OR 'cervix uteri cancer' OR 'cervix uterus cancer' OR 'malignancies of the cervix' OR 'malignancy of the cervix' OR 'neoplasma cervicis recurrens' OR 'neoplasma cervicis uteri recurrens' OR 'recurrent cancer of the cervix' OR 'recurrent cervix cancer' OR 'recurrent cervix malignancy' OR 'uterine cervical cancer')</p>	<p>('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'pembrolizumab' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane')</p>	<p>('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')</p>

OR 'uterine cervix cancer' OR
'uterine cervix cancer,
recurrent' OR 'uterine cervix
malignancy, recurrent' OR
'uterine neck cancer' OR
'uterus cervix cancer')

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

- **BUSCA SENSIBILIZADA - ECR + revisão sistemática**

((("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Cervical Cancers")) AND (("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 127 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

((("Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Câncer de Colo Uterino" OR "Câncer de Colo do Útero" OR "Câncer do Colo do Útero" OR "Neoplasias de Colo do Útero" OR "Neoplasias do Colo Uterino")) AND (("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "Keytruda"))

Resultados: 2 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees

#2 "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervical Cancers" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cancer of Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervix"

#3 #1 OR #2

#4 "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"

#5 #3 AND #4

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

EMBASE

- **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + revisão sistemática**

('uterine cervix cancer'/exp OR 'ca cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cancer of the cervix uteri' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer, uterine cervix' OR 'carcinogenesis of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'cervical cancerogenesis' OR 'cervical carcinogenesis' OR 'cervical malignancies' OR 'cervical malignancy' OR 'cervix ca' OR 'cervix cancer' OR 'cervix cancer, recurrent' OR 'cervix cancer, uterine' OR 'cervix cancerogenesis' OR 'cervix carcinogenesis' OR 'cervix malignancies' OR 'cervix malignancy' OR 'cervix malignancy, recurrent' OR 'cervix uteri cancer' OR 'cervix uterus cancer' OR 'malignancies of the cervix' OR 'malignancy of the cervix' OR 'neoplasma cervicis recurrens' OR 'neoplasma cervicis uteri recurrens' OR 'recurrent cancer of the cervix' OR 'recurrent cervix cancer' OR 'recurrent cervix malignancy' OR 'uterine cervical cancer' OR 'uterine cervix cancer' OR 'uterine cervix cancer, recurrent' OR 'uterine cervix malignancy, recurrent' OR 'uterine neck cancer' OR 'uterus cervix cancer') AND ('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'pembrolizumab' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 272 títulos.

Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em 1ª linha de tratamento em uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe;
- Em comparação direta ou indireta com quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, resumo de congresso, pré-prints, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e revisão sistemática desatualizada. Além disso, não foi feita restrição por fase do ECR, número de pacientes ou tempo de acompanhamento.

3.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 7. Resumo dos artigos incluídos – parte I. e Tabela 8. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

A seleção e a extração foram realizadas nos programas JabRef® e Microsoft® Excel®.

3.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (40), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 5).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

Tabela 5. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (41)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (42)

Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (43) <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) (44)</i>
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies (45)</i> <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) (44)</i>
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies (46)</i> <i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions (ROBINS-I) (44)</i>

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

3.4.2 Qualidade da evidência

Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (40), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

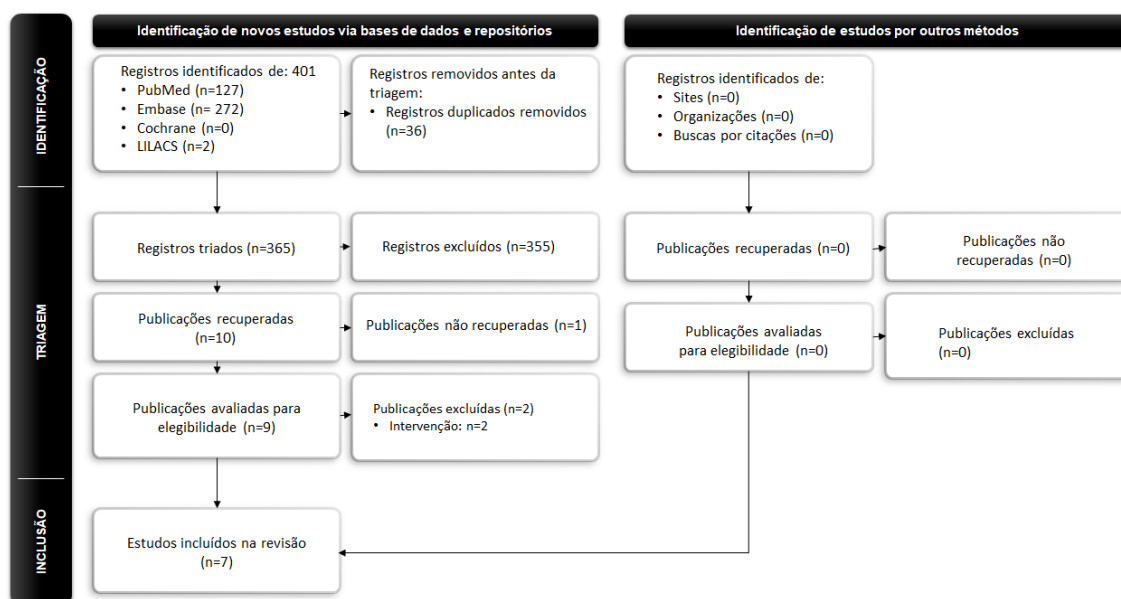
3.5 Resultados da busca realizada (segurança e eficácia)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 401 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram nove citações para leitura na íntegra. Dessas, sete citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 2; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 7 e Tabela 8.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 2. Fluxograma de seleção de estudos de segurança e eficácia .



Fonte: elaboração própria. LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 6. Estudos incluídos para análise.

	Autores	Publicação	Ano	Referência
1.	Colombo et al.	<i>New England Journal of Medicine</i>	2021	(18)
2.	Nishio et al.	<i>Cancer Science</i>	2022	(47)
3.	Monk et al.	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2023	(48)
4.	Monk et al.	<i>The Lancet Oncology</i>	2023	(49)
5.	Tewari et al.	<i>JAMA Oncology</i>	2024	(50)
6.	Lorusso et al.	<i>Annals of Oncology</i>	2025	(51)
7.	Kim et al.	<i>Journal of Gynecologic Oncology</i>	2025	(52)

Fonte: elaboração própria.

3.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Foram incluídas sete publicações, correspondentes a uma análise inicial do ECR (KEYNOTE-826) e seis artigos derivados: um com os resultados finais, um que avaliou a QVRS e quatro análises de subgrupo. O estudo KEYNOTE-826 foi um ECR de fase III duplo-cego que teve como objetivo avaliar se a adição de pembrolizumabe à quimioterapia à base de platina com ou sem

bevacizumabe melhoraria a eficácia em comparação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe como tratamento de primeira linha para CCU persistente, recorrente ou metastático. Os desfechos avaliados foram a SG, SLP, taxa de resposta, duração da resposta, QVRS e segurança.(18,47–52)

É importante destacar que o estudo KEYNOTE-826 avaliou a população *all comers* e os subgrupos PD-L1 $PPC \geq 1$ e $PPC \geq 10$. Para fins dessa revisão, apenas dados dos subgrupos com $PPC \geq 1$ ou $PPC \geq 10$ serão descritos, exceto quando não houver disponibilidade desses dados. Nesses casos, serão descritos os resultados da população total (*all comers*).

Tabela 7. Resumo dos artigos incluídos – parte I.

Autor, data	Colombo, 2021 (18)	Monk, 2023 (48)	Monk, 2023 (49)	
Locais de condução do estudo	151 centros em 19 países	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021(18)	
Fontes de financiamento	<i>Merck Sharp and Dohme</i>	<i>Merck Sharp and Dohme</i>	<i>Merck Sharp and Dohme</i>	
Desenho	ECR de fase III – estudo KEYNOTE-826	Análise final do ECR KEYNOTE-826 (18)	Análise de QVRS do ECR KEYNOTE-826 (18)	
População	Pacientes ≥ 18 anos com CCU persistente, recorrente ou metastático que não haviam recebido quimioterapia sistêmica e não eram elegíveis para tratamento curativo	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	
Intervenção e comparadores	Pembrolizumabe + quimioterapia baseada em platina com ou se bevacizumabe (n= 308) Placebo + quimioterapia baseada em platina com ou sem bevacizumabe (n= 309)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	
Desfechos principais				
SG	<u>Pacientes vivos em 24 meses - % (IC 95%)</u> <u>PD-L1 PPC ≥1</u> • Pembrolizumabe: 53,0 (46,0 a 59,4) • Placebo: 41,7 (34,9 a 48,2) • HR para morte (IC 95%): 0,64 (0,50 - 0,81); p-valor < 0,001	<u>SG, mediana – meses (IC 95%)</u> -- <u>PD-L1 PPC ≥1</u> • Pembrolizumabe: 28,6 (22,1 a 38,0) • Placebo: 16,5 (14,5 a 20,0) • HR (IC 95%): 0,60 (0,49 a 0,74) <u>PD-L1 PPC ≥10</u> • Pembrolizumabe: 29,6 (20,6 a NA) • Placebo: 17,4 (14,0 a 24,7)		

Autor, data	Colombo, 2021 (18)	Monk, 2023 (48)	Monk, 2023 (49)
	<p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 54,4 (45,5 a 62,4) • Placebo: 44,6 (36,3 a 52,5) • HR para morte (IC 95%): 0,61 (0,44 a 0,84); p-valor = 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> • HR (IC 95%): 0,58 (0,44 a 0,78) 	
SLP	<p><u>SLP, mediana - meses (IC 95%)</u></p>	<p><u>SLP, mediana - meses (IC 95%)</u> --</p>	
	<p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 10,4 (9,7 a 12,3) • Placebo: 8,2 (6,3 a 8,5) • HR para progressão da doença ou morte (IC 95%): 0,62 (0,50 a 0,77); p-valor < 0,001 	<p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 10,5 (9,7 a 12,3) • Placebo: 8,2 (6,3 a 8,5) • HR (IC 95%): 0,58 (0,47 a 0,71) 	
	<p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 10,4 (8,9 a 15,1) • Placebo: 8,1 (6,2 a 8,8) • HR para progressão da doença ou morte (IC 95%): 0,58 (0,44 a 0,77); p-valor < 0,001 	<p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 10,4 (8,9 a 15,1) • Placebo: 8,1 (6,2 a 8,8) • HR (IC 95%): 0,52 (0,40 a 0,68) 	
	<p><u>Taxa de SLP em 12 meses - % (IC 95%)</u></p> <p><u>PD-L1 CPS ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 273): 45,5 (39,2 a 51,5) • Placebo (n= 275): 34,1 (28,3 a 40,0) • Diferença: 11,4 (2,9 a 19,9) <p><u>PD-L1 CPS ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 158): 44,6 (36,3 a 52,5) 	<p><u>Taxa de SLP em 12 meses - %</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 45,6 • Placebo: 33,7 <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 44,7 • Placebo: 33,5 	

Autor, data	Colombo, 2021 (18)	Monk, 2023 (48)	Monk, 2023 (49)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n= 159): 33,5 (25,9 a 41,2) • Diferença: 11,1 (-0,1 a 22,3) 			
Resposta objetiva	<p><u>Pacientes com resposta confirmada - %</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 68,1 • Placebo: 50,2 <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 69,6 • Placebo: 49,1 <p><u>Pacientes com resposta completa - %</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 22,7 • Placebo: 13,1 <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 22,2 • Placebo: 11,3 	<p><u>Pacientes com resposta confirmada - %</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 68,5 • Placebo: 50,9 <p><u>Pacientes com resposta confirmada - %</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 69,6 • Placebo: 50,3 	--	
	Duração da resposta	<p><u>Duração da resposta, mediana – meses</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 18,0 • Placebo: 10,4 <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 21,1 • Placebo: 9,4 	<p><u>Duração da resposta, mediana – meses (intervalo)</u></p> <p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 19,2 (1,31+/- 40,9+) • Placebo: 10,4 (1,5 +/- 40,7+) <p><u>PD-L1 PPC ≥10</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 28,3 (1,31 +/- 40,9+) • Placebo: 10,1 (2,1 +/- 38,3+) 	--
		QVRS ¹	<p><u>% de pacientes livres de deterioração do EQ-5D-5L VAS² em 12 meses - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 58,2 	--

Autor, data	Colombo, 2021 (18)	Monk, 2023 (48)	Monk, 2023 (49)
	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: 44,8 • HR: 0,75 (IC 95%: 0,58 a 0,97) <p><u>Pacientes com pontuações EQ-5D-5L VAS melhores ou estáveis - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 78,3 • Placebo: 71,7 		<ul style="list-style-type: none"> • Diferença (IC 95%): 1,3 pontos (-2,6 a 5,2); p-valor = 0,50 <p><u>EQ-5D-5L VAS², alteração média MQ (IC 95%)</u></p> <p><u>População geral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 0,3 pontos (-2,2 a 2,8) • Placebo: -1,5 pontos (-4,1 a 1,1) • Diferença (IC 95%): 1,8 pontos (-1,6 a 5,1); p-valor= 0,29 <p><u>EQ-5D-5L VAS, taxa de melhora ou estabilidade, %</u></p> <p><u>População geral</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 78 • Placebo: 72 • p-valor = 0,33

Segurança ¹	<p><u>Pacientes com qualquer EA - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 99,3 • Placebo (n= 309): 99,4 <p><u>Pacientes com qualquer EA grau três a cinco- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 81,8 • Placebo (n= 309): 75,1 <p><u>Pacientes com EA grave- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 49,8 • Placebo (n= 309): 42,4 <p><u>Pacientes com EA que levaram a morte- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 4,6 • Placebo (n= 309): 4,5 	<p><u>Pacientes com qualquer EA- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 99,3 • Placebo: 99,4 <p><u>Pacientes com qualquer EA grau três a cinco- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 82,4 • Placebo: 75,4 <p><u>Pacientes com EA que levaram a morte- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 5,2 • Placebo: 4,9 <p><u>EAs mais frequentes- %</u></p> <p>Anemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 61,2 • Placebo: 54,0 <p>Alopecia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 56,4 • Placebo: 57,9 <p>Náusea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 39,7 • Placebo: 43,7 	--
------------------------	--	---	----

Autor, data	Colombo, 2021 (18)	Monk, 2023 (48)	Monk, 2023 (49)
	EAs mais frequentes - %		
	Anemia		
	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 61,2 • Placebo (n= 309): 53,4 		
	Alopecia		
	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 56,4 • Placebo (n= 309): 57,9 		
	Náusea		
	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe (n= 307): 39,1 • Placebo (n= 309): 57,9 		

Fonte: elaboração própria. MQ: mínimos quadrados; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EA: evento adverso; CCU: câncer de colo do útero; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; PPC: pontuação positiva combinada; QLQ-C30: *Quality of Life Questionnaire Core 30*; GHS: *Global Health Status*; EQ-5D-5L: *EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels*; VAS: *Visual Analogue Scale*;

¹Os dados incluíram a população total do estudo.

²É uma escala vertical de zero a 100, sendo zero o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estado de saúde imaginável. O paciente marca um ponto que representa sua percepção global de saúde naquele momento. Uma mudança de sete a dez pontos no VAS pode ser considerada relevante.

³Composto por duas questões (29 e 30) que pedem ao paciente para avaliar: sua saúde geral e sua qualidade de vida geral. As respostas são dadas em uma escala de um a sete, que é transformada em uma escala padronizada de zero a 100, sendo zero o pior estado de saúde/qualidade de vida e 100 o melhor estado de saúde/qualidade de vida. Alterações de cerca de cinco a dez pontos podem ser consideradas relevantes.

Tabela 8. Resumo dos artigos incluídos – parte II.

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
Locais de condução do estudo	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021(41)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)
Fontes de financiamento	Não informado	<i>Merck Sharp & Dohme</i>	<i>Merck Sharp & Dohme</i>	<i>Merck Sharp & Dohme</i>
Desenho	Análise de subgrupos do ECR KEYNOTE-826 (41)	Análise de subgrupo pelo uso de bevacizumabe	Análise de subgrupo de pacientes	Análise de subgrupo de pacientes

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
		considerando a análise final do ECR Keynote-826 (18)	japonesas do ECR KEYNOTE-826 (18)	asiáticas do ECR KEYNOTE-826 (18)
População	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021(41)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)
Intervenção e comparadores	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021(41)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)	Idem a Colombo <i>et al.</i> , 2021 (18)
Desfechos principais				
SG	<p><u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus placebo (IC 95%)</u></p> <p>Com bevacizumabe</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,62 (0,45 a 0,87) <p>Sem bevacizumabe</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,67 (0,47 a 0,96) <p><u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</u></p> <p>Carboplatina</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,65 (0,50 a 0,85) <p>Cisplatina</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,53 (0,27 a 1,04) <p><u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</u></p> <p>QRT prévia exclusiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,56 (0,39 a 0,81) <p>QRT prévia não exclusiva</p>	<p><u>PD-L1 PPC ≥1 com bevacizumabe</u></p> <p><u>SG, mediana - meses (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 43,9 (28,6 a não alcançada) • Placebo: 23,0 (16,4 a 0,73) • HR (IC 95%): 0,60 (0,45 a 0,79) <p><u>Taxa de SG 24 meses - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 62,3 • Placebo: 48,0 <p><u>PD-L1 PPC ≥1 sem bevacizumabe</u></p> <p><u>SG, mediana - meses (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 17,5 (14,9 a 22,3) • Placebo: 11,9 (9,7 a 14,8) • HR (IC 95%): 0,61 (0,44 a 0,85) <p><u>Taxa de SG 24 meses - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 37,8 • Placebo: 25,3 	<p><u>PD-L1 PPC ≥1</u></p> <p><u>SG, meses - mediana (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: não alcançada (não alcançada) • Placebo: 25,0 (15,7 a não alcançada) • HR (IC 95%): 0,38 (0,14 a 1,01) <p><u>SG em 24 meses - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 75 • Placebo: 56 	<p><u>PD-L1 PPC ≥ 1</u></p> <p><u>SG, meses – mediana (IC 95%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: não alcançada (29,6 a não alcançada) • Placebo: 17,4 (15,3 a 37,9) • HR (IC 95%): 0,43 (0,22 a 0,86)

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
-------------	-------------------	--------------------	-------------------	----------------

• HR: 0,72 (0,52 a 1,00)

PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)

Escamoso

• HR: 0,60 (0,46 a 0,79)

Não escamoso

• HR: 0,70 (0,41 a 1,20)

SLP	<u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</u>	<u>PD-L1 PPC ≥1 com bevacizumabe</u> <u>SLP, mediana - meses (IC 95%)</u>	<u>PD-L1 PPC ≥1</u> <u>SLP, meses - mediana (IC 95%)</u>	<u>PD-L1 PPC ≥ 1</u> <u>SLP, meses - mediana (IC 95%)</u>
Com bevacizumabe	• HR: 0,61 (0,46 a 0,80)	• Pembrolizumabe: 15,3 (10,5 a 29,1)	• Pembrolizumabe: NA (12,2 a NA)	• Pembrolizumabe: 29,3 (12,0 a não alcançada)
Sem bevacizumabe	• HR: 0,66 (0,47 a 0,92)	• Placebo: 10,3 (8,4 a 12,3)	• Placebo: 11,9 (6,4 a 14,5)	• Placebo: 10,9 (6,4 a 12,6)
		• HR: 0,56 (0,43 a 0,73)	• HR (IC 95%): 0,36 (0,16 a 0,77)	• HR (IC 95%): 0,36 (0,19 a 0,68)
		<u>Taxa de SLP 24 meses - %</u>	<u>PD-L1 PPC ≥10</u> <u>SLP, meses - mediana (IC 95%)</u>	
	<u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</u>	• Pembrolizumabe: 43,2	• HR (IC 95%): 0,36 (0,12 a 1,07)	
		• Placebo: 25,5		
	Carboplatina	<u>PD-L1 PPC ≥1 sem bevacizumabe</u> <u>SLP, mediana - meses (IC 95%)</u>		
	• HR: 0,68 (0,53 a 0,85)	• Pembrolizumabe: 7,0 (6,2 a 9,1)		
	Cisplatina	• Placebo: 6,0 (4,3 a 6,3)		
	• HR: 0,39 (0,22 a 0,68)	• HR: 0,61 (0,44 a 0,85)		
	<u>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</u>	<u>Taxa de SLP 24 meses - %</u>		
	QRT prévia exclusiva	• Pembrolizumabe: 22,7		
	• HR: 0,55 (0,39 a 0,78)	• Placebo: 6,6		

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
	<p>QRT prévia não exclusiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,68 (0,52 a 0,90) <p>PD-L1 PPC ≥ 1 - Pembrolizumabe versus Placebo (IC 95%)</p> <p>Escamoso</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,61 (0,48 a 0,78) <p>Não escamoso</p> <ul style="list-style-type: none"> • HR: 0,59 (0,37 a 0,93) 			
Taxa de resposta	<p>PD-L1 PPC ≥ 1</p> <p>Taxa de resposta objetiva, variação - %</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 52,0 a 84,6 • Placebo: 33,7 a 60,3 	<p>PD-L1 PPC ≥1 com bevacizumabe</p> <p>Taxa de resposta objetiva - % (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 77,1 (70,2 a 83,1) • Placebo: 61,4 (53,7 a 68,7) <p>PD-L1 PPC ≥1 sem bevacizumabe</p> <p>Taxa de resposta objetiva - % (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 53,1 (42,7 a 63,2) • Placebo: 33,7 (24,7 a 43,6) 	-	<p>PD-L1 PPC ≥1</p> <p>Taxa de resposta objetiva - (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 80 (66 a 90) • Placebo: 68 (50 a 82) • Diferença (IC 95%): 16 (-3 a 36) <p>Pacientes com resposta completa - %</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 40 • Placebo: 24
Duração da resposta	--	<p>PD-L1 PPC ≥1 com bevacizumabe</p> <p>Duração de resposta, meses - mediana (intervalo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 27,5 (1,3+ a 40,9+) • Placebo: 12,6 (2,1+ a 40,7+) 	<p>PD-L1 PPC ≥1</p> <p>Duração de resposta, meses – mediana (intervalo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: não alcançada (4,0+ a 24,1+) • Placebo: 10,5 (4,2 a 21,7+) <p>PD-L1 PPC ≥10</p>	<p>PD-L1 PPC ≥1</p> <p>Duração de resposta, meses – mediana</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: não alcançada (4,0² a 40,9²) • Placebo: 10,5 (4,2 a 38,4²)

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
		<p><u>PD-L1 PPC ≥1 sem bevacizumabe</u></p> <p><u>Duração de resposta, meses - mediana (intervalo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 8,8 (1,9+ a 40,9+) • Placebo: 6,3 (1,5+ a 35,2+) 	<p><u>Duração de resposta, meses – mediana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: NA • Placebo: 9,4 	
<p>Segurança¹ --</p>		<p><u>Com bevacizumabe</u></p> <p><u>EAs relacionados ao tratamento - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 97,4 • Placebo: 98,4 <p><u>EAs grau três a cinco - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 74,0 • Placebo: 66,8 <p><u>EAs graves relacionados ao tratamento - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 16,3 • Placebo: 5,7 <p><u>Sem bevacizumabe</u></p> <p><u>EAs relacionados ao tratamento- %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 94,6 • Placebo: 94,8 <p><u>EAs grau três a cinco - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 60,4 • Placebo: 62,1 <p><u>EAs graves relacionados ao tratamento - %</u></p>	<p><u>EAs - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 100% • Placebo: 100% <p><u>EAs grau três a cinco - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 94 • Placebo: 100 <p><u>EAs graves - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 43 • Placebo: 46 <p><u>Descontinuação devido à toxicidade - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 31 • Placebo: 23 	<p><u>EAs - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 100% • Placebo: 100% <p><u>EAs grau três a cinco - %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumabe: 95 • Placebo: 95

Autor, data	Tewari, 2024 (50)	Lorusso, 2025 (51)	Nishio, 2022 (47)	Kim, 2025 (52)
-------------	-------------------	--------------------	-------------------	----------------

- Pembrolizumab
e: 9,9
- Placebo: 4,3

Fonte: elaboração própria. EA: evento adverso; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*; PPC: pontuação positiva combinada.

¹Os dados de segurança incluíram a população total do estudo.

²Nenhuma doença progressiva na última avaliação da doença.

ECR - KEYNOTE-826

Colombo, 2021 – análise primária

Colombo *et al.*, 2021 (18) conduziram um ECR de fase III duplo-cego e multicêntrico com o objetivo de avaliar se a adição de pembrolizumabe à quimioterapia à base de platina (paclitaxel mais cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe melhoraria a eficácia em comparação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe como tratamento de primeira linha para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático.

Foram incluídas pacientes com idade ≥ 18 anos que apresentavam adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso ou carcinoma espinocelular do colo do útero persistente, recorrente ou metastático que não haviam sido tratadas com quimioterapia sistêmica e não eram passíveis de tratamento curativo. A radioterapia anterior, incluindo quimiorradioterapia, era permitida se fosse concluída pelo menos duas semanas antes da randomização e todos os efeitos tóxicos associados tivessem sido resolvidos. Foi permitido um período de intervalo de uma semana para radioterapia paliativa em lesões não relacionadas ao sistema nervoso central. Pacientes com metástase do sistema nervoso central poderiam participar do estudo, desde que a metástase no cérebro fosse tratada previamente (exceto com quimioterapia) e que estivesse estável radiograficamente. As pacientes também deviam ter uma pontuação de *status* de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de zero ou um; doença mensurável de acordo com Critérios de Avaliação de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST), versão 1.1; e fornecer uma biópsia recém-obtida (preferencial) ou amostra de tecido tumoral de arquivo coletada de uma lesão não irradiada para determinação do status de PD-L1.

As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receberem placebo (quimioterapia com ou sem bevacizumabe) ou pembrolizumabe (200 mg ou placebo a cada três semanas por até 35 ciclos). Todas as pacientes receberam paclitaxel, 175 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) e a escolha do investigador de cisplatina, 50 mg/m² ou carboplatina, 5 mg por mililitro por minuto por área sob a curva (ASC) a cada três semanas. A pedido de uma autoridade reguladora global, a segunda emenda ao protocolo (aprovada em 25 de junho de 2019) limitou a quimioterapia a seis ciclos, embora as pacientes com benefício clínico contínuo que estavam recebendo quimioterapia sem efeitos colaterais inaceitáveis pudessem continuar além de seis ciclos após consulta com o patrocinador. As pacientes poderiam receber bevacizumabe na dose de 15 mg/kg a cada três semanas, de acordo com a prática local, a critério do investigador. Todas as terapias foram administradas por via intravenosa. A randomização foi realizada por meio de um sistema integrado de resposta de voz interativa e foi estratificada de

acordo com a doença metastática no diagnóstico (sim *versus* não), uso planejado de bevacizumabe (sim *versus* não) e pontuação positiva combinada de PD-L1 (PPC ≥ 1 *versus* PPC 1 a < 10 *versus* PPC ≥ 10).

Os desfechos primários avaliados foram a SG e a SLP, avaliadas de acordo com os critérios RECIST versão 1.1, pela revisão do investigador. Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de pacientes com resposta completa ou parcial confirmada, duração da resposta e a porcentagem de pacientes vivos sem progressão da doença em 12 meses, todos avaliados pelo RECIST versão 1.1, por revisão central independente e cega. Também foram avaliados os desfechos de segurança e QVRS pela ferramenta *EuroQol 5 Dimensions, 5 Levels (EQ-5D-5L) Visual Analogue Scale (VAS)*¹. A segurança também foi avaliada.

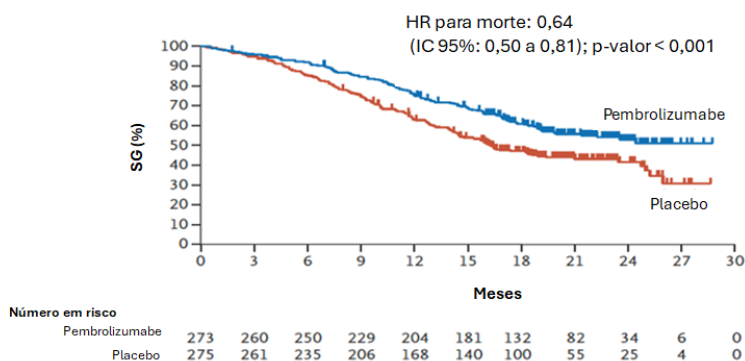
Foram incluídas no estudo 617 pacientes, sendo 308 no grupo de pembrolizumabe mais quimioterapia com ou sem bevacizumabe (grupo pembrolizumabe) e 309 no grupo placebo mais quimioterapia com ou sem bevacizumabe (grupo placebo). Do total de pacientes, 548 apresentaram tumores com pontuação PD-L1 PPC ≥ 1 (273 no grupo pembrolizumabe e 275 no grupo placebo) e 317 apresentaram tumores com pontuação PD-L1 PPC ≥ 10 (158 com pembrolizumabe e 159 com placebo). As características de *baseline* foram semelhantes entre os grupos, inclusive o percentual de uso de bevacizumabe (grupo pembrolizumabe: 63,6%; grupo placebo: 62,5%).

A SG foi significativamente maior no grupo pembrolizumabe comparado ao grupo placebo entre as pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 1 (estimativa de 24 meses de pacientes vivos: 53,0% [intervalo de confiança {IC} 95%: 46,0 a 59,4] *versus* 41,7% [IC 95%: 34,9 a 48,2]). Isso levou a um risco de óbito 36% menor no grupo pembrolizumabe frente ao comparador (*hazard ratio* [HR] para morte: 0,64 [IC 95%: 0,50 a 0,81]; p-valor $< 0,001$) (Figura 3). Entre pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 10 , o mesmo cenário foi observado, com estimativa de SG em 24 meses de 54,4% [IC 95%: 45,5 a 62,4] para o grupo pembrolizumabe *versus* 44,6% [IC 95%: 36,3 a 52,5]) para o grupo placebo. Nesse subgrupo, o risco de óbito foi 39% menor no grupo pembrolizumabe que no grupo placebo (HR: 0,61 [IC 95%: 0,44 a 0,84]; p-valor = 0,001) (Figura 4).

¹ EQ-5D-5L VAS: é a medida subjetiva e autoavaliada do estado de saúde do respondente, complementando os escores calculados a partir das cinco dimensões, sendo 0 = pior estado de saúde imaginável e 100 = melhor estado de saúde imaginável.

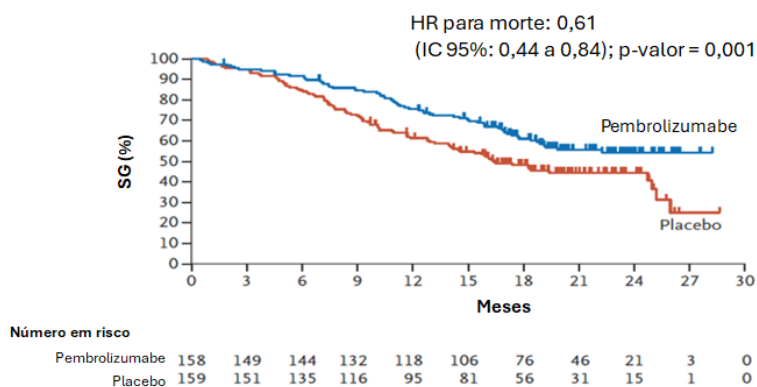
A mediana de SG não foi alcançada em nenhuma das populações selecionadas por PD-L1 para o pembrolizumabe. O HR para morte não foi superior a 1,00 em nenhum dos subgrupos especificados no protocolo, e os ICs 95% para todos os subgrupos se sobrepuseram aos da população geral, demonstrando que o efeito do tratamento não pode ser excluído em nenhum dos subgrupos predefinidos, favorecendo o grupo pembrolizumabe mais quimioterapia.

Figura 3. Estimativa de Kaplan-Meier da SG nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 1.



Fonte: Colombo, 2021 (18) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; PD-L1: *programmed death ligand 1*; PPC: pontuação positiva combinada

Figura 4. Estimativa de Kaplan-Meier da SG nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 10.

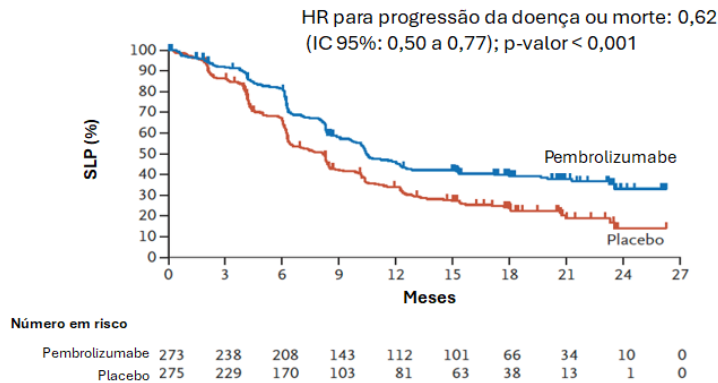


Fonte: Colombo, 2021 (18) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; PD-L1: *programmed death ligand 1*. PPC: pontuação positiva combinada.

A SLP foi significativamente maior no grupo pembrolizumabe comparado ao grupo placebo em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 (mediana: 10,4 meses [IC 95%: 9,7 a 12,3] *versus* 8,2 meses [IC 95%: 6,3 a 8,5]). O risco para progressão da doença ou morte foi 38% menor no grupo pembrolizumabe que no comparador (HR para progressão da doença ou morte:

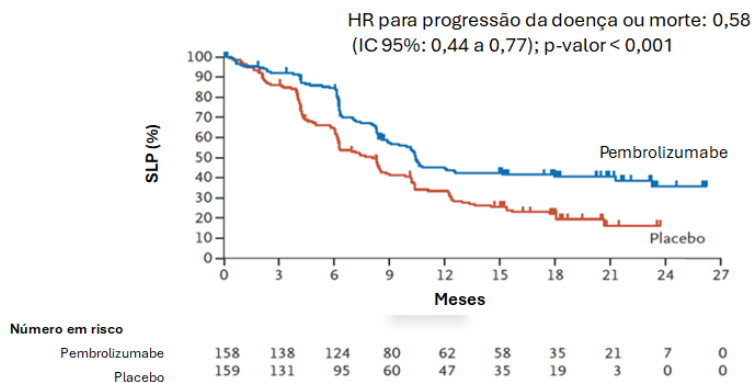
0,62 [IC 95%: 0,50 a 0,77]; p-valor < 0,001) (Figura 5). De forma similar, em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 o mesmo cenário foi observado, com mediana de SLP de 10,4 meses [IC 95%: 8,9 a 15,1] no grupo pembrolizumabe *versus* 8,1 meses [IC 95%: 6,2 a 8,8] no grupo placebo, com risco de progressão da doença ou óbito 42% menor no grupo intervenção que no comparador (HR: 0,58 [IC 95%: 0,44 a 0,77]; p-valor < 0,001) (Figura 6).

Figura 5. Estimativa de Kaplan-Meier da SLP nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 1 .



Fonte: Colombo, 2021 (18) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre da progressão; PD-L1: *programmed death ligand 1*. PPC: pontuação positiva combinada.

Figura 6. Estimativa de Kaplan-Meier da SLP nas pacientes com tumores PD-L1 PPC ≥ 10 .



Fonte: Colombo, 2021 (18) HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre da progressão; PD-L1: *programmed death ligand 1*. PPC: pontuação positiva combinada.

A porcentagem de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença aos 12 meses foi maior no grupo pembrolizumabe em todas as populações com PD-L1 positivo (Tabela 9). Os resultados para a análise de SLP avaliados por revisão cega e independente foram consistentes com aqueles baseados na revisão do investigador (Tabela 10). O HR para progressão da doença ou morte foi < 1 em todos os subgrupos analisados especificados no protocolo, e os ICs 95% para todos os subgrupos se sobrepuseram aos da população geral, demonstrando que o efeito do tratamento não pode ser excluído em nenhum dos subgrupos predefinidos, favorecendo o grupo pembrolizumabe.

Tabela 9. Porcentagem de pacientes vivos e sem progressão em 12 meses pelo RECIST versão 1.1 pela revisão do investigador.

População	Pembrolizumabe*	Placebo*
Pacientes com tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1	N = 273	N=275
SLP em 12 meses (IC 95%)†	45,5 (39,2 a 51,5)	34,1 (28,3 a 40,0)
% diferença (IC 95%)	11,4 (2,9 a 19,9)	
Pacientes com tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10	N=158	N=159
SLP em 12 meses (IC 95%)†	44,6 (36,3 a 52,5)	33,5 (25,9 a 41,2)
% diferença (IC 95%)	11,1 (-0,1 a 22,3)	

Fonte: Colombo, 2021 (18) IC: intervalo de confiança; N: número de pacientes, PD-L1: *programmed death ligand 1*, SLP: sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

* O regime atribuído em ambos os grupos também incluiu paclitaxel, cisplatina ou carboplatina a escolha do investigador e bevacizumabe a critério do investigador.

† Baseado no método Kaplan-Meier

Tabela 10. SLP pelo RECIST versão 1.1 por revisão central independente e cega.

População	Pembrolizumabe*	Placebo*
Pacientes com tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1	N = 273	N=275
Mediana (IC 95%), meses†	12,8 (10,4 a 20,6)	8,3 (7,7 a 9,2)
HR (IC 95%)	0,60 (0,48 a 0,75)	
Pacientes com tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10	N=158	N=159

Mediana (IC 95%), meses†	15,1 (8,9 a não alcançada)	8,3 (7,1 a 10,2)
HR (IC 95%)	0,55 (0,41 a 0,74)	

Fonte: Colombo, 2021 (18) IC: intervalo de confiança; N: número de pacientes, PD-L1: *programmed death ligand 1*, SLP: sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

* O regime atribuído em ambos os grupos também incluiu paclitaxel, cisplatina ou carboplatina a escolha do investigador e bevacizumabe a critério do investigador.

† Baseado no método Kaplan-Meier

A porcentagem de pacientes com resposta confirmada de acordo com a revisão do investigador foi maior no grupo pembrolizumabe do que no grupo placebo entre aqueles com tumores PD-L1 PPC ≥ 1 (68,1% *versus* 50,2%) e na população com tumores PD-L1 ≥ 10 (69,6% *versus* 49,1%). Mais respostas completas foram observadas no grupo pembrolizumabe comparado ao grupo placebo nas populações com tumores PD-L1 PPC ≥ 1 e PD-L1 PPC ≥ 10 (22,7% *versus* 13,1%, e 22,2% *versus* 11,3%, respectivamente). A duração da resposta foi maior no grupo pembrolizumabe comparado ao grupo placebo nas populações com PD-L1 PPC ≥ 1 e PD-L1 ≥ 10 (mediana: 18,0 *versus* 10,4 meses, e 21,1 *versus* 9,4 meses, respectivamente).

O tempo até deterioração na pontuação EQ-5D-5L VAS foi maior com pembrolizumabe em relação ao placebo (estimativa de 12 meses de pacientes sem deterioração: 58,2% *versus* 44,8%; HR: 0,75 [IC 95%: 0,58 a 0,97]). Durante 30 semanas de acompanhamento, mais pacientes que receberam pembrolizumabe apresentaram melhora ou estabilidade na pontuação EQ-5D-5L VAS em comparação às pacientes que receberam placebo (78,3% *versus* 71,7%).

Em relação ao desfecho de segurança, assim como a QVRS, apenas dados para a amostra total foram apresentados. Assim, os EAs de grau três a cinco ocorreram em 81,8% das 307 pacientes tratadas no grupo pembrolizumabe e em 75,1% das 309 pacientes tratadas no grupo placebo (Tabela 11). EAs graves ocorreram em 49,8% das pacientes do grupo pembrolizumabe e em 42,4% daquelas do grupo placebo; os únicos EAs graves que ocorreram em pelo menos 5% das pacientes foram neutropenia febril (6,8% e 4,2%, respectivamente) e infecção do trato urinário (5,2% e 5,8%, respectivamente). Os EAs levaram à descontinuação de qualquer agente do estudo em 37,5% e 26,5% das pacientes, respectivamente, e de todos os agentes do estudo em 5,9% e 4,9%, respectivamente. Os EAs levaram à morte 14 pacientes em cada grupo (4,6% e 4,5%, respectivamente); destes, dois EAs (0,7%) no grupo pembrolizumabe e quatro EAs (1,3%) no grupo placebo foram considerados pelo investigador como relacionados a qualquer agente experimental.

Em ambos os grupos, os EAs mais comuns de qualquer grau foram anemia, alopecia e náusea e de grau três a cinco foram anemia, neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos e hipertensão (Tabela 11). Os únicos EAs com incidência de $\geq 10\%$ em qualquer grupo para os quais houve um risco maior no grupo pembrolizumabe do que no grupo placebo foram hipotireoidismo (18,2% *versus* 9,1%) e diminuição da contagem de glóbulos brancos (12,1% *versus* 7,1%); nenhum EAs de grau três a cinco com uma incidência de $\geq 5\%$ em qualquer grupo foi de maior risco no grupo pembrolizumabe do que no grupo placebo. Os EAs potencialmente imunomediados ocorreram em 33,9% das pacientes no grupo pembrolizumabe e em 15,2% no grupo placebo. As reações à infusão ocorreram em 13,4% das pacientes no grupo pembrolizumabe e em 12,6% daquelas no grupo placebo.

Tabela 11. EAs de qualquer causa com incidência de 20% ou mais em qualquer grupo (população tratada).*

Eventos – n (%)	Grupo Pembrolizumabe (n: 307)†		Grupo Placebo (n: 309)†	
	Qualquer grau	Graus três a cinco	Qualquer grau	Graus três a cinco
Qualquer evento	305 (99,3%)	251 (81,8%)‡	307 (99,4%)	232 (75,1%)§
Anemia	188 (61,2%)	93 (30,3%)	165 (53,4%)	83 (26,9%)
Alopecia	173 (56,4%)	0	179 (57,9%)	0
Náusea	122 (39,7%)	6 (2,0%)	135 (43,7%)	5 (1,6%)
Diarreia	109 (35,5%)	6 (2,0%)	92 (29,8%)	8 (2,6%)
Fadiga	88 (28,7%)	11 (3,6%)	84 (27,2%)	14 (4,5%)
Constipação	87 (28,3%)	1 (0,3%)	102 (33,0%)	3 (1,0%)
Artralgia	82 (26,7%)	2 (0,7%)	80 (25,9%)	4 (1,3%)
Neuropatia periférica	81 (26,4%)	8 (2,6%)	79 (25,6%)	9 (2,9%)
Vômitos	81 (26,4%)	8 (2,6%)	84 (27,2%)	6 (1,9%)
Hipertensão	74 (24,1%)	29 (9,4%)	71 (23,0%)	33 (10,7%)
Infecção do trato urinário	73 (23,8%)	27 (8,8%)	80 (25,9%)	25 (8,1%)
Neutropenia	72 (23,5%)	38 (12,4%)	60 (19,4%)	30 (9,7%)
Neuropatia sensorial periférica	71 (23,1%)	3 (1,0%)	79 (25,6%)	6 (1,9%)

Astenia	63 (20,5%)	11 (3,6%)	66 (21,4%)	5 (1,6%)
Trombocitopenia	61 (19,9%)	23 (7,5%)	62 (20,1%)	14 (4,5%)

Fonte: Colombo, 2021 (18) EA: evento adverso.

*São mostrados os EAs que ocorreram enquanto as pacientes estavam recebendo os agentes do estudo ou dentro de 30 dias após o final do período de tratamento do estudo ou para EAs graves, dentro de 90 dias após o final do tratamento do estudo ou dentro de 30 dias se a paciente iniciou novo tratamento com terapia anticâncer. A população tratada incluiu todas as pacientes que foram submetidos à randomização e receberam pelo menos uma dose de pembrolizumabe ou placebo. Os EAs estão listados em ordem decrescente de frequência no grupo do pembrolizumabe. Os EAs foram classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 24.0.

† O regime designado em ambos os grupos também incluiu paclitaxel, escolha do investigador de cisplatina ou carboplatina e, a critério do investigador, bevacizumabe.

‡ O grau máximo foi grau três para 167 pacientes (54,4%), grau quatro para 70 pacientes (22,8%) e grau cinco para 14 pacientes (4,6%).

§ O grau máximo foi grau três para 176 pacientes (57,0%), grau quatro para 42 pacientes (13,6%) e grau cinco para 14 pacientes (4,5%).

Monk, 2023 – análise final de SG

Monk *et al.*, 2023 (48) conduziram a análise final do estudo KEYNOTE-826 (18) com objetivo de reportar os resultados finais de SG, SLP e segurança.

Apenas um paciente do grupo pembrolizumabe não recebeu tratamento. Ao final, 18 pacientes (5,9%) no grupo pembrolizumabe e 13 (4,2%) no grupo placebo ainda permaneciam em tratamento. A mediana de seguimento foi de 39,1 meses (amplitude: 32,1 a 46,5).

Na análise final, o tratamento com pembrolizumabe associado à quimioterapia prolongou de forma significativa a SG nas pacientes com expressão de PD-L1. Na população com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 , mediana de SG foi de 28,6 meses (IC 95%: 22,1 a 38,0) no grupo pembrolizumabe em comparação com 16,5 meses (IC 95%: 14,5 a 20,0) no grupo placebo. O risco de óbito foi 40% menor no grupo intervenção que no grupo comparador (HR: 0,60 [IC 95%: 0,49 a 0,74]). Na população com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 , a mediana de SG foi de 29,6 meses (IC 95%: 20,6 a não alcançado {NA}) no grupo de pembrolizumabe em comparação com 17,4 meses (IC 95%: 14,0 a 24,7) no grupo placebo, com risco de óbito 42% menor no grupo pembrolizumabe que no grupo placebo (HR: 0,58 [IC 95%: 0,44 a 0,78]).

Em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 , o tratamento com pembrolizumabe resultou em mediana de SLP de 10,5 meses (IC 95%: 9,7 a 12,3), em comparação com 8,2 meses

(IC 95%: 6,3 a 8,5) no grupo placebo (HR: 0,58 [IC 95%: 0,47 a 0,71]). Entre aquelas com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 , a mediana foi de 10,4 meses (IC 95%: 8,9 a 15,1) *versus* 8,1 meses (IC 95%: 6,2 a 8,8; HR: 0,52 [IC 95%: 0,40 a 0,68]). A adição de pembrolizumabe à quimioterapia reduziu de forma significativa o risco de progressão em ambas as populações avaliadas. Entre as pacientes com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 , observou-se uma redução relativa de risco de progressão da doença ou morte de 42%. Já nas pacientes com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 , essa redução também foi expressiva, de 48%. A porcentagem de pacientes vivos e sem progressão em 12 meses favoreceu pembrolizumabe, tanto na população PD-L1 PPC ≥ 1 (pembrolizumabe: 45,6% *versus* placebo: 33,7%) quanto na população com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 (pembrolizumabe: 44,7 *versus* placebo: 33,5).

No desfecho de SG em todos os subgrupos pré-especificados pelo protocolo, os HRs foram menores que um, indicando benefício do tratamento em comparação ao controle. Além disso, os IC 95% desses subgrupos se sobrepuseram ao da população geral, sugerindo ausência de heterogeneidade relevante. A mesma tendência foi observada na SLP, com HRs < 1 em todos os subgrupos e IC 95% sobrepostos ao da população geral.

As porcentagens de pacientes com resposta confirmada por revisão do investigador foram maiores no grupo de pembrolizumabe em comparação ao grupo placebo nas populações com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 (pembrolizumabe: 68,5 [IC 95%: 62,6 a 74,0] *versus* placebo: 50,9 [44,8 a 57,0]) e PPC ≥ 10 (pembrolizumabe: 69,6 [IC 95%: 61,8 a 76,7] *versus* placebo: 50,3 [42,3 a 58,3]). A duração da resposta também foi maior no grupo de pembrolizumabe em comparação ao placebo. Na população com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 1 a mediana de meses foi de 19,2 (intervalo: 1,31 +/- 40,9+) no grupo pembrolizumabe e de 10,4 (intervalo: 1,5 +/- 40,7+) no grupo placebo, na população com tumores de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 a mediana de meses foi de 28,3 (intervalo: 1,31 +/- 40,9+) e 10,1 (intervalo: 2,1 +/- 38,3+) nos grupos pembrolizumabe e placebo, respectivamente.

EAs ocorreram em 99,3% das pacientes no grupo pembrolizumabe e em 99,4% das pacientes no grupo placebo, EAs de grau três a cinco ocorreram em 82,4% e 75,4%, respectivamente (Tabela 12). EAs levaram à morte em 16 pacientes no grupo pembrolizumabe e 15 pacientes no grupo placebo (5,2% e 4,9%, respectivamente), destes, duas (0,7%) no grupo pembrolizumabe e quatro (1,3%) no grupo placebo foram considerados relacionados ao tratamento. EAs potencialmente imunomediadas ocorreram em 34,5% das pacientes no grupo pembrolizumabe e em 16,5% das pacientes no grupo placebo, incluindo 12,1% e 2,9%, respectivamente, que tiveram EAs de grau

três a cinco. Duas pacientes (0,7%) no grupo pembrolizumabe morreram de EAs imunomediados (encefalite e pancreatite).

Tabela 12. EAs de qualquer causa com incidência $\geq 20\%$ em qualquer grupo de tratamento na população tratada.*

Evento – n (%)	Pembrolizumabe (n=307)		Placebo (n=309)	
	Qualquer grau	Grau três a cinco	Qualquer grau	Grau três a cinco
Número de pacientes (%)				
Qualquer evento	305 (99,3)	253 (82,4) †	307 (99,4)	233 (75,4) ‡
Anemia	188 (61,2)	93 (30,3)	167 (54,0)	86 (27,8)
Alopecia	173 (56,4)	0	179 (57,9)	0
Náusea	122 (39,7)	6 (2,0)	135 (43,7)	5 (1,6)
Diarreia	114 (37,1)	7 (2,3)	95 (30,7)	8 (2,6)
Constipação	89 (29,0)	1 (0,3)	103 (33,3)	3 (1,0)
Fadiga	89 (29,0)	12 (3,9)	85 (27,5)	14 (4,5)
Artralgia	82 (26,7)	2 (0,7)	77 (24,9)	3 (1,0)
Vômitos	82 (26,7)	8 (2,6)	84 (27,2)	6 (1,9)
Neuropatia periférica	81 (26,4)	8 (2,6)	80 (25,9)	9 (2,9)
Hipertensão	79 (25,7)	32 (10,4)	72 (23,3)	36 (11,7)
Infecção do trato urinário	74 (24,1)	28 (9,1)	82 (26,5)	26 (8,4)
Neutropenia	72 (23,5)	38 (12,4)	60 (19,4)	30 (9,7)
Neuropatia sensorial periférica	71 (23,1)	3 (1,0)	80 (25,9)	7 (2,2)
Astenia	64 (20,8)	11 (3,6)	66 (21,4)	5 (1,6)
Diminuição do apetite	62 (20,2)	7 (2,3)	52 (16,8)	2 (0,6)
Trombocitopenia	61 (19,9)	24 (7,8)	62 (20,1)	15 (4,9)

Fonte: Monk, 2023.(48) EA: evento adverso.

* São mostrados EAs emergentes do tratamento que ocorreram enquanto as pacientes estavam recebendo tratamento ou dentro de 30 dias após o final do período de tratamento em estudo ou para eventos graves, dentro de 90 dias após o final do tratamento experimental ou dentro de 30 dias se a paciente iniciou nova terapia anticâncer). A população tratada incluiu todas as pacientes que foram submetidos à randomização e receberam pelo menos uma

dose do tratamento experimental de acordo com o tratamento recebido. Os eventos são listados em ordem decrescente de frequência no grupo de quimioterapia com pembrolizumabe. Os eventos adversos são classificados de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias, versão 25.0.

† O grau máximo de toxicidade foi grau três para 167 (54,4%) pacientes, grau quatro para 70 (22,8%) pacientes e grau cinco para 16 (5,2%) pacientes.

‡ O grau máximo de toxicidade foi grau três para 174 (56,3%) pacientes, grau quatro para 44 (14,2%) pacientes e grau cinco para 15 (4,9%) pacientes.

Monk, 2023 – análise de QVRS

Monk *et al.*, 2023 (49) conduziram a avaliação dos resultados relatados pelas pacientes (PROs) do ECR KEYNOTE-826 (18) com objetivo de determinar as variações na QVRS das pacientes.

A análise dos PROs compreendeu 562 pacientes que completaram pelo menos uma análise do *EORTC Quality-of-Life-Core 30²* (QLQ-C30), 566 pacientes que completaram pelo menos uma análise do EQ -5D-5L e 558 pacientes que completaram pelo menos um módulo do *EORTC Quality of Life – Cervical Cancer Module³* (QLQ-CX24).

A semana 30 foi selecionada como a data de corte primária para avaliação de PRO com base na conclusão (aproximadamente 60%) e conformidade (> 80%) em ambos os grupos de tratamento. Em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), a variação da média dos mínimos quadrados na pontuação do *Global Health Status* [GHS] do QLQ-C30 a partir do *baseline* até a semana 30 foi de 0,6 pontos (IC 95%: -2,4 a 3,5) no grupo pembrolizumabe e -0,8 pontos (IC 95%: -3,9 a 2,4) no grupo placebo (diferença entre grupos de 1,3 pontos [IC95%: -2,6 a 5,2]; p-valor = 0,50).

Na população total do estudo, as pontuações de EQ-5D-5L VAS foram semelhantes aos valores de *baseline* para ambos os grupos de tratamento até a semana 51. A variação da média dos

² Questionário de qualidade de vida que possui 30 itens que se relacionam com cinco escalas funcionais (física, funcional, emocional, social e cognitiva), uma escala sobre o estado de saúde global, três escalas de sintomas (fadiga, dor e náuseas/vômitos) e seis itens de sintomas adicionais (dispneia, insônia, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras). Seu escore varia de zero a 100 com maiores valores indicando melhor qualidade de vida para as escalas funcionais e maiores valores indicando pior sintoma nas escalas de sintomas.

³ Módulo complementar que deve ser aplicado junto com o EORTC QLQ-C30. Possui 24 itens que abrangem: sintomas relacionados à doença e ao tratamento, impacto psicossocial e sexualidade, áreas especialmente relevantes para pacientes com câncer de colo do útero. Cada escala ou item é transformado em um escore de zero a 100. Para funcionalidade: escores mais altos indicam melhor função; para sintomas: escores mais altos indicam maior intensidade do sintoma.

mínimos quadrados na pontuação EQ-5D-5L VAS desde o *baseline* até a semana 30 foi de 0,3 pontos (IC 95%: -2,2 a 2,8) no grupo pembrolizumabe e -1,5 pontos (IC95%: -4,1 a 1,1) no grupo placebo, com diferença média dos mínimos quadrados nas pontuações entre os grupos de tratamento de 1,8 pontos (IC 95%: -1,6 a 5,1; p-valor = 0,29).

As pontuações para as subescalas do QLQ-CX24, também avaliado na população geral, diminuíram (indicativo de melhora dos sintomas) ou permaneceram inalteradas desde o início até a semana 30 em ambos os grupos de tratamento, com exceção da pontuação do QLQ-CX24 para neuropatia periférica, que aumentou desde o início até a semana 30 em ambos os grupos de tratamento.

Na avaliação dos desfechos de QVRS, observou-se que 78% das pacientes no grupo pembrolizumabe e 76% no grupo placebo apresentaram manutenção ou melhora dos escores de estado de saúde global (QLQ-C30 GHS-QoL), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Resultados semelhantes foram verificados para a função física do QLQ-C30 (pembrolizumabe 74% *versus* placebo 75%), também sem diferença significativa. Já na análise do EQ-5D-5L VAS, a taxa de melhora ou estabilidade foi discretamente superior no grupo pembrolizumabe em comparação ao placebo (78% *versus* 72%; p-valor = 0,033). Nas subescalas específicas do QLQ-CX24, as taxas globais foram comparáveis entre os grupos, embora uma proporção ligeiramente maior de pacientes tratadas com pembrolizumabe tenha apresentado melhora em sintomas cervicais, linfedema, sintomas da menopausa e experiência de sintomas, enquanto mais pacientes do grupo placebo exibiram deterioração na maioria das subescalas. A mediana de tempo para deterioração do QLQ-C30 GHS-QoL não foi alcançada (IC 95%: 13,4 a não alcançada) com pembrolizumabe e foi de 12,9 meses (6,6 a não alcançada) no placebo (HR: 0,84 [IC 95%: 0,65 a 1,09]; p-valor = 0,19). Para a função física do QLQ-C30, os tempos foram semelhantes (HR: 1,11 [IC 95%: 0,87 a 1,42]; p-valor = 0,39). Já na EQ-5D-5L VAS, pembrolizumabe na comparação com placebo prolongou significativamente o tempo até a deterioração (HR: 0,75 [IC 95%: 0,58 a 0,97]; p-valor = 0,027).

Tewari, 2024 – análises de diferentes subgrupos

Tewari *et al.*, 2024 (50) conduziram análises para avaliar a eficácia de pembrolizumabe mais quimioterapia com e sem bevacizumabe, conforme desenho do protocolo do estudo, para os subgrupos de pacientes incluídos no ECR KEYNOTE-826.(18)

A análise dos subgrupos na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 apontou resultados significativos no grupo de pembrolizumabe em relação ao placebo em diferentes cenários (Tabela 13). Diferença significativa foi observada tanto entre pacientes que receberam bevacizumabe (HR: 0,62 [IC 95%: 0,45 a 0,87]) quanto entre aqueles que não receberam (HR: 0,67 [IC 95%: 0,47 a 0,96]). Entre as opções de platina, a superioridade de pembrolizumabe também foi significativa em relação ao placebo no subgrupo tratado com carboplatina (HR: 0,65 [IC 95%: 0,50 a 0,85]). Pacientes submetidos apenas à quimiorradioterapia prévia em uso de pembrolizumabe apresentaram resultados significativos (HR: 0,56 [IC 95%: 0,39 a 0,81]). Por fim, no tipo histológico escamoso, pembrolizumabe reduziu de forma significativa o risco de morte (HR: 0,60 [IC 95%: 0,46 a 0,79]).

Tabela 13. SG nos subgrupos de tumor por expressão PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Subgrupo	SG mediana, meses (IC 95%)		HR (IC 95%)
	Pembrolizumabe	Placebo	
Uso de bevacizumabe			
Sim	Não alcançada (24,4 a não alcançada)	25,0 (16,3 a não alcançada)	0,62 (0,45 a 0,87)
Não	17,1 (14,9 a 20,0)	11,9 (9,7 a 14,5)	0,67 (0,47 a 0,96)
Platina escolhida			
Carboplatina	24,4 (18,7 a não alcançada)	15,7 (13,2 a 18,6)	0,65 (0,50 a 0,85)
Cisplatina	Não alcançada (22,3 a não alcançada)	24,7 (16,0 a não alcançada)	0,53 (0,27 a 1,04)
Tratamento prévio			
Apenas quimiorradioterapia	Não alcançada (17,0 a não alcançada)	11,9 (9,3 a 14,8)	0,56 (0,39 a 0,81)
Não apenas quimiorradioterapia	Não alcançada (19,2 a não alcançada)	23,5 (16,0 a 26,0)	0,72 (0,52 a 1,00)
Tipo histológico			
Escamoso	24,4 (19,1 a não alcançada)	14,2 (12,1 a 18,4)	0,60 (0,46 a 0,79)
Não escamoso	Não alcançada (17,3 a não alcançada)	23,5 (16,3 a não alcançado)	0,70 (0,41 a 1,20)

Fonte: Tewari, 2024. (50) SG: sobrevida global; PD-L1: *programmed death ligand 1*. PPC: pontuação positiva combinada.

Na análise de SLP na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 , pembrolizumabe reduziu o risco de progressão ou óbito de forma significativa em todos os subgrupos avaliados (Tabela 14). Os benefícios foram significativos com bevacizumabe (HR: 0,61 [IC 95%: 0,46 a 0,80]) e sem bevacizumabe (HR: 0,66 [IC 95%: 0,47 a 0,92]), com carboplatina (HR: 0,68 [IC 95%: 0,53 a 0,85]) e com cisplatina (HR: 0,39 [IC 95%: 0,22 a 0,68]), entre pacientes com apenas quimiorradioterapia prévia (HR: 0,55 [IC 95%: 0,39 a 0,78]) e entre aqueles com outros tratamentos prévios (HR: 0,68 [IC 95%: 0,52 a 0,90]) e tanto no subtipo escamoso (HR: 0,61 [IC 95%: 0,46 a 0,78]) quanto no não escamoso (HR: 0,59 [IC 95%: 0,37 a 0,93]).

Tabela 14. SLP nos subgrupos de tumor por PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Subgrupo	SLP mediana, meses (IC 95%)		HR (IC 95%)
	Pembrolizumabe	Placebo	
Uso de bevacizumabe			
Sim	15,3 (10,5 a 23,5)	10,3 (8,4 a 12,3)	0,61 (0,46 a 0,80)
Não	7,0 (6,2 a 9,1)	6,0 (4,3 a 6,3)	0,66 (0,47 a 0,92)
Platina escolhida			
Carboplatina	10,3 (8,4 a 11,2)	7,6 (6,3 a 8,5)	0,68 (0,53 a 0,85)
Cisplatina	18,0 (10,8 a não alcançada)	8,4 (6,2 a 12,3)	0,39 (0,22 a 0,68)
Tratamento prévio			
Apenas quimiorradioterapia	10,4 (8,3 a 15,3)	6,2 (4,6 a 6,4)	0,55 (0,39 a 0,78)
Não apenas quimiorradioterapia	10,6 (9,1 a 15,2)	8,5 (8,1 a 10,4)	0,68 (0,52 a 0,90)
Tipo histológico			
Escamoso	10,4 (8,6 a 12,3)	6,6 (6,2 a 8,3)	0,61 (0,48 a 0,78)
Não escamoso	11,8 (9,6 a não alcançada)	8,5 (7,0 a 11,5)	0,59 (0,37 a 0,93)

Fonte: Tewari, 2024. (50) SLP: sobrevida livre de progressão; PD-L1: *programmed death ligand 1*. PPC: pontuação positiva combinada.

A adição de pembrolizumabe foi associada a maiores taxas de resposta objetiva na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC \geq 1). Nessa população, as taxas de resposta objetiva variaram de 52,0% a 84,6% no grupo pembrolizumabe, contra 33,7% a 60,3% no grupo placebo.

Lorusso, 2025 – análise final de subgrupo pelo uso de bevacizumabe

Lorusso *et al.*, 2025 (51) conduziram uma análise de subgrupo do ECR KEYNOTE-826 (18) com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, em pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático. A análise buscou examinar os resultados em subgrupos de pacientes definidos pelo uso de bevacizumabe, com foco nos desfechos primários SLP, SG e segurança, considerando os dados da análise final e apenas pacientes com PD-L1 (PPC \geq 1) e a população *all comers*.

Das 617 pacientes do estudo, 389 usaram bevacizumabe (196 no grupo de pembrolizumabe e 193 no placebo) e 228 não usaram bevacizumabe (112 no grupo pembrolizumabe e 116 no placebo).

Entre as pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC \geq 1) tratadas com bevacizumabe, a associação de pembrolizumabe à quimioterapia demonstrou benefício clínico. A mediana de SLP foi de 15,3 meses (IC 95%: 10,5 a 29,1) no grupo pembrolizumabe *versus* 10,3 meses (IC 95%: 8,4 a 12,3) no grupo placebo, taxa de SLP em 24 meses de 43,2% e 25,5%, respectivamente (HR: 0,56 [IC 95%: 0,43 a 0,73]). A mediana de SG foi de 43,9 meses (IC 95%: 28,6 a não alcançada) no grupo pembrolizumabe e 23,0 meses (IC 95%: 16,4 a 26,3) no grupo placebo, com taxas de SG em 24 meses de 62,3% e 48,0%, respectivamente (HR: 0,60 [IC 95%: 0,45 a 0,79]). Pembrolizumabe também proporcionou benefício clínico em termos de resposta tumoral. A taxa de resposta objetiva foi de 77,1% (IC 95%: 70,2 a 83,1) no grupo pembrolizumabe, comparada a 61,4% (IC 95%: 53,7 a 68,7) no grupo placebo, correspondendo a uma diferença de 15,7% (IC 95%: 7,3 a 24,1). Além disso, a duração da resposta foi maior no grupo pembrolizumabe, com mediana de 27,5 meses (intervalo: 1,3+ a 40,9+) *versus* 12,6 meses (intervalo: 2,1+ a 40,7+) no grupo placebo, demonstrando benefício sustentado no tempo.

Na análise das pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC \geq 1) que não receberam bevacizumabe nas pacientes, pembrolizumabe também se mostrou superior. A mediana de SLP

foi de 7,0 meses (IC 95%: 6,2 a 9,1) *versus* 6,0 meses (IC 95%: 4,3 a 6,3), com taxa de SLP em 24 meses de 22,7% e 6,6%, respectivamente (HR: 0,61 [IC 95%: 0,44 a 0,85]). Para a SG, as medianas foram de 17,5 meses (IC 95%: 14,9 a 22,3) no grupo pembrolizumabe e 11,9 meses (IC 95%: 9,7 a 14,8) no grupo placebo, com taxa de SG em 24 meses de 37,8% e 25,3%, respectivamente (HR: 0,61 [C 95%: 0,44 a 0,85]). Também se observou vantagem com o uso de pembrolizumabe nessas pacientes. A taxa de resposta objetiva foi de 53,1% (IC 95%: 42,7 a 63,2) em comparação a 33,7% (IC 95%: 24,7 a 43,6) no grupo placebo, resultando em diferença de 19,3% (IC 95%: 5,7 a 32,3). A duração da resposta apresentou mediana de 8,8 meses (intervalo: 1,9+ a 40,9+) com pembrolizumabe e 6,3 meses (intervalo: 1,5+ a 35,2+) com placebo.

Na análise de segurança, nas pacientes tratadas com bevacizumabe, os EAs relacionados ao tratamento foram similares entre os grupos (97,4% no grupo pembrolizumabe *versus* 98,4% no placebo). EAs de grau ≥ 3 ocorreram em 74,0% no grupo de pembrolizumabe e 66,8% no placebo e a descontinuação de algum dos tratamentos foi mais frequente no grupo pembrolizumabe (40,8% *versus* 32,6%). Os EAs imunomediados e reações a infusão ocorreram em 44,4% dos pacientes do grupo pembrolizumabe e em 32,1% dos pacientes do grupo placebo, sendo a proporção de EAs de grau ≥ 3 mais frequentes pembrolizumabe (16,3% *versus* 5,7%). Ainda os EAs fatais foram mais raros no grupo pembrolizumabe que no comparador (um *versus* três pacientes).

Entre as pacientes sem bevacizumabe, os EAs ocorreram em 96,4% das pacientes grupo pembrolizumabe e em 94,8% das pacientes no placebo, com taxas semelhantes de eventos de grau ≥ 3 (60,4% *versus* 62,1%). A descontinuação de tratamento foi mais frequente com pembrolizumabe (19,8% *versus* 12,1%). Os EAs imunomediados e reações a infusão também foram mais frequentes no grupo pembrolizumabe (36,9%) que no grupo comparador (19,0%, sendo os de grau ≥ 3 também maiores no grupo intervenção (9,9% *versus* 4,3%). Os EAs fatais foram raros e ocorreram em um paciente por grupo. Em ambos os cenários, os EAs mais comuns incluíram alopecia, anemia, náusea, fadiga, diarreia e neuropatia periférica, além de hipertensão e proteinúria nas pacientes que receberam bevacizumabe. O perfil de segurança foi considerado consistente com os medicamentos utilizados, com maior incidência de eventos imunomediados no grupo pembrolizumabe, mas geralmente manejáveis.

Nishio, 2022 – análise de subgrupo de pacientes japonesas

Nishio *et al.*, 2022 (47) realizaram uma análise de subgrupo ECR KEYNOTE-826 (18) com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do uso de pembrolizumabe combinado com

quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, em pacientes japonesas com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático.

No KEYNOTE-826, 57 pacientes japonesas foram incluídas sendo 35 no grupo pembrolizumabe e 22 no grupo placebo. Entre essas pacientes, aquelas com com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1) foram 30 pacientes (86%) no grupo pembrolizumabe e 21 pacientes (95%) no grupo placebo e com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10) a 15 pacientes (43%) no grupo pembrolizumabe e dez pacientes no grupo placebo (46%).

Na análise da população japonesa com com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), o tratamento com pembrolizumabe demonstrou benefício clínico relevante em relação ao placebo. A mediana de SLP não foi alcançada no grupo pembrolizumabe (IC 95%: 12,2 meses a não alcançado), sendo de 11,9 meses no grupo placebo (IC 95%: 6,4 a 14,5), com redução significativa do risco de progressão ou morte (HR: 0,36 [IC 95%: 0,16 a 0,77]). Quanto à SG, a mediana também não foi alcançada no grupo pembrolizumabe (IC 95%: não alcançada), enquanto foi de 25,0 meses no grupo placebo (IC 95%: 15,7 a não alcançada), com benefício numérico a favor do pembrolizumabe (HR: 0,38 [IC 95%: 0,14 a 1,01]). Os mesmos resultados positivos foram encontrados no subgrupo PD-L1 (PPC ≥ 10), com redução do risco de progressão ou morte de 64% menor (HR: 0,36 [IC 95%: 0,12 a 1,07]) e risco de morte numericamente menor com pembrolizumabe (HR: 0,37 [IC 95% [0,10 a 1,30]]).

Na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1), pembrolizumabe demonstrou benefícios consistentes na taxa de resposta objetiva, que foi maior no grupo pembrolizumabe, alcançando 80% (IC 95%: 61 a 92), em comparação a 71% (IC 95%: 48 a 89) no grupo placebo. Além disso, a mediana de duração da resposta não foi alcançada no grupo pembrolizumabe (intervalo: 4,0+ a 24,1+ meses), enquanto no grupo placebo foi de 10,5 meses (intervalo: 4,2 a 21,7+). Na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10), a taxa de resposta objetiva foi superior no grupo pembrolizumabe frente ao comparador (87% *versus* 60% no placebo) e a duração da resposta foi não foi alcançada (intervalo: 4,0+ a 24+ meses), em contraste com 9,4 meses (intervalo: 8,2 a 18,7+) no placebo. Esses resultados indicam que o uso de pembrolizumabe não apenas aumentou a proporção de pacientes que responderam ao tratamento, mas também prolongou a duração dessas respostas em relação ao placebo. Além disso, a adição de pembrolizumabe resultou em taxa de SG em 24 meses de 75%, comparada a 56% no grupo placebo, sugerindo benefício clínico relevante.

Em relação à segurança, EAs relacionados ao tratamento ocorreram em todas as pacientes de ambos os grupos. EA de grau três a cinco foram reportados em 94% das pacientes tratadas com

pembrolizumabe e em 100% daquelas no grupo placebo, enquanto EAs graves ocorreram em 43% e 46%, respectivamente. A descontinuação do tratamento devido a toxicidade foi observada em 31% das pacientes no grupo pembrolizumabe e em 23% no grupo placebo. De forma geral, o perfil de segurança foi considerado consistente e manejável, reforçando que o pembrolizumabe se associou a benefícios de sobrevida com toxicidade controlável nesta população específica.

Kim, 2025 - análise de subgrupo de pacientes asiáticas

Kim *et al.*, 2025 (52) realizaram uma análise de subgrupo do ECR KEYNOTE-826 (18) com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do uso de pembrolizumabe combinado com quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, para pacientes asiáticas com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático.

As pacientes que expressavam com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 incluíram 50 tratadas com pembrolizumabe associado a quimioterapia e 37 tratadas com placebo associado a quimioterapia.

Na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 , na análise SLP e SG o tratamento com pembrolizumabe associado à quimioterapia resultou em benefício clínico em comparação ao grupo placebo. Para a SLP, mediana foi de 29,3 meses (IC 95%: 12,0 a não alcançada) no grupo pembrolizumabe, em contraste com 10,9 meses (IC 95%: 6,4 a 12,6) no grupo placebo, correspondendo a uma redução de 64% no risco de progressão da doença ou morte (HR: 0,36 [IC 95%: 0,19 a 0,68]). As taxas de SLP em 12 e 24 meses foram de 64% para o grupo pembrolizumabe e 42% para o grupo placebo e de 51% para o grupo pembrolizumabe e 22% para o grupo placebo, respectivamente. A mediana de SG não foi alcançada (IC 95%: 28,6 a não alcançada) no grupo pembrolizumabe, enquanto no grupo placebo foi de 17,4 meses (IC 95%: 15,3 a 37,8), correspondendo a uma redução de 57% no risco de morte (HR: 0,43 [IC 95%: 0,22 a 0,86]). As taxas de SG em 12 e 24 meses foram de 86% para o grupo pembrolizumabe e 76% para o grupo placebo e de 68% para o grupo pembrolizumabe e 46% para o grupo placebo, respectivamente.

O tratamento com pembrolizumabe associado à quimioterapia apresentou benefício adicional em desfechos de resposta na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 . A taxa de resposta objetiva foi de 80% (IC 95%: 66 a 90) no grupo pembrolizumabe em comparação a 68% (IC 95%: 51 a 81) no grupo placebo, com diferença de 16% (IC 95%: -3 a 36). A resposta

completa também foi mais frequente no grupo pembrolizumabe (40% *versus* 24%). Além disso, a mediana de duração da resposta não foi alcançada (IC 95%: 4,0⁴ a 40,9⁷) no grupo pembrolizumabe, enquanto no grupo placebo foi de 10,5 meses (IC 95%: 4,2 a 38,4⁷).

Os EAs, avaliados na população geral, ocorreram em 100% das pacientes em ambos os grupos, sendo os de grau três a cinco observados em 95% dos casos em ambos os grupos. Os EAs mais comuns foram alopecia, anemia, neuropatia sensorial periférica e neutropenia, com frequências semelhantes entre os grupos. EAs imunomediados e reações infusionais ocorreram mais no grupo pembrolizumabe (47% *versus* 30%), assim como a descontinuação por toxicidade (51% *versus* 33%). Houve duas mortes relacionadas a EA no grupo pembrolizumabe (não relacionadas ao tratamento) e nenhuma no placebo. No geral, o perfil de segurança foi considerado consistente e manejável.

3.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e por tipo de estudo conforme apresentado nas tabelas abaixo. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

A qualidade da evidência do ECR KEYNOTE-826 avaliada pelo GRADE (Tabela 15) foi alta para os desfechos de SG, SLP, resposta objetiva e duração da resposta. Para os desfechos de QVRS e segurança a qualidade da evidência foi classificada como moderada, com rebaixamento devido à evidência indireta, uma vez que as análises foram conduzidas na população geral do estudo e não especificamente no subgrupo de pacientes com com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 ou ≥ 10 . Importante destacar que não se considerou redução da qualidade pela população de interesse se tratar de um subgrupo, uma vez que em todos os subgrupos, tanto para SG quanto para SLP, os HRs foram inferiores a um, com IC 95% sobrepostos ao da população total, indicando similaridade dos subgrupos com a população total. Além disso, destaca-se que no desenho do estudo foi realizado planejamento estatístico de forma a considerar os subgrupos PD-L1 (PPC) ≥ 1 ou ≥ 10 e população total para os desfechos primários.

Salienta-se também que o ECR KEYNOTE-826 não foi desenhado para avaliar a segurança e eficácia de bevacizumabe. Ambos os grupos usaram bevacizumabe ou não, foram definidos de acordo com a escolha do investigador.

⁴ Nenhuma doença progressiva na última avaliação da doença.

Apesar da proporção similar do uso de bevacizumabe entre os grupos intervenção e comparador, os desfechos não diferiram de acordo com o uso desse fármaco. As análises de subgrupo de acordo com o uso de bevacizumabe para as subpopulações com expressão de PD-L1 foram realizadas de forma exploratória, e não planejadas no protocolo do estudo de forma a obter significância estatística. Apesar da proporção similar de uso entre os grupos intervenção e comparador, os desfechos não diferiram em análises de subgrupo com e sem o uso desse fármaco.

Tabela 15. Classificação da qualidade das evidências.

Desfecho	Classificação
SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta objetiva	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

4. Avaliação econômica

4.1 Recomendações de Agências de ATS internacionais

Em pesquisa realizada em outubro de 2025 por avaliações de incorporação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento, com ou sem bevacizumabe para CCU persistente, recorrente ou metastático foram encontradas recomendações favoráveis no National Institute for Health and Care Excellence (NICE - Reino Unido), Scottish Medicines Consortium (SMC - Escócia), Canada's Drug Agency (CDA- Canadá) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC - Austrália) . Não foi encontrada avaliação na ANMAT (Argentina).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE - Reino Unido) (53):

Em maio de 2023 a agência recomendou a incorporação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento, com ou sem bevacizumabe para CCU persistente. Em atualização realizada em dezembro de 2023, a decisão foi mantida.

A avaliação desta agência reconheceu que os dados do estudo KEYNOTE-826 demonstraram maior tempo para ocorrência de progressão de doença e maior tempo de sobrevida, comparado ao padrão de tratamento local, que considera quimioterapia com ou sem adição de bevacizumabe. Os dados de custo-utilidade apresentados foram considerados plausíveis e atendendo ao limiar local mediante proposta de acordo comercial que a empresa fabricante negocia localmente.

A agência não avaliou a incorporação de bevacizumabe para a referida indicação. Entretanto, esse medicamento foi incluído em 2014, de forma pioneira, em um fundo de financiamento para medicamentos para o tratamento do câncer da Inglaterra (CDF fund of NHS).(54)

Scottish Medicines Consortium (SMC - Escócia) (55):

Recomendou a incorporação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento, com ou sem bevacizumabe para CCU persistente em janeiro de 2023, com a restrição de limitação de tratamento em até 2 anos de uso da medicação. A agência reconheceu os benefícios clínicos demonstrados nos desfechos de SLP e SG no estudo KEYNOTE-826 e considerou a análise econômica dentro dos parâmetros de custo-utilidade locais com o preço proposto pela empresa fabricante.

De forma similar à experiência da Inglaterra, a agência não avaliou a incorporação de bevacizumabe para a referida indicação, uma vez que o medicamento fez parte de um fundo de um fundo local de financiamento de drogas (SMC Medicines Consortium) (56).

Canada's Drug Agency (CDA- Canadá) (57):

Recomendou a incorporação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina como tratamento, com ou sem bevacizumabe para CCU persistente em dezembro de 2022. A agência reconheceu os benefícios clínicos demonstrados nos desfechos de SLP e SG no estudo KEYNOTE-826 e considerou o perfil de EA da adição de pembrolizumabe como manejáveis. A agência considerou que o preço lista da droga deve ser revisto com de acordo com a proposta de preço feita pela empresa fabricante.

A incorporação de bevacizumabe foi avaliada para financiamento do pan-Canadian Oncology Drug Reveiw com decisão final de reembolso autorizado publicada em fevereiro de 2015. Nessa decisão o comitê avaliador faz a ressalva de que a paciente deve estar em boa condição de saúde para receber a medicação e que o uso deve ser interrompido em caso de progressão da doença.(21)

4.2 Parâmetros gerais

4.2.1 Objetivo

Uma avaliação econômica, considerando custo-utilidade, foi desenvolvida para fornecer evidências que suportem a análise para incorporação e o reembolso do pembrolizumabe em pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 ($PPC \geq 1$), em 1ª linha de tratamento no SUS. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.(58)

4.2.2 População

O modelo de custo-utilidade apresentado considera o pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do CCU persistente, recorrente ou metastático em pessoas adultas, em linha com o perfil das pacientes incluídas no KN-826.(18) Os resultados dos ensaios clínicos e os resultados do modelo econômico apresentados neste relatório são para a população que expressa PD-L1

(PPC ≥ 1), em linha com a aprovação em bula pela ANVISA, cujo registro se embasa no mesmo ensaio clínico que suporta essa análise o KEYNOTE-826.(33)

4.2.3 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual apenas custos médicos diretos foram incluídos, como aquisição de medicamento, administração, consultas, exames, eventos adversos e custo de cuidados no fim de vida. Custos indiretos não foram incluídos nesta análise, conforme preconizado nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.(58)

4.2.4 Intervenção e Comparador

O estudo KEYNOTE-826 não foi desenhado para avaliar a contribuição de bevacizumabe nos resultados de segurança e eficácia, visto que seu uso ficou a critério da escolha do investigador, não tendo sido considerado como fator na randomização e sim um fator de estratificação. Enquanto a expressão de PD-L1 foi um critério para randomização e, portanto, os subgrupos de tumores por expressão de PD-L1 $PPC \geq 1$, e $PPC \geq 10$ e $PPC < 1$ foram subgrupos pré-especificados, o mesmo não aconteceu com o uso de bevacizumabe. Dessa forma, a análise de subgrupo específica para pacientes com tumores de expressão de PD-L1 positiva ($PPC \geq 1$) sem o uso de bevacizumabe não foi pré-planejada no estudo.

Mais de 75% dos pacientes não receberam bevacizumabe por apresentarem restrições clínicas quanto a sua utilização. Dessa forma, além das razões apresentadas acima, uma avaliação isolada dos subgrupos que não receberam bevacizumabe estariam selecionando não apenas um pequeno número amostral, mas também teria um potencial de selecionar pacientes com pior resposta devido a um quadro clínico já existente.

Ressalta-se que no estudo KEYNOTE-826, o pembrolizumabe demonstrou eficácia independentemente do uso de bevacizumabe, e que a aprovação em bula no Brasil considera ou não o uso de bevacizumabe (33), portanto em linha com a decisão do comparador para modelagem econômica adotada nesse dossiê.

Dessa forma tem-se: intervenção considerada como o pembrolizumabe 200 mg administrado a cada 3 semanas (Q3W) por no máximo 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) em combinação com o tratamento padrão, composto pela quimioterapia de paclitaxel em combinação com cisplatina

ou carboplatina, com ou sem adição de bevacizumabe conforme o estudo KN-826 e a bula aprovada na ANVISA. (18,33) e comparador avaliado foi o tratamento padrão, quimioterapia a base de paclitaxel em combinação com cisplatina ou carboplatina, com ou sem adição de bevacizumabe, como no estudo KEYNOTE-826.(18)

Pelos motivos abordados, a avaliação econômica considerou os dados do estudo KEYNOTE-826 para a população com tumores de expressão de $PPC \geq 1$ para ambos os braços avaliados, porém não foram considerados os custos de bevacizumabe, visto que no Brasil, esse medicamento não está disponível para pacientes com CCU na perspectiva do SUS.(20)

Como forma de considerar o impacto de bevacizumabe na análise econômica, foi explorado um cenário alternativo considerando os custos de aquisição deste medicamento, utilizando-se as referências de preço encontradas no Banco de Preços em Saúde.

4.2.5 Desfecho

Os principais resultados do modelo são reportados em anos de vida (AV), anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e custos totais. O modelo também apresenta o custo incremental por AV ganho e o custo incremental por QALY ganho.

4.2.6 Horizonte de tempo

A idade inicial média foi de 51 anos, segundo o estudo KN-826.(18) De modo a considerar que com 100 anos de vidas todas os pacientes teriam atingido o estado de óbito, o modelo adotou um horizonte temporal de toda a vida, considerando um acompanhamento máximo de 50 anos. (41)

4.2.7 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde.(58)

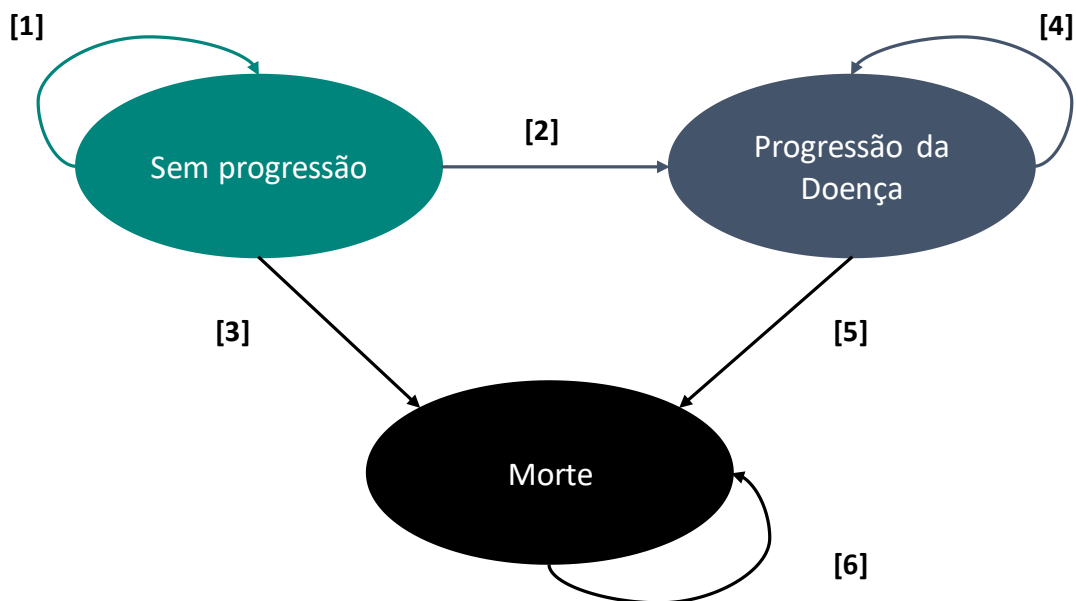
4.3 Estrutura do modelo

A estrutura adotada para este modelo foi definida com base em avaliações econômicas previamente desenvolvidas nesta e em outras áreas relacionadas ao CCU.(59–63) O modelo baseou-se em uma estrutura de um modelo de transição de estado semi-Markoviano.

A estrutura do presente modelo envolve três estados de saúde: “sem progressão”, “progressão da doença” e “morte”. Todos os pacientes entram no modelo no estado de saúde “sem progressão” e progredem ao longo do tempo para os estados “progressão da doença” ou “morte”. Uma vez no estado “progressão da doença”, não é permitida o retorno para o estado anterior (“sem progressão”), sendo possível apenas a permanência neste estado ou a migração para a “morte”, sendo a “morte” um estado absorvivo.

No modelo semi-Markoviano, as transições entre cada estado de saúde são recalculadas a cada ciclo, gerando-se uma nova probabilidade de transição com base no momento avaliado, conforme ilustrado na Figura 7.

Figura 7. Modelo de transição de estados semi-Markov: Três estados de saúde.



Fonte: Elaboração própria.

As probabilidades de transição foram derivadas conforme a Tabela 16.

Tabela 16. Derivação das probabilidades de transição.

Transição	Transição	Probabilidade de transição (de t para t+1)
[1]	Permanece livre de progressão	$SLP(t+1, \text{intervenção})/SLP(t, \text{intervenção})$
[2]	Nova progressão da doença	$1 - TAP(t+1, \text{intervenção})/TAP(t, \text{intervenção})$
[3]	Morte antes da progressão	$1 - [1] - [2]$
[4]	Permanece em progressão da doença	$SPP(t+1, \text{intervenção})/SPP(t, \text{intervenção})$
[5]	Morte após progressão	$1 - [4]$
[6]	Morte (estado absorvivo)	1

Fonte: Elaboração própria. SLP: Sobrevida livre de progressão; TAP: Tempo até progressão, SPP: Sobrevida pós-progressão.

Nota: $SLP(t, \text{intervenção})$, $TAP(t, \text{intervenção})$ e $PPS(t, \text{intervenção})$ refere-se as funções de sobrevida no período t para a intervenção avaliada.

O modelo utiliza estimativas de probabilidades de transição baseadas em dados individuais de pacientes do estudo KN-826, referentes ao tempo até progressão (TAP), SLP e sobrevida pós-progressão (SPP).⁽¹⁸⁾ Conceitualmente, trata-se de uma abordagem simples, que reflete a história natural provável da população analisada. Os desfechos modelados quantificam adequadamente os principais objetivos do tratamento de pacientes em primeira linha do CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 adultas: melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevida a longo prazo. ⁽¹⁸⁾

4.3.1 Justificativa

A adoção do modelo de transição de estados de saúde semi-Markoviano ao invés de um modelo de sobrevida particionado (PartSA), deve-se aos seguintes motivos:

1. Dados com maior grau de maturidade para TAP.

No momento da primeira análise interina, no grupo de pacientes de interesse (tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1), 118 de 273 pacientes no braço de tratamento com pembrolizumabe (43,2%) e 154 de 275 no braço de tratamento padrão (56,0%) haviam falecido.

Após o período de seguimento, as estimativas de Kaplan-Meier para SG foram de 51,1% para pembrolizumabe e 30,8% para o tratamento padrão. (18)

Os dados de TAP mostraram-se mais maduros: 132 de 273 pacientes no braço com pembrolizumabe (48,4%) e 172 de 285 no braço de tratamento padrão (62,5%) haviam progredido, segundo a avaliação do investigador. Após o seguimento, as estimativas de Kaplan-Meier para TAP foram de 37,3% para pembrolizumabe em combinação e 16,0% para tratamento padrão. (18)

Por serem mais maduros que os de SG, os dados de TAP permitem extrapolações além do período de seguimento com menor incerteza em comparação às extrapolações de SG. (18)

2. O modelo semi-Markoviano permite o uso mais completo e explícito das informações de desfechos intermediários prognósticos, como a progressão, para orientar as extrapolações de mortalidade.

Para oncologia, o PartSA tradicional de três estados de saúde, progressão e óbito estão explicitamente relacionados a SG e SLP.

A modelagem da SG de forma independente da SLP torna-se mais problemática quando os dados de SG são relativamente imaturos, como no estudo KN-826. (18) Durante o período do ensaio clínico, todas as dependências entre SG e SLP estão refletidas nos dados; entretanto, após este período, grande parte dessa dependência não foi considerada, o que pode gerar implicações relevantes para a extrapolação. Nesses casos, em que os dados de SG são imaturos, a utilização de um modelo semi-Markoviano é considerado apropriado, pois não depende diretamente dos dados de SG.

3. O semi-Markoviano permite uma avaliação mais ampla da plausibilidade clínica das extrapolações por meio de análises de cenário.

As diretrizes metodológicas do NICE recomendam que a plausibilidade clínica das extrapolações seja avaliada e que cenários alternativos sejam rotineiramente considerados para o período de extrapolação. Quando os modelos de decisão são fundamentados em uma estrutura que reflete processos biológicos ou clínicos, torna-se possível analisar de forma mais criteriosa os mecanismos que sustentam as extrapolações, submetendo-os a avaliação crítica e análises de sensibilidade.

Em síntese, o modelo semi-Markoviano supera algumas limitações específicas associadas a dados imaturos, como a dependência dos dados de SG, a incerteza resultante sobre os

resultados e a pressuposta independência entre desfechos de sobrevida. Contudo, não está isenta de limitações, incluindo a complexidade para manejar riscos competitivos de progressão e óbito a partir do estado livre de progressão.

4.4 Parâmetros clínicos

A parametrização de todos os desfechos no modelo de custo-utilidade foi baseada na análise dos dados a nível do paciente do estudo KN-826. (18) A Tabela 17 apresenta os desfechos clínicos considerados no modelo.

Tabela 17. Desfechos clínicos incluídos no modelo econômico.

Desfechos	Modelo de estados de saúde semi-Markoviano
Sobrevida livre de progressão (SLP)	✓
Tempo até a progressão (TAP)	✓
Sobrevida pós-progressão (SPP)	✓
Tempo em tratamento (TET)	✓
Qualidade de vida relacionada à saúde	✓
Eventos adversos	✓

Fonte: Elaboração própria.

4.4.1 Definição da progressão

No estudo KN-826, a progressão da doença foi definida, de acordo com os critérios RECIST 1.1, como um aumento $\geq 20\%$ na soma dos diâmetros das lesões alvo, tendo como referência a menor soma registrada durante o estudo. Além do aumento relativo de 20%, a soma deveria apresentar também um incremento absoluto ≥ 5 mm. O surgimento de uma ou mais novas lesões também foi considerado como progressão da doença.

O modelo incorpora a progressão da doença do estudo KN-826 com base na avaliação realizada pelo investigador. (18) Essa medida é particularmente relevante nesta avaliação de custo-utilidade, pois constitui um desfecho coprimário e tende a refletir de forma mais próxima a prática clínica real na avaliação de progressão.

4.4.2 Curvas de sobrevida

Para alimentar o modelo econômico, são necessárias quatro curvas, Sobrevida livre de progressão (SLP), Tempo até a progressão (TAP), Sobrevida pós-progressão (SPP) e Tempo em tratamento (TET). Foram conduzidas análises paramétricas baseadas nos dados individuais de pacientes do KN-826, seguindo as melhores práticas em modelagem de sobrevivência e em conformidade com os requisitos de avaliações em ATS. (18,64)

Sete funções paramétricas de sobrevida (FPS), exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gama e gama generalizada, foram ajustadas aos dados observados do estudo KN-826 (18) e avaliados quanto à adequação considerando:

- Ajuste visual aos dados observados de Kaplan-Meier no período do ensaio KN-826;
- Plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo;
- Avaliação do comportamento das funções de risco ao longo do tempo;
- Qualidade estatística do ajuste, indicada pelos valores do Critério de Informação de Akaike (AIC) e do Critério de Informação Bayesiano (BIC).

Adicionalmente, quando julgado necessário, foram testadas as funções paramétricas por partes, na qual combina os dados da Kaplan–Meier para o período observado e extrapola-se os dados para os períodos superiores aos observados com base nas FPS. A adequação desses modelos foi avaliada considerando o ajuste visual aos dados observados, a plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo, o comportamento das funções de risco e o ajuste estatístico.

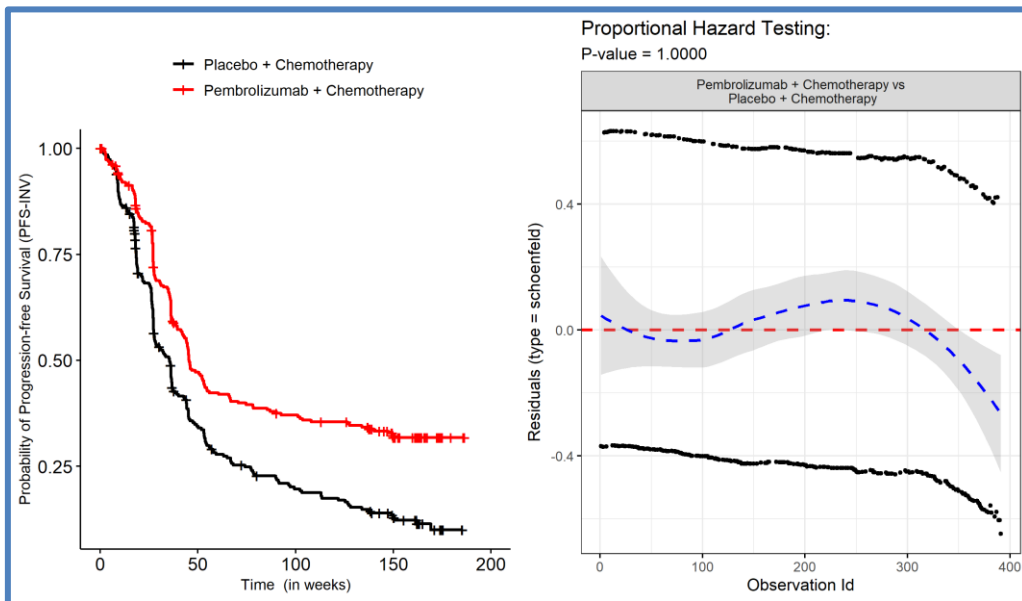
A validação clínica dos modelos extrapolados foi realizada com especialistas clínicos, e as extrapolações foram comparadas, sempre que possível, com evidências relevantes provenientes da literatura publicada.

Sobrevida livre de progressão

As análises a seguir utilizam a progressão avaliada pelo investigador, conforme empregada no desfecho coprimário de SLP, em vez da progressão avaliada pelo comitê independente de revisão cega. Essa abordagem reflete de forma mais adequada a prática clínica, em que o médico é o responsável por determinar a progressão da doença do paciente.

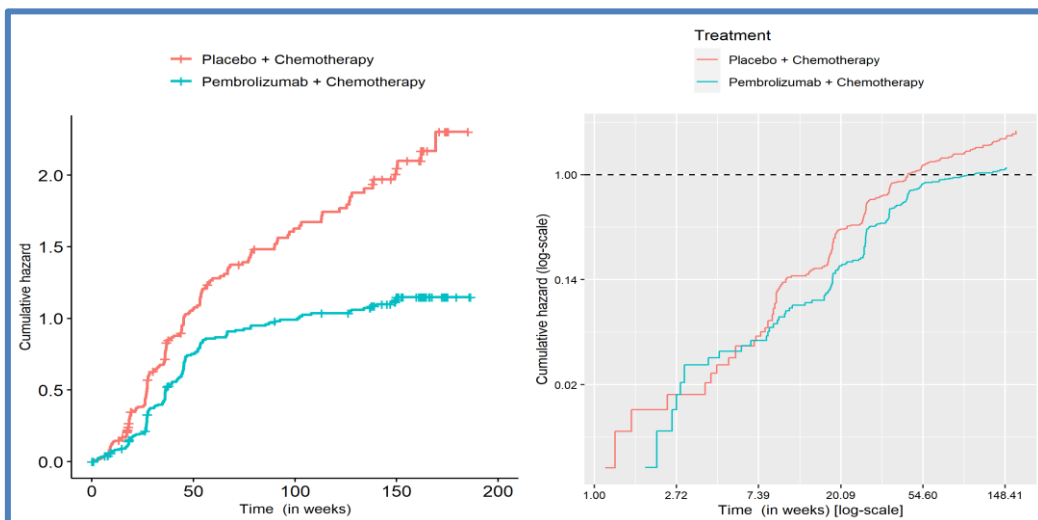
As análises de Kaplan–Meier para SLP em pacientes com tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 são apresentadas na Figura 8, evidenciando que os dados de SLP estavam relativamente maduros. Ainda assim, FPS foram necessários para extrapolar os desfechos além do período do ensaio. Testes estatísticos de proporcionalidade de riscos, bem como a avaliação visual dos dados de Kaplan–Meier, indicaram que os riscos de SLP para pembrolizumabe e tratamento padrão não eram proporcionais (Figura 8 e Figura 9). Diante disso, modelos de sobrevivida independentes foram ajustados para cada braço.

Figura 8. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



KM: Kaplan-Meier; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Figura 9. Risco cumulativo ao longo do tempo: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

Funções paramétricas de sobrevida

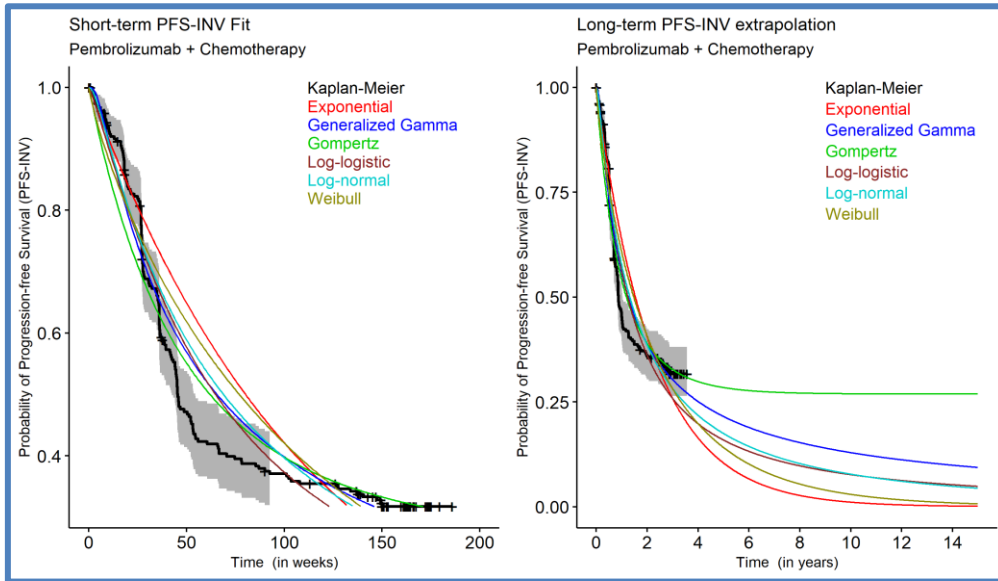
Os critérios de informação AIC e BIC foram utilizados para avaliar a qualidade do ajuste. Quanto menores os valores de AIC ou BIC, melhor o ajuste do modelo aos dados observados. A distribuição paramétrica preferida para ambos os braços de tratamento foi a gama generalizada, com as estatísticas de ajuste para o modelo apresentadas na Tabela 18. A Figura 10 e Figura 11 mostram as extrapolações para essa distribuição e outras, evidenciando que os modelos baseados apenas em FPS não forneceram bom ajuste visual aos dados para pembrolizumabe e tratamento padrão, especialmente no braço de pembrolizumabe, no qual a inadequação desse tipo de modelo foi mais evidente.

Tabela 18. Estatísticas de ajuste das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	1.968,83	1.972,44	1.970,64	6	2.256,79	2.260,41	2.258,60	5
Weibull	1.963,84	1.971,05	1.967,45	5	2.258,78	2.266,02	2.262,40	6
Log-normal	1.928,40	1.935,62	1.932,01	3	2.221,78	2.229,02	2.225,40	2
Log-logística	1.932,13	1.939,35	1.935,74	4	2.217,33	2.224,57	2.220,95	1
Gompertz	1.927,47	1.934,69	1.931,08	2	2.248,23	2.255,47	2.251,85	4
Gama generalizada	1.922,66	1.933,49	1.928,07	1	2.223,24	2.234,09	2.228,67	3

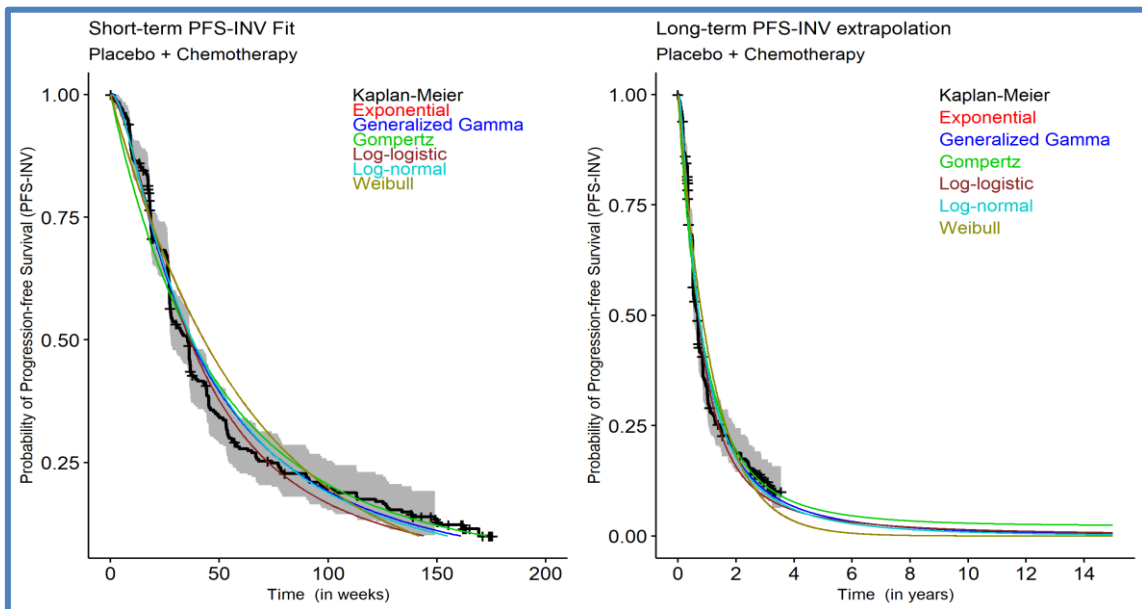
FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 10. Extrapolação das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; PPC: pontuação positiva combinada; SLP: Sobrevida livre de progressão; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Figura 11. Extrapolação das FPS: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; PPC: pontuação positiva combinada; SLP: Sobrevida livre de progressão; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Funções paramétricas por partes: FPS após 37 semanas

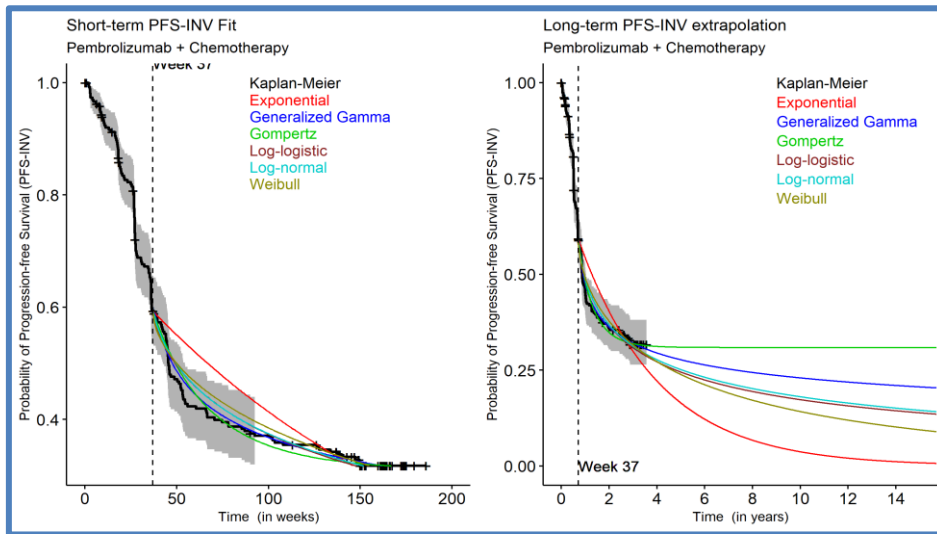
As estatísticas de ajuste dos modelos após o ponto de corte em 37 semanas estão apresentadas na Tabela 19, enquanto a Figura 12 e Figura 13 apresentam as extrapolações para pembrolizumabe e tratamento padrão, respectivamente. Ao considerar a extrapolação das curvas após 37 semanas, a maioria dos modelos paramétricos apresentaram ajuste visual considerado adequado aos dados de pembrolizumabe e tratamento padrão. Na avaliação do ajuste pelos critérios de AIC e BIC, o modelo preferido para o braço de pembrolizumabe foi a gama generalizada, enquanto para o braço do tratamento padrão foi a log-logística.

Tabela 19. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes (PPC) ≥ 1 .

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	828,11	831,12	829,62	6	809,21	811,88	810,55	5
Weibull	801,78	807,79	804,79	5	807,30	812,63	809,96	4
Log-normal	791,16	797,17	794,17	3	805,80	811,13	808,47	3
Log-logística	796,64	802,64	799,64	4	804,72	810,05	807,39	1
Gompertz	788,82	794,82	791,82	2	805,79	811,12	808,45	2
Gama generalizada	787,02	796,04	791,53	1	806,62	814,61	810,62	6

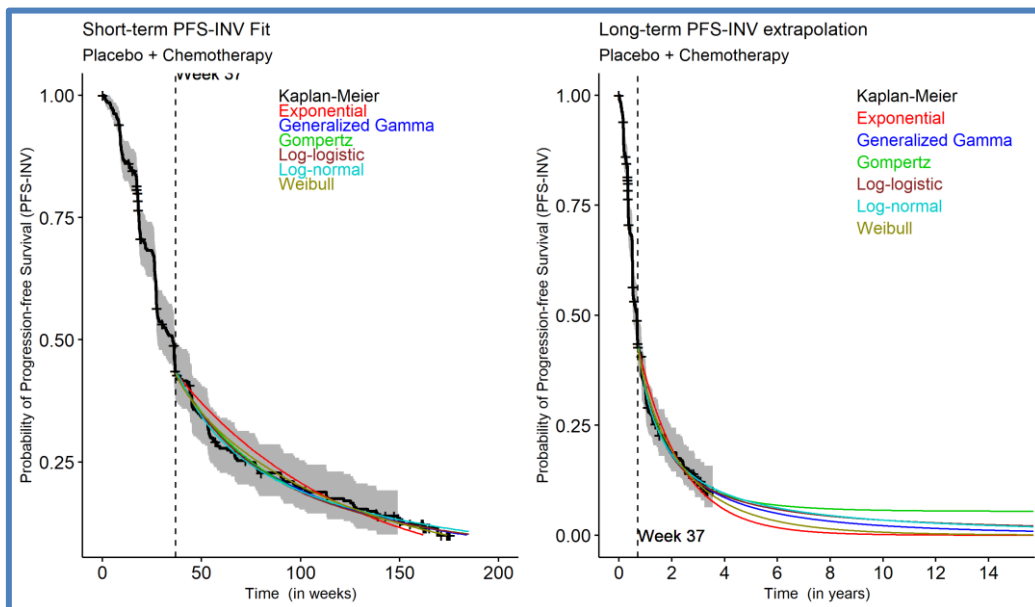
FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 12. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Figura 13. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Para pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão, as distribuições gama generalizada e Gompertz apresentaram o melhor ajuste estatístico quando aplicados após 37

semanas de dados de Kaplan–Meier; contudo, ambos resultaram em extrapolações excessivamente otimistas. Já as extrapolações pelas distribuições log-logística e log-normal forneceram estimativas de longo prazo semelhantes, consideradas clinicamente plausíveis. Dado que estas duas distribuições apresentam comportamento similar e a log-logística foi a curva de melhor ajuste para o braço de tratamento padrão, tanto nos escores AIC/BIC quanto visualmente, esta distribuição foi definida como preferencial para ambos os braços nesta abordagem. O modelo log-normal foi explorado em análise de cenário, juntamente com o modelo Weibull, considerando que forneceram uma estimativa mais conservadora dos dados.

Funções paramétricas por partes: FPS após 46 semanas

As estatísticas de ajuste dos modelos após o ponto de corte em 46 semanas estão apresentadas na Tabela 20, enquanto a Figura 14 e Figura 15 apresentam as extrapolações para pembrolizumabe e tratamento padrão, respectivamente.

Tabela 20. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

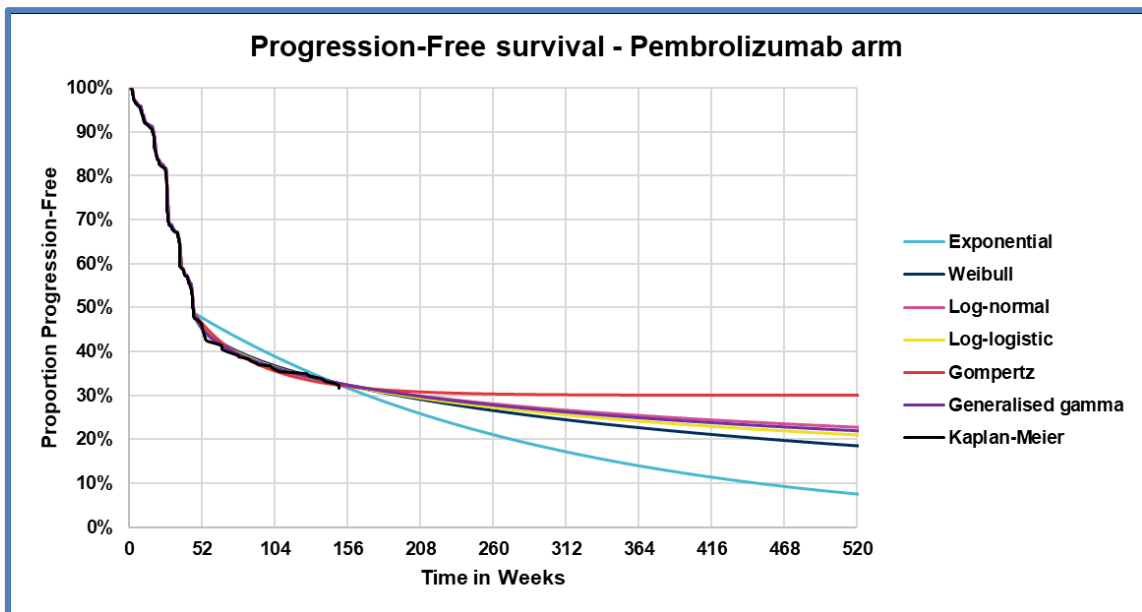
FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	538,54	541,34	539,94	6	627,11	629,56	628,34	2
Weibull	524,31	529,90	527,11	3	627,52	632,43	629,97	5
Log-normal	523,48	529,07	526,27	1	624,79	629,70	627,25	1
Log-logística	523,73	529,32	526,52	2	626,79	631,70	629,24	3
Gompertz	527,14	532,73	529,94	5	627,22	632,13	629,68	4
Gama generalizada	525,37	533,75	529,56	4	626,78	634,14	630,46	6

FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Na avaliação dos escores AIC e BIC para ajuste do modelo, apresentados na Tabela 20, não foi identificado uma distribuição com ajuste claramente superior em ambos os braços, embora a log-normal tenha apresentado o melhor desempenho considerando a média de AIC e BIC. As diferenças entre os valores não foram clinicamente relevantes, exceto para a distribuição

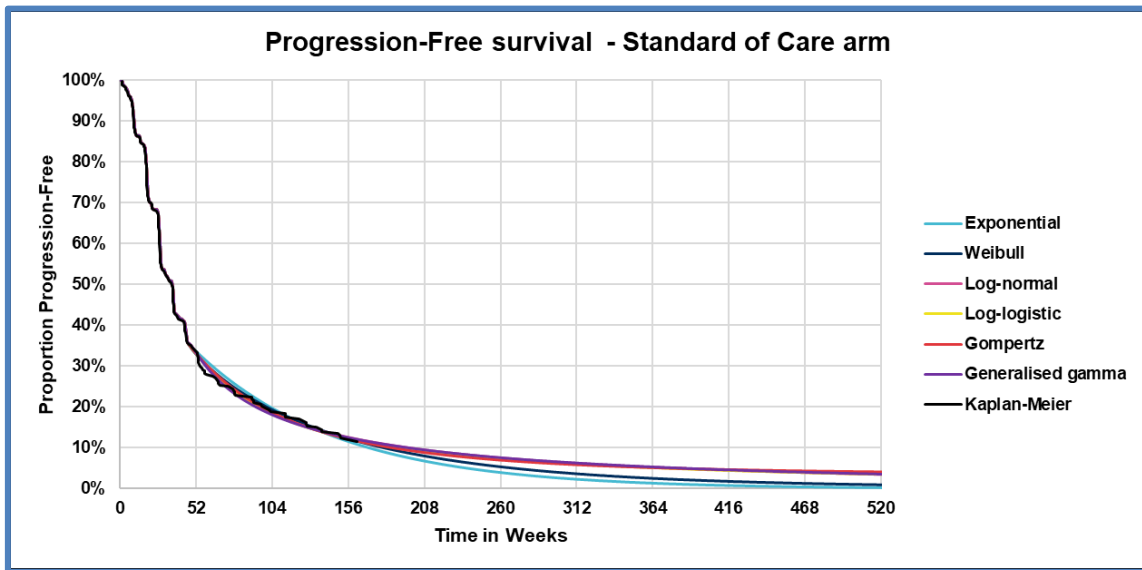
exponencial no braço de pembrolizumabe. A Figura 14 evidencia que, para o braço pembrolizumabe, as distribuições exponencial e Gompertz resultaram em extrapolações excessivamente pessimista e otimista, respectivamente, sendo, portanto, considerados não plausíveis do ponto de vista clínico. Para o braço de tratamento padrão, a Figura 15 mostrou que todos os modelos apresentaram ajuste visual adequado. Dessa forma, o modelo preferido na abordagem de Kaplan–Meier de 46 semanas foi a log-normal para ambos os braços. A log-normal apresentou o melhor ajuste estatístico considerando a média de AIC e BIC, forneceu extrapolações defensáveis para pembrolizumabe e extrapolações otimistas para o tratamento padrão, sugerindo estimativas conservadoras.

Figura 14. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em pacientes em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; SLP: Sobrevida livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Figura 15. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: SLP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; SLP: Sobrevivência livre de progressão; PPC: pontuação positiva combinada; PFS-INV: Progression-free survival investigator assessed.

Resumo e caso base

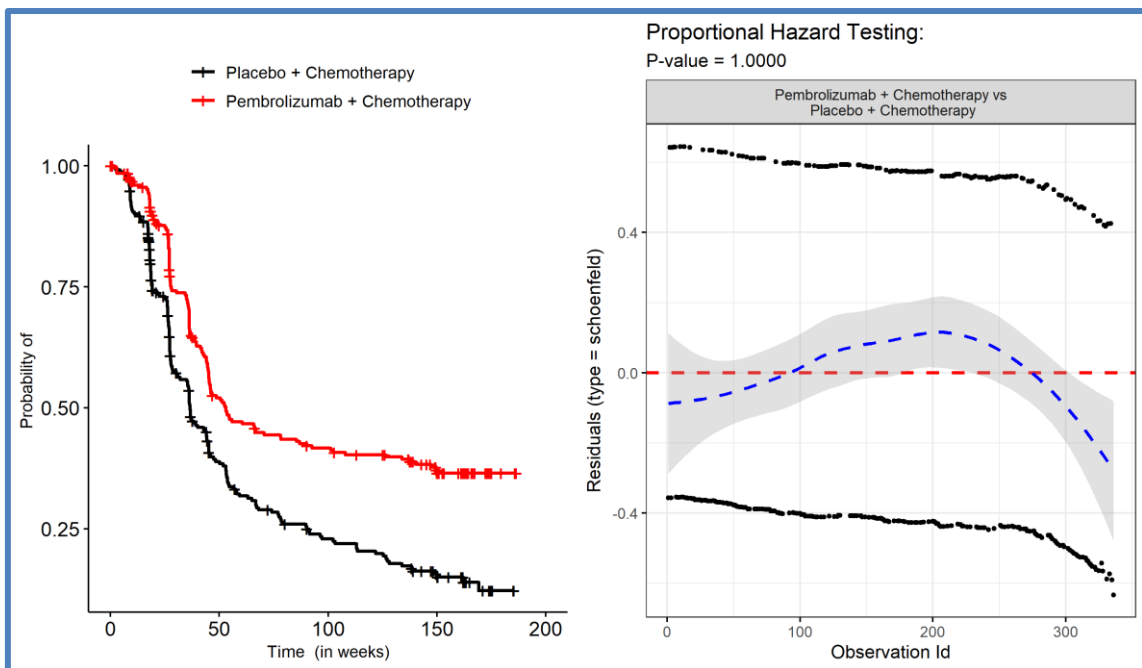
Com base nas evidências apresentadas, o uso direto dos dados de Kaplan–Meier até o ponto de corte de 37 ou 46 semanas mostrou-se mais apropriado do que o uso de FPS isoladas para a extrapolação de pembrolizumabe. Para o braço de tratamento padrão, não foram observadas variações significativas entre os diferentes métodos. No caso base, a abordagem com dados da Kaplan-Meier até 37 semanas combinada as FPS foi a preferida em relação ao ponto de corte de 46 semanas. Essa opção foi mais conservadora e já havia sido previamente aceita pelo comitê do NICE ao avaliar métodos de modelagem com dados de análise interina. Resultados alternativos com o ponto de corte de 46 semanas serão apresentados na análise de cenário. Conforme discutido na Seção “Funções paramétricas por partes: FPS após 37 semanas”, a distribuição log-logística foi a preferida quando utilizado o corte de 37 semanas. No caso base, recomenda-se que a mesma abordagem seja utilizada para ambos os braços, em conformidade com as boas práticas de modelagem; contudo, avaliou-se um cenário que considera a extrapolação a partir do ponto de corte de 37 semanas para pembrolizumabe, e as função paramétrica isolada para o tratamento padrão.

Tempo até a progressão

Os desfechos TAP e SLP diferem no fato de que, na SLP, os óbitos são registrados como evento, enquanto em TAP são considerados como censura. Dessa forma, o TAP mensura especificamente o tempo até a progressão, ao passo que o SLP corresponde ao tempo até um desfecho composto de progressão ou óbito. As análises a seguir utilizam a progressão avaliada pelo investigador, em vez da avaliação pelo comitê independente de revisão cega. Essa escolha reflete de forma mais adequada a prática clínica, na qual o médico é responsável por determinar se houve a progressão da doença do paciente.

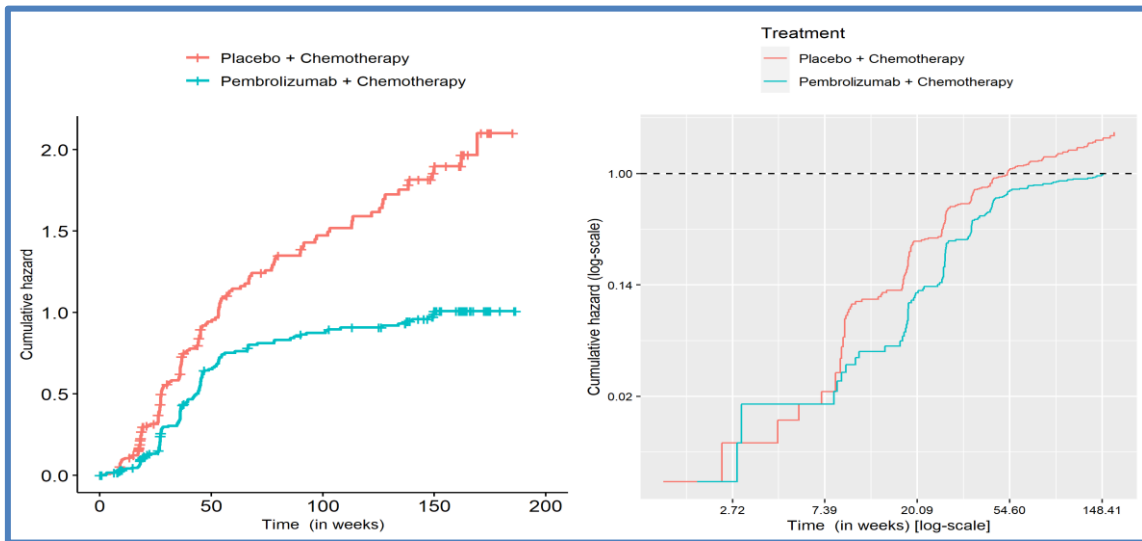
As análises de Kaplan-Meier para TAP em pacientes com (PPC) ≥ 1 são apresentadas na Figura 16, evidenciando que os dados de TAP não estavam totalmente maduros no braço de pembrolizumabe. Para extrapolar os desfechos além do período do ensaio, foi necessária a utilização das FPS. Testes estatísticos de proporcionalidade de riscos, bem como a avaliação visual dos dados da Kaplan-Meier, indicaram que os riscos de TAP para pembrolizumabe e tratamento padrão não eram proporcionais (Figura 16 e Figura 17). Dessa forma, modelos de sobrevida independentes foram ajustados para cada braço.

Figura 16. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



KM: Kaplan-Meier; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

Figura 17. Risco cumulativo ao longo do tempo: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

Funções paramétricas de sobrevida

As estatísticas de ajuste para cada distribuição estão apresentadas na Tabela 21. enquanto a Figura 18 e Figura 19 apresentam as extrapolações para pembrolizumabe e tratamento padrão, respectivamente. A distribuição gama generalizada apresentou o melhor ajuste estatístico para ambos os braços de tratamento, conforme demonstrado na Tabela 21. A Figura 18 mostra as extrapolações dessa e de outras distribuições, evidenciando que as FPS isoladas não conseguiram representar adequadamente, de forma visual, os dados do pembrolizumabe.

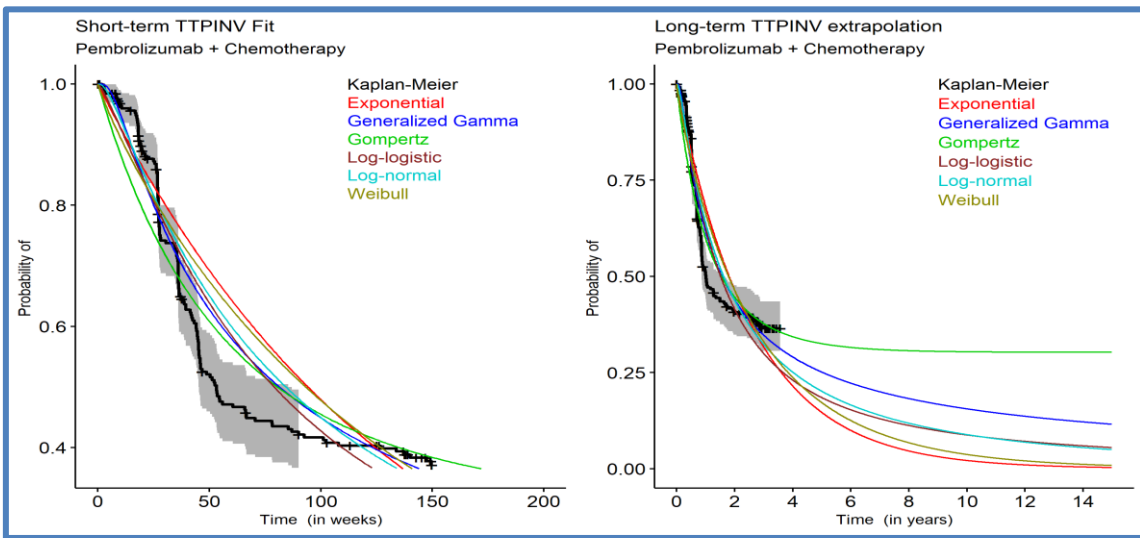
Tabela 21. Estatísticas de ajuste das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	1.704,71	1.708,32	1.706,52	5	2.015,61	2.019,23	2.017,42	5
Weibull	1.704,57	1.711,79	1.708,18	6	2.016,87	2.024,11	2.020,49	6
Log-normal	1.670,11	1.677,33	1.673,72	2	1.976,05	1.983,28	1.979,67	1
Log-logística	1.676,75	1.683,96	1.680,35	4	1.976,14	1.983,37	1.979,75	2

Gompertz	1.676,55	1.683,77	1.680,16	3	2.011,05	2.018,29	2.014,67	4
Gama generalizada	1.661,55	1.672,38	1.666,96	1	1.974,35	1.985,20	1.979,78	3

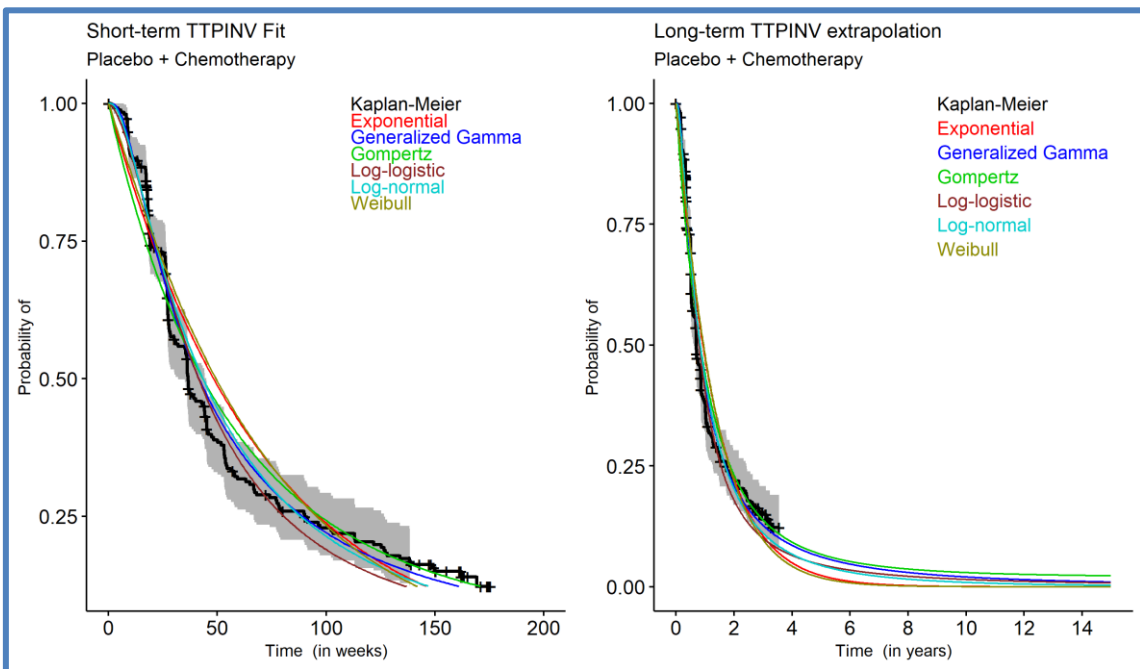
FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 18. Extrapolação das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Figura 19. Extrapolação das FPS: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Funções paramétricas por partes: FPS após 37 semanas

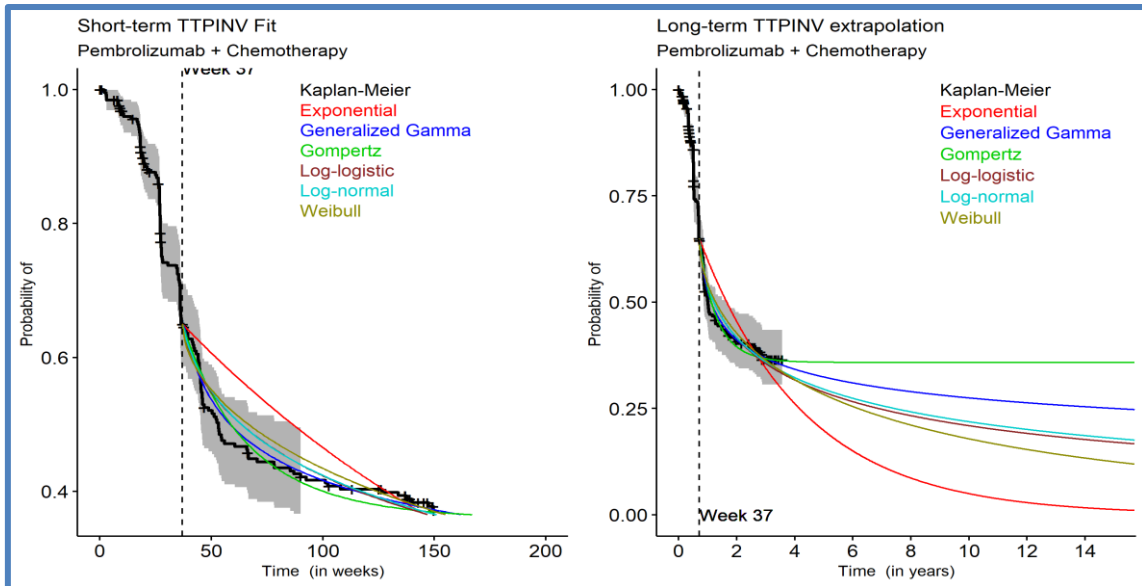
As estatísticas de ajuste dos modelos após o ponto de corte em 37 semanas estão apresentadas na Tabela 22, enquanto a Figura 20 e Figura 21 apresentam as extrapolações para pembrolizumabe e tratamento padrão, respectivamente. Ao considerar a extrapolação das curvas após 37 semanas, nota-se um melhor ajuste visual aos dados em comparação à abordagem FPS isoladas. A maioria dos modelos ajustados após 37 semanas apresentou ajuste visual adequado aos dados de pembrolizumabe, com exceção da distribuição exponencial, que se mostrou inadequada tanto no curto quanto no longo prazo. Na avaliação dos critérios de AIC e BIC, os modelos de melhor ajuste para o braço pembrolizumabe foram a gama generalizada e a Gompertz. Para o braço de tratamento padrão, a distribuição Gompertz e a log-logística apresentaram o melhor ajuste estatístico.

Tabela 22. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	775,81	778,81	777,31	6	763,58	766,23	764,90	5
Weibull	748,67	754,66	751,67	5	761,64	766,95	764,30	4
Log-normal	738,65	744,65	741,65	3	760,46	765,77	763,12	3
Log-logística	744,06	750,06	747,06	4	759,30	764,61	761,96	1
Gompertz	735,75	741,74	738,74	2	760,14	765,45	762,79	2
Gama generalizada	734,08	743,08	738,58	1	761,30	769,26	765,28	6

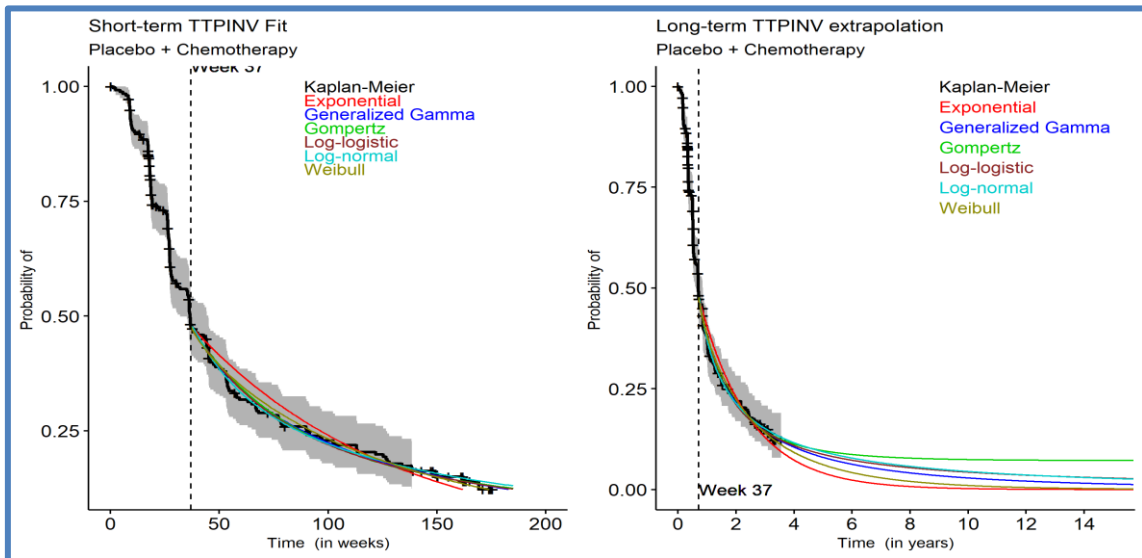
FPS: Funções paramétricas de sobrevida; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 20. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Figura 21. Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevida; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Funções paramétricas por partes: FPS após 46 semanas

As estatísticas de ajuste dos modelos após o ponto de corte em 46 semanas estão apresentadas na Tabela 23, enquanto a Figura 22 e Figura 23 apresentam as extrapolações para pembrolizumabe e tratamento padrão, respectivamente.

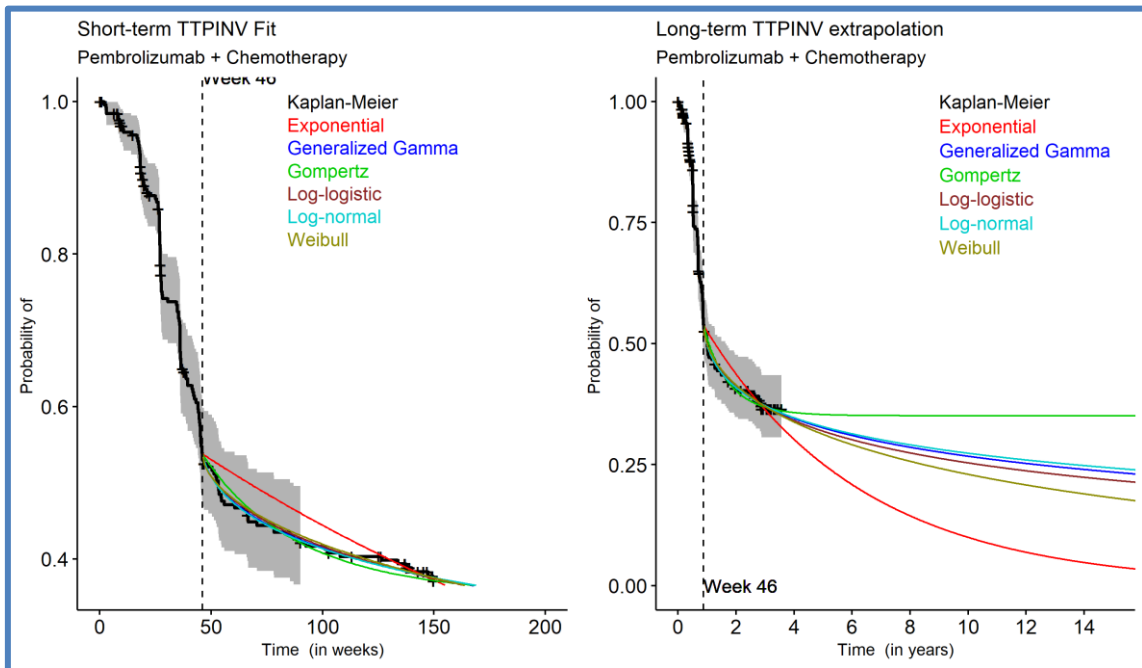
Na avaliação dos critérios de AIC e BIC para ajuste do modelo, apresentados na Tabela 23, de forma semelhante ao observado para SLP com o corte em 46 semanas, não foi identificado um modelo com ajuste claramente superior em ambos os braços, sendo o único modelo com ajuste notadamente inadequado o exponencial para pembrolizumabe. Conforme ilustrado na Figura 22, a maioria dos modelos com ponto de corte após 46 semanas apresentou ajuste visual razoável aos dados de pembrolizumabe; entretanto, o modelo exponencial mostrou ajuste visual insatisfatório e extrapolação de longo prazo implausível. O modelo preferencial para a abordagem de 46 semanas foi a log-normal, ajustado para ambos os braços (pembrolizumabe e tratamento padrão), em consonância com a análise de SLP.

Tabela 23. Estatísticas de ajuste das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	493,67	496,47	495,07	6	589,70	592,13	590,91	2
Weibull	478,99	484,59	481,79	3	590,35	595,21	592,78	5
Log-normal	478,07	483,67	480,87	1	587,63	592,49	590,06	1
Log-logística	478,49	484,08	481,28	2	589,40	594,26	591,83	3
Gompertz	482,29	487,89	485,09	5	589,83	594,69	592,26	4
Gama generalizada	480,03	488,42	484,23	4	589,60	596,90	593,25	6

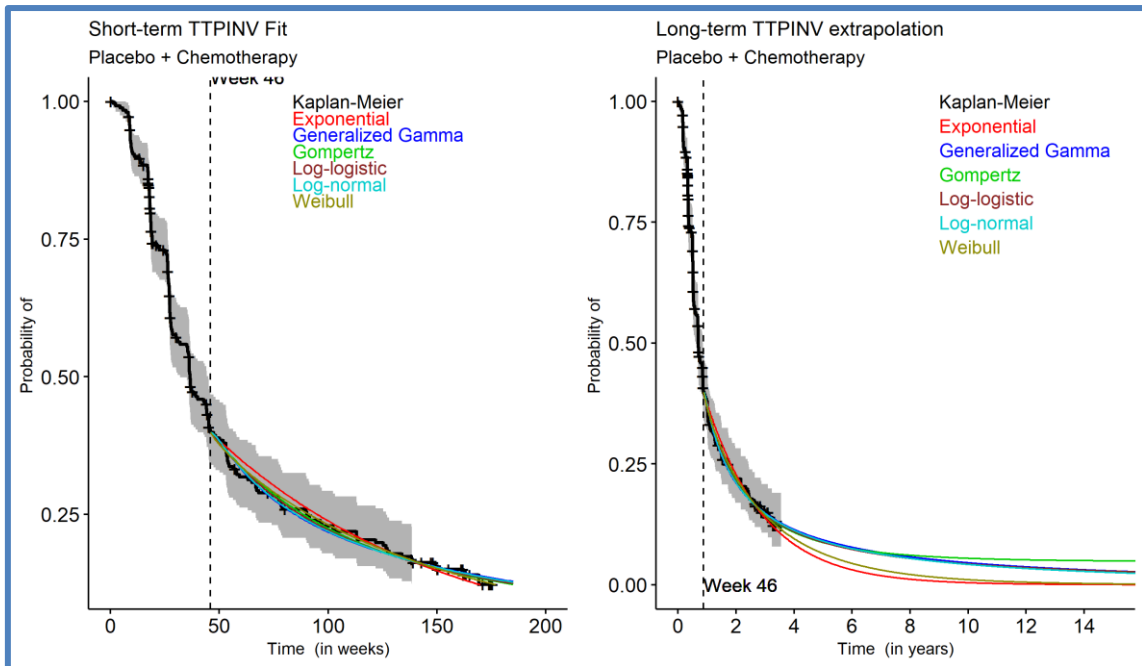
FPS: Funções paramétricas de sobrevida; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 22. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Figura 23. Extrapolação das FPS após o corte em 46 semanas: TAP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.



FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; TAP: Tempo até a progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

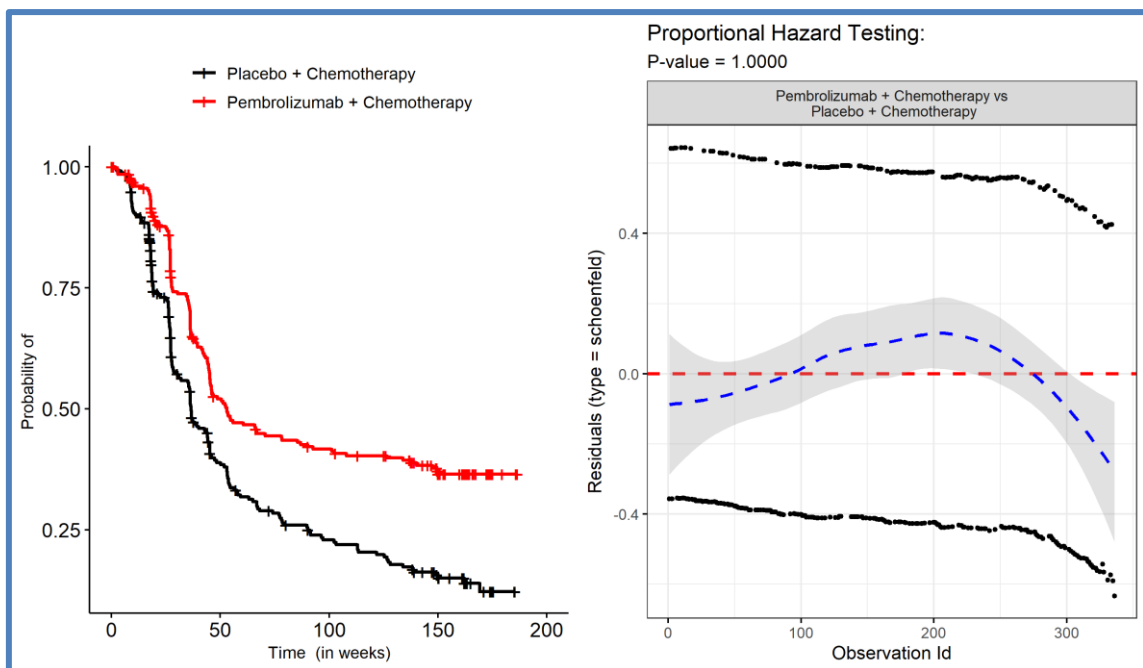
Resumo e caso base

No caso base, a abordagem preferida foi Kaplan–Meier até 37 semanas seguida pela FPS log-logística, principalmente em função do modelo escolhido para extrapolar a SLP. Todos os cenários descritos na seção de SLP, como o uso dos modelos log-normal e Weibull em 37 semanas ou métodos alternativos, incluindo a abordagem de 46 semanas combinada a FPS, foram aplicados simultaneamente tanto para SLP quanto para TAP. Essa estratégia visa evitar extrapolações implausíveis decorrentes da modelagem de desfechos codependentes com métodos de extrapolação distintos.

Sobrevida pós-progressão

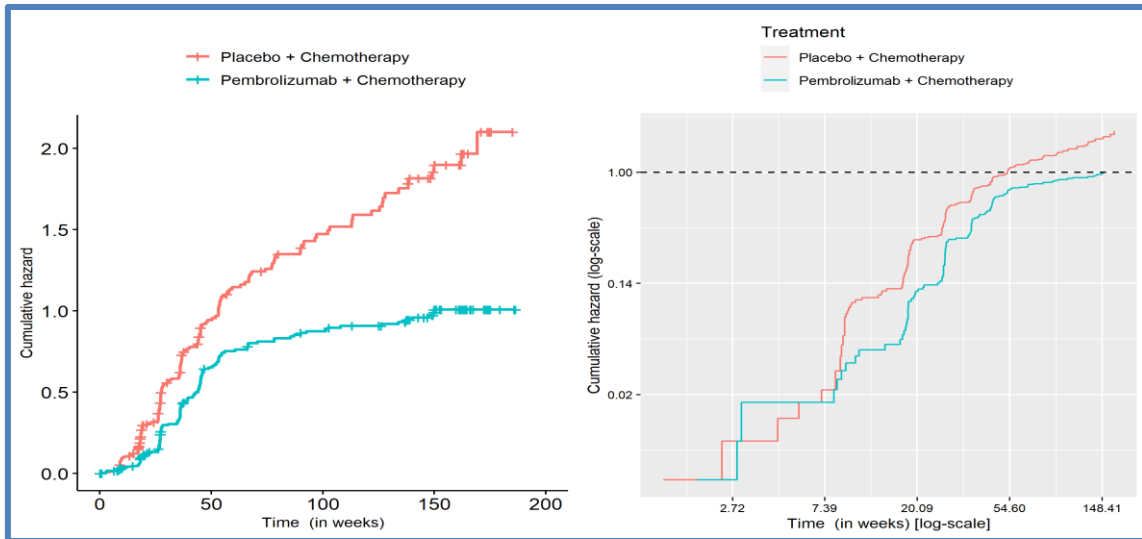
As análises de Kaplan–Meier para SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 são apresentadas na Figura 24, demonstrando que os dados de SPP estavam maduros. Ainda assim, foi necessária a utilização de FPS para extrapolar os desfechos além do período do estudo. Testes estatísticos de proporcionalidade de riscos, bem como a avaliação visual dos dados da Kaplan-Meier, indicaram que os riscos de SPP para pembrolizumabe e tratamento padrão não eram proporcionais (Figura 24 e Figura 25). Dessa forma, modelos de sobrevivência independentes foram ajustados para cada braço.

Figura 24. Gráfico de KM e resíduos de Schoenfeld: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



KM: Kaplan-Meier; SPP: Sobrevida pós-progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

Figura 25. Risco cumulativo ao longo do tempo: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .



SPP: Sobrevida pós-progressão; PPC: pontuação positiva combinada.

As estatísticas de ajuste das FPS estão apresentadas na Tabela 24, com as respectivas extrapolações ilustradas na

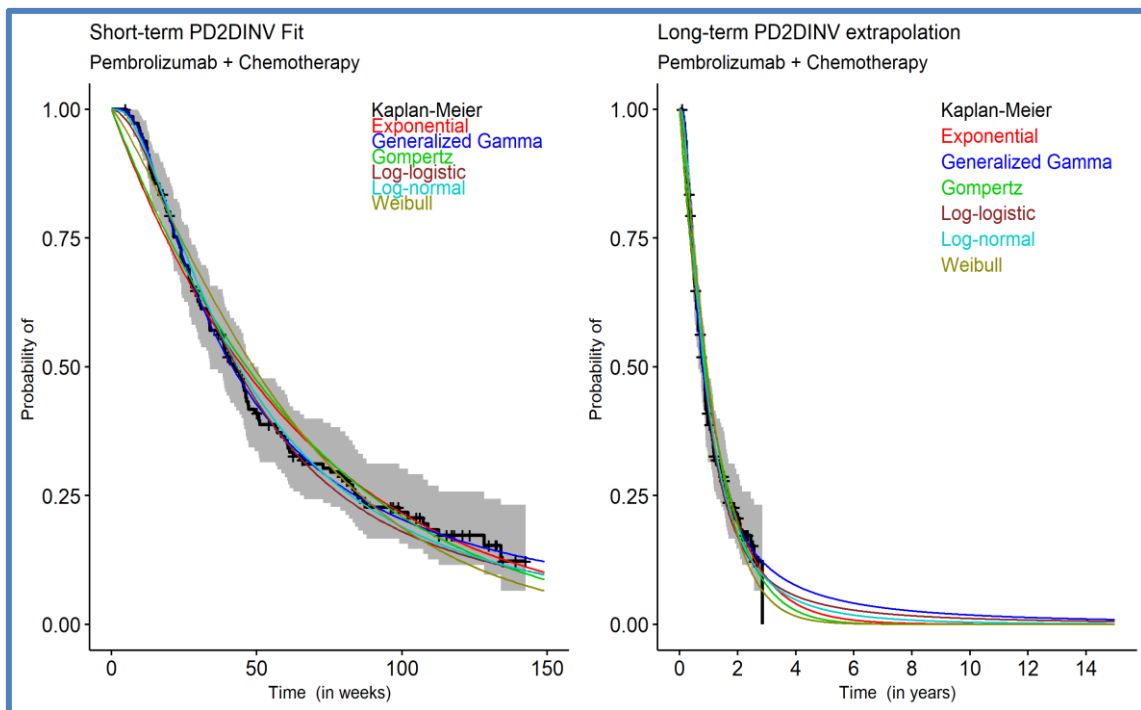
Figura 26 e Figura 27. A extrapolação com as FPS isoladas apresentou bom ajuste aos dados, com extrapolações de longo prazo plausíveis para ambos os braços. Na avaliação do ajuste pelos critérios de AIC e BIC, o modelo preferido para o braço de pembrolizumabe foi o gama generalizada, enquanto para o braço de tratamento padrão foi o log-logística. Considerando não haver justificativa clínica significativa para esperar desfechos distintos no período pós-progressão, o mesmo modelo foi considerado para ambos os braços. Foram investigados os resultados utilizando as distribuições gama generalizada e log-logística aplicadas a ambos os braços. Contudo, o uso da log-logística resultou em um cenário contraintuitivo, no qual os pacientes em pembrolizumabe apresentaram SPP inferior àqueles em tratamento padrão. Espera-se que pacientes tratados com pembrolizumabe, cuja doença progride mais lentamente e que, portanto, apresentam melhor condição clínica, tenham SPP equivalente ou superior em relação aos tratados com tratamento padrão. Por esse motivo, a log-logística foi excluída, e no caso base adotou-se a distribuição gama generalizada para ambos os braços, na qual prevê uma melhora modesta no SPP para pacientes tratados com pembrolizumabe.

Tabela 24. Estatísticas de ajuste das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

FPS	Pembrolizumabe + Tratamento padrão				Placebo + Tratamento padrão			
	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank	AIC	BIC	Média	AIC/BIC Rank
Exponencial	1.192,64	1.195,63	1.194,13	5	1.552,73	1.556,01	1.554,37	3
Weibull	1.187,77	1.193,75	1.190,76	4	1.553,28	1.559,83	1.556,56	5
Log-normal	1.169,45	1.175,43	1.172,44	1	1.548,61	1.555,16	1.551,89	2
Log-logística	1.173,48	1.179,46	1.176,47	3	1.547,86	1.554,42	1.551,14	1
Gompertz	1.194,26	1.200,24	1.197,25	6	1.554,69	1.561,25	1.557,97	6
Gama generalizada	1.168,75	1.177,72	1.173,24	2	1.548,59	1.558,42	1.553,50	4

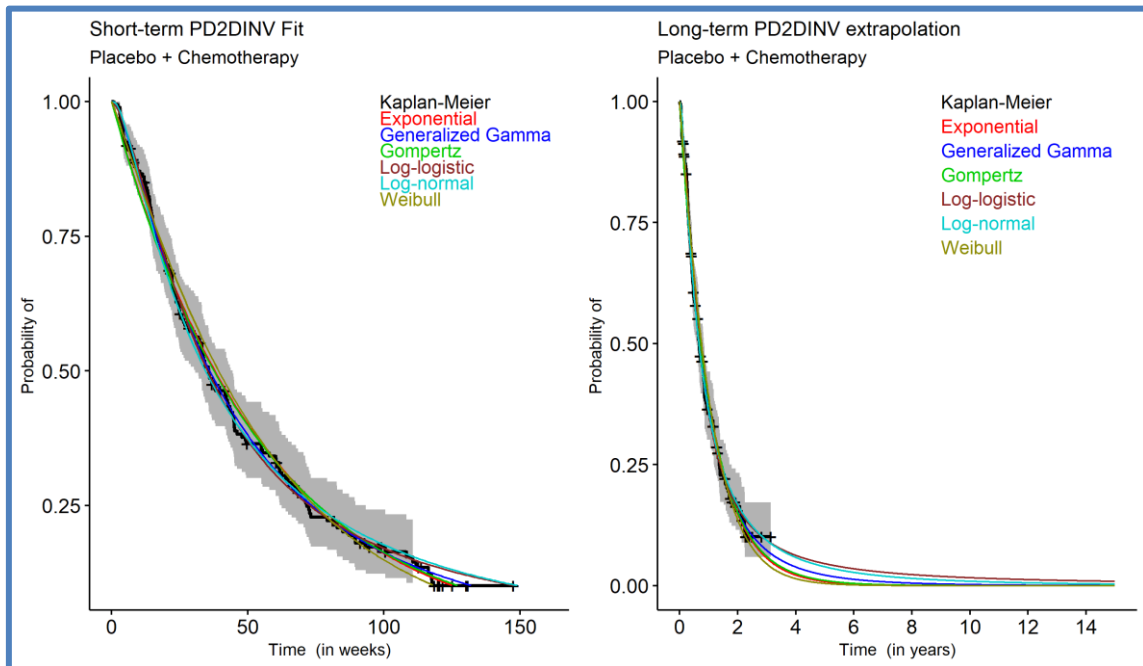
FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; SPP: Sobrevivência pós-progressão; PPC: pontuação positiva combinada; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion.

Figura 26. Extrapolação das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Pembrolizumabe.



FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; SPP: Sobrevivência pós-progressão; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Figura 27. Extrapolação das FPS: SPP em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 – Tratamento padrão.

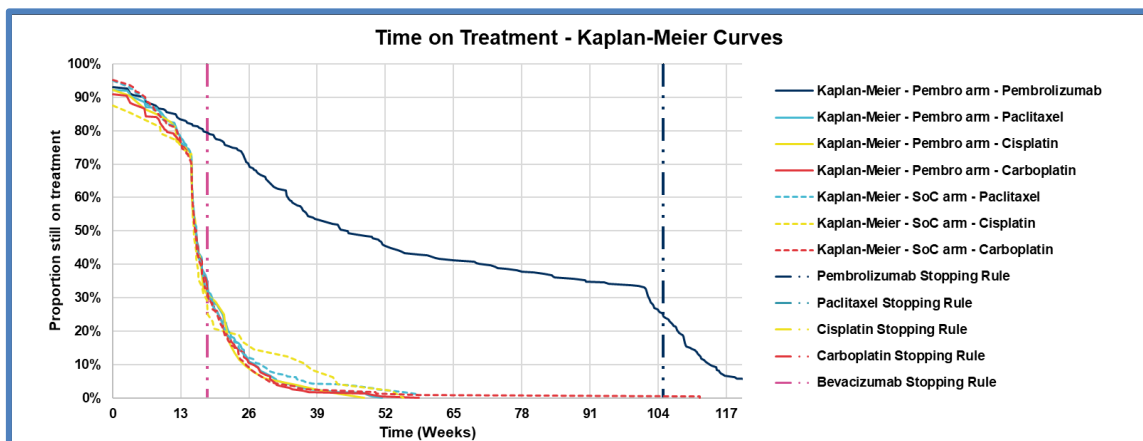


FPS: Funções paramétricas de sobrevivência; SPP: Sobrevivência pós-progredição; PPC: pontuação positiva combinada; TTP-INV: Time to progression investigator assessed.

Tempo em tratamento

Para paclitaxel, cisplatina e carboplatina, o TET foi modelado diretamente a partir dos dados de Kaplan–Meier do estudo KN-826, ajustados pela Intensidade Relativa de Dose (RDI) registrada no estudo.(18) Todos esses tratamentos (com exceção do bevacizumabe) possuem regra de parada após 6 ciclos de tratamento. A curva de TET está apresentada na Figura 28.

Figura 28. Tempo em tratamento no estudo KN-826.



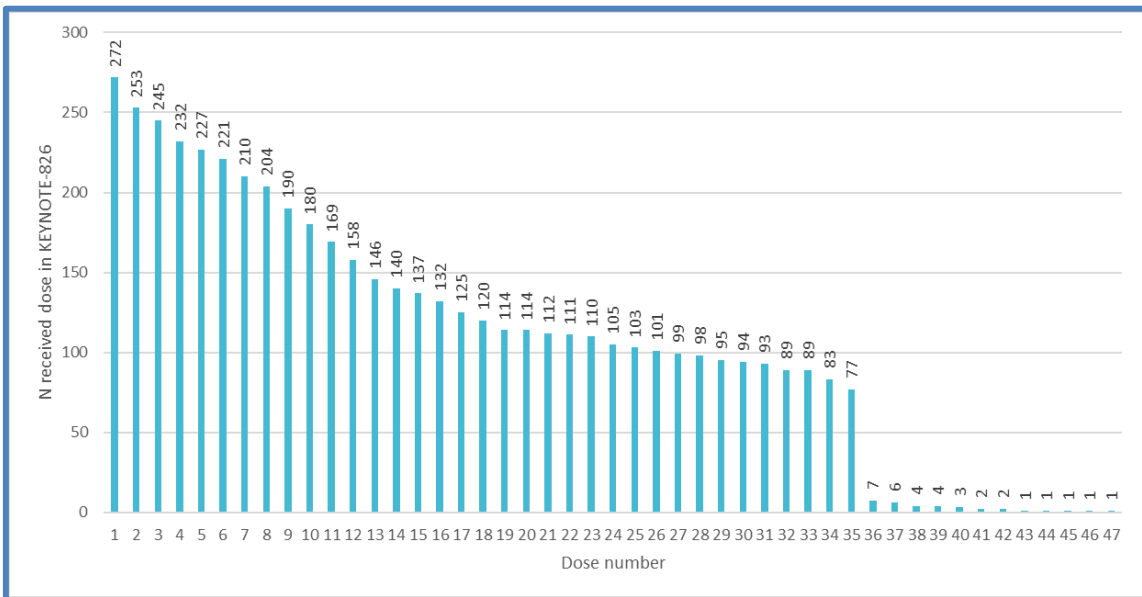
SoC: Standard of care (tratamento padrão).

O tempo em tratamento observado para pembrolizumabe no estudo KN-826 foi superior ao esperado na prática clínica. Sete pacientes receberam doses além das 35 previstas no protocolo do estudo e na bula do produto.(18,33) Um cenário foi conduzido para avaliar o impacto da remoção dos custos após as 35 doses previstas nestes pacientes, sendo o impacto negligenciável nos resultados.

Embora o modelo mantenha a funcionalidade original para estimar os custos de tratamento com pembrolizumabe, curva completa de Kaplan-Meier ajustada pela RDI, também foi incorporado um método de custeio direto. Esse método calcula de forma exata o custo associado ao número de pacientes que receberam a enésima dose de pembrolizumabe, até o máximo de 47 doses, número máximo administrado a um paciente no estudo (Figura 29).

Considerando o contexto brasileiro, o número de ciclos de pembrolizumabe foi limitado a 35, conforme a indicação de bula.(33) Essa abordagem permite uma estimativa precisa do TET observado no estudo KN-826, ao mesmo tempo em que evita a superestimação decorrente da censura no final da curva de KM. Contudo, no caso base, o cálculo de custo foi realizado a partir dos dados observados de TET.

Figura 29. Número de doses recebidas no estudo KN-826.



4.4.3 Segurança

Na análise de caso base, foram incluídos os EAs de Grau 3–5 relacionados ao tratamento que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes em qualquer um dos braços do estudo KN-826 (Tabela 25). O impacto nos custos incrementais de EAs menos graves ou daqueles que ocorreram em menos de 5% dos pacientes sobre os resultados de custo-utilidade provavelmente são desprezíveis. As perdas em QALY associadas aos EAs foram calculadas multiplicando-se a taxa do EA (com base nos dados do KN-826) pelo valor de desutilidade associado a um EA de Grau ≥ 3 (com base nos dados de utilidade do KN-826, seção 4.5 e pela duração do EA (com base nos dados do KN-826, Tabela 26). Os custos associados aos EAs foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS (SIGTAP), detalhamento disponível na Seção 4.6.3.(65)

Tabela 25. Incidência de EAs grau 3 a 5 relacionados ao tratamento: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Evento adverso	Pembrolizumabe (n=272) Incidência: n(%)	Tratamento padrão (n=275) Incidência: n(%)
Anemia	77 (28,31%)	74 (27,01%)
Redução da contagem de neutrófilos	37 (13,60%)	22 (8,03%)
Neutropenia	36 (13,24%)	28 (10,22%)
Infecção do trato urinário	27 (9,93%)	23 (8,39%)
Hipertensão	29 (10,66%)	34 (12,41%)
Trombocitopenia	19 (6,99%)	12 (4,38%)
Neutropenia Febril	20 (7,35%)	12 (4,38%)
Redução da contagem de plaquetas	21 (7,72%)	13 (4,74%)
Redução da contagem de leucócitos	19 (6,99%)	11 (4,01%)
Qualquer EA	225 (82,72%)	206 (75,18%)

EA: Evento adverso; PPC: pontuação positiva combinada.

Tabela 26. Duração de EAs grau 3 a 5 relacionados ao tratamento: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.

Evento adverso	Pembrolicumabe (n=272) Média de dias	Tratamento padrão (n=275) Média de dias
Anemia	172,62	136,84
Redução da contagem de neutrófilos	14,91	17,27
Neutropenia	13,38	25,90
Infecção do trato urinário	101,10	35,57
Hipertensão	312,76	215,35
Trombocitopenia	92,46	116,00
Neutropenia Febril	8,46	10,92
Redução da contagem de plaquetas	43,56	58,65
Redução da contagem de leucócitos	41,79	48,67

EA: Evento adverso; PPC: pontuação positiva combinada.

4.4.4 Tratamento subsequente (segunda linha em diante)

De acordo com os dados da análise final, 27,7% dos pacientes receberam algum tratamento oncológico subsequente às intervenções do estudo KN-826. A Tabela 27 apresenta a proporção de pacientes que receberam tratamento subsequente de forma global, bem como para cada agente utilizado por pelo menos 3% dos pacientes em qualquer um dos braços. A distribuição dos tratamentos subsequentes reflete, de forma geral, as terapias aprovadas no Brasil; portanto, o custo do bevacizumabe não foi incluído no caso base. Os custos dos tratamentos subsequentes são descritos na Seção 5.4.1.

Tabela 27. Distribuição de tratamentos subsequentes: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) \geq 1.

Segunda linha	Pembrolizumabe (n=272)		Tratamento padrão (n=275)	
	Percentual de pacientes	Duração do tratamento em dias	Percentual de pacientes	Duração do tratamento em dias
		Média (ep)		Média (ep)
Carboplatina	13,41%	161,00 (36,00)	17,79%	132,30 (15,00)
Cisplatina	6,09%	55,10 (13,90)	7,61%	62,80 (13,30)
Gencitabina	8,20%	96,70 (20,40)	13,81%	103,40 (16,90)

PPC: pontuação positiva combinada; ep: Erro padrão.

Nota: A distribuição dos tratamentos subsequentes foi baseada no ensaio KN-826. (41) Entretanto, como o bevacizumabe não possui reembolso no Brasil, sua participação foi proporcionalmente redistribuída entre os demais esquemas disponíveis.

Vale ressaltar que o denominador utilizado para o cálculo de percentual de pacientes em uso de tratamentos subsequentes corresponde ao total de pacientes que ingressaram no estudo, e não apenas a aqueles que haviam progredido durante a análise. Considerando que o TAP para o braço de pembrolizumabe apresentou menor proporção de pacientes que progrediram ao longo do tempo, é esperada uma menor proporção de pacientes que receberam algum tratamento subsequente nesse braço em comparação ao tratamento padrão (27,7% versus 39,2%).

4.5 Mensuração e valoração dos desfechos em saúde

4.5.1 Qualidade de vida relacionada à saúde dos estudos clínicos

O estado de saúde autorreferido foi mensurado no estudo KN-826 por meio do questionário genérico EQ-5D-5L. O instrumento contempla cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão), cada uma avaliada em escala de 5 níveis (1 = nenhum problema; 5 = problema extremo). Os dados obtidos podem ser convertidos em valores de utilidade por meio de algoritmos populacionais publicados. Para a presente análise, adotou-se o algoritmo específico dos Estados Unidos para todos os estados de saúde.(60)

A coleta do EQ-5D-5L foi realizada no Dia 1 dos ciclos 1 a 14 (1 ciclo = 3 semanas). Após o Ciclo 14, a coleta ocorreu a cada dois ciclos, no término do tratamento e no seguimento de segurança.

A análise das utilidades baseou-se na população *Full Analysis Set (FAS)*, definida como pacientes randomizados que receberam ao menos uma dose do tratamento em estudo e completaram

pelo menos um questionário EQ-5D-5L. Os pacientes foram analisados conforme o braço de tratamento atribuído na randomização.

Na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 , foram incluídos 520 pacientes, resultando em 7.228 questionários do EQ-5D-5L. No total, 548 pacientes foram randomizados, 545 receberam tratamento e 520 completaram ao menos um questionário EQ-5D-5L.

4.5.2 Análise estatística

Na abordagem por status de progressão, a utilidade é vinculada ao estado clínico do paciente (livre de progressão versus doença progressiva). Essa abordagem apresenta limitações, pois os dados de utilidade coletados no ensaio clínico tornam-se menos frequentes após a progressão. Além disso, não houve coleta adicional de utilidades em estágios mais avançados da doença. Dessa forma, as estimativas de utilidade para o estado de doença progressiva refletem, em sua maioria, o período imediatamente após a progressão, podendo potencialmente superestimar a qualidade de vida nesse estado.

De acordo com relatório do NICE, tanto as análises baseadas em progressão (realizadas por modelos lineares de efeitos mistos ou por médias simples) quanto a abordagem por tempo até o óbito foram consideradas metodologicamente apropriadas.(66)

Na abordagem por tempo até o óbito, as utilidades no modelo de custo-utilidade foram aplicadas com base na distribuição dos pacientes em diferentes categorias de tempo até o óbito (< 30; 30–90; 90–180; 180–360; ≥ 360 dias até o óbito). Essa abordagem, desenvolvida por Batty et al., 2011 e Hatswell et al., 2014 reflete de forma mais acurada o declínio da qualidade de vida em pacientes com câncer avançado ou metastático à medida que se aproximam do óbito. A utilização de múltiplos estados de saúde permite capturar esse declínio de maneira mais detalhada ao longo do tempo e pode oferecer melhor ajuste em comparação à abordagem por status de progressão, que considera apenas se o paciente está livre de progressão ou com progressão da doença.(67,68)

As limitações da abordagem por tempo até o óbito incluem a dependência exclusiva da sobrevivência global e a classificação de alguns registros como “desconhecidos”, nos casos em que a utilidade foi mensurada até 360 dias da data de censura de SG, impossibilitando a categorização adequada.

Adicionalmente, foi estimada uma desutilidade associada a EA, definida como a diferença entre a utilidade medida na ausência de EA de Grau ≥ 3 e a utilidade medida durante a ocorrência de um EA de Grau ≥ 3 . O efeito do tratamento foi avaliado para verificar se as abordagens adotadas capturaram adequadamente o impacto clínico da intervenção.

4.5.3 Avaliação do modelo

As análises foram conduzidas na população com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 , composta por 520 pacientes, totalizando 7.228 mensurações do EQ-5D-5L.

Entre os 12 modelos avaliados, os estados de saúde definidos por categorias de tempo até o óbito e os eventos adversos de Grau ≥ 3 foram identificados como preditores estatisticamente significativos da qualidade de vida. O efeito do tratamento não apresentou significância estatística na maioria dos modelos, sugerindo que as variações na qualidade de vida entre os braços foram adequadamente capturadas pelos estados de saúde (tempo até o óbito) considerados. Os modelos selecionados para a estimativa de utilidades com base na abordagem por tempo até o óbito encontram-se sumarizados na Tabela 28.

Tabela 28. Modelo de regressão de utilidade preferencial: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Tipo de modelo	Parâmetro de efeito fixo	Estimativa	Erro Padrão	p-valor
Tempo até o óbito	Intercepto	0,3937	0,0308	<2e-16
	TTO 30-90 dias	0,1111	0,0299	0,0002
	TTO 90-180 dias	0,2643	0,0296	<2e-16
	TTO 180-360 dias	0,3402	0,0297	<2e-16
	TTO ≥ 360 dias	0,3933	0,0303	<2e-16
	EA Grau ≥ 3	-0,0375	0,0057	4,54e-11

PPC: pontuação positiva combinada; TTO: Tempo até o óbito.

4.5.4 Resumo e caso base

Os valores de utilidade utilizados na análise de caso base estão apresentados na Tabela 29. No caso base, o modelo emprega utilidades derivadas da abordagem por tempo até o óbito (*time-to-death*), utilizando como fonte os valores de referência da população dos Estados Unidos.

Tabela 29. Modelo de regressão de utilidade preferencial: em pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Modelo de regressão	Tempo até o óbito	Expressão de PD-L1 (PPC ≥ 1)
Tempo até o óbito	0-30 dias	0,394
	30-90 dias	0,505
	90-180 dias	0,658
	180-360 dias	0,734
	≥ 360 dias	0,787
	Perda de QALY por EA	-0,038

PPC: pontuação positiva combinada; TTO: Tempo até o óbito; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; EA: Eventos adversos.

4.6 Identificação, medição e avaliação de custos e uso de recursos de saúde

No modelo, os custos provenientes de códigos do SIGTAP, incluindo aquisição de quimioterápicos, administração de medicamentos, utilização de recursos, manejo de eventos adversos e cuidados em fim de vida, foram ajustados pela aplicação de um fator de correção de 2,8, multiplicado sobre o custo unitário correspondente. Esse fator foi adotado para refletir o financiamento tripartite (federal, estadual e municipal), dado que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais. Tal premissa tem sido utilizada em relatórios recentes da CONITEC.(69–72)

Não foram incluídos custos indiretos, uma vez que a análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.(58)

4.6.1 Custo da intervenção

Custo de aquisição de medicamentos

De acordo com o desenho do estudo KN-826 e a aprovação regulatória da ANVISA, o modelo usa uma dose fixa de 200 mg de pembrolizumabe, administrada como uma infusão intravenosa de 30 minutos a cada 3 semanas. O preço proposto para incorporação de um frasco de 100 mg de pembrolizumabe é de R\$ 7560,00. Assim, o custo de aquisição do medicamento para administração de um ciclo de pembrolizumabe é de R\$ 15.120,00.

A dosagem de alguns tratamentos no modelo depende do peso corporal ou da área de superfície corporal (ASC) das pacientes. Para a análise do caso base, todos os tratamentos que são dosados de acordo com o peso ou ASC foram baseados nas características basais médias obtidas de Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).(73) Como o desvio padrão (DP) para peso e ASC não estava disponível no IBGE, este foi estimado a partir da multiplicação do peso/ASC médio específico do Brasil pela razão entre o DP e a média de peso/ASC reportados no estudo KN-826.

Para todos os medicamentos incluídos no caso base, considerou-se o fracionamento de frascos no modelo: o menor custo por mg entre os diferentes frascos disponíveis para cada medicamento foi multiplicado pela dose total por administração, a fim de estimar o custo total de aquisição por administração.

Na análise de cenário, ao explorar a inclusão do custo do bevacizumabe, foi também considerado o desperdício desse medicamento, uma vez que seu custo é significativamente superior ao dos demais agentes.

Para estimar o desperdício do bevacizumabe, utilizou-se o método dos momentos. Esse método deriva inicialmente de uma distribuição log-normal com base no peso corporal ou na ASC individual dos pacientes do estudo KN-826. A distribuição log-normal é então utilizada para prever a proporção de pacientes que necessitam de cada número de frascos para receber a dose requerida. Esse método assume que os pacientes recebem apenas frascos inteiros (sem fracionamento), contabilizando, assim, o desperdício de medicamento.

Essa análise não foi aplicada aos comparadores de baixo custo, uma vez que o desperdício desses agentes representa impacto mínimo no custo total de aquisição. A não consideração do desperdício na análise de caso base representa uma premissa conservadora.

Custo de quimioterapia

No caso base para o tratamento padrão, quimioterapia, foi considerado o custo da Autorização para Procedimento de Alta Complexidade (APAC) do procedimento 03.04.02.018-4 - Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo ou do corpo uterino avançado de R\$ 571,50.(65) Após a aplicação do fator de correção de 2,8, o custo de quimioterapia adotado no modelo foi de R\$ 1.600,20.

Custo unitário

Os custos unitários dos medicamentos para cada tratamento estão resumidos na Tabela 30. Com exceção do custo de pembrolizumabe, no qual refere-se ao preço proposto para incorporação, os valores unitários foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde - Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (BPS-SIASG).(74)

Tabela 30. Custo unitário de medicamentos.

Medicamento	Apresentação	Unidade (ml ou frasco)	Preço
Pembrolizumabe	25 mg/ml	4 ml	R\$ 7.560,00*
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	R\$ 88,50
Cisplatina	1 mg/ml	100 ml	R\$ 69,00
Carboplatina	450 mg/ml	1 ml	R\$ 91,90
Bevacizumabe	25 mg/ml	4 ml	R\$ 704,18†
Gencitabina	1.000 mg/frasco	1 frasco	R\$ 61,90‡

* Preço proposto de incorporação; † O bevacizumabe não está disponível para o contexto brasileiro. Por esse motivo, não foi incluído na análise de caso base, sendo considerado apenas em análises de cenário; ‡ Custo de gencitabina aplicado apenas para o tratamento subsequente.

Custo de administração

No Brasil, de acordo com o SIGTAP (código 03.01.10.019-5; Portaria nº 526, de 24 de junho de 2020), o procedimento de administração de medicamentos apresenta custo de R\$ 0 quando considerado de forma isolada.(65) Entretanto, para procedimentos oncológicos registrados via APAC em quimioterapia, o custo de administração já está contemplado no valor do próprio procedimento.

4.6.2 Custos estado de saúde e uso de recursos

A principal fonte de dados de frequência de utilização de recursos considerada nesta submissão foi baseada em recomendações de especialistas e clínicos brasileiros conforme Tabela 31.

Custo de monitoramento da doença

Com o objetivo de capturar como a utilização de recursos varia ao longo dos diferentes estágios da doença, foram aplicados custos distintos de monitoramento para cada estado de saúde no modelo. Dessa forma, os recursos utilizados no estado “sem progressão” foram diferenciados de acordo com o tempo de permanência nesse estado.

O custo médio semanal de manejo da doença nos estados “Sem progressão” e “Progressão da doença” foi estimado a partir de dados de utilização de recursos em saúde e dos respectivos custos unitários por item de uso de recurso em saúde, obtidos a partir dos códigos SIGTAP. (65)

Os custos unitários apresentados na Tabela 32 foram multiplicados pela frequência de utilização de cada recurso, resultando no custo mensal de monitoramento da doença. Esse valor foi posteriormente convertido em custo por ciclo (semanal), acumulado ao longo do horizonte temporal do modelo.

A frequência de determinados serviços utilizados para a definição dos custos de monitoramento foi baseada em recomendações de clínicos brasileiros (Tabela 31).

Os custos de monitoramento no estado de “progressão da doença” foram aplicados como custo único no momento da progressão, apenas para a proporção de pacientes que recebem tratamento subsequente. Para os pacientes em progressão que não recebem tratamento subsequente, presume-se que os custos de acompanhamento estejam contemplados nos cuidados de fim de vida.

Tabela 31. Frequência de monitoramento da doença.

Recurso	Sem progressão (Frequência mensal)	Progressão da doença (Frequência mensal)
Consulta	A cada 21 dias (1,45)	A cada 21 dias (1,45)
Tomografia computadorizada	A cada 12 semanas (0,36)	A cada 3 meses (0,33)
Hemograma	A cada 21 dias (1,45)	A cada 21 dias (1,45)
Função hepática	A cada 21 dias (1,45)	A cada 21 dias (1,45)
Função renal	A cada 21 dias (1,45)	A cada 21 dias (1,45)
Função da tireoide	A cada 21 dias (1,45)	A cada 21 dias (1,45)
Complicações	-	Aplicado uma única vez
Melhor cuidado de suporte	Mensal (1,00)	Mensal (1,00)

Fonte: Opinião de especialistas.

Tabela 32. Custo unitário de monitoramento da doença.

Recurso	Custo unitário	Custo ajustado*	SIGTAP
Consulta	R\$ 10,00	R\$ 28,00	03.01.01.007-2
Tomografia computadorizada	R\$ 138,63	R\$ 388,16	02.06.03.003-7
Hemograma	R\$ 4,11	R\$ 11,51	02.02.02.038-0
Função hepática	R\$ 11,04	R\$ 30,91	02.02.01.020-1, 02.02.01.046-5, 02.02.01.042-2, 02.02.01.009-0
Função renal	R\$ 7,40	R\$ 20,72	02.02.05.001-7, 02.02.01.031-7, 02.02.01.069-4
Função da tireoide	R\$ 55,19	R\$ 154,53	02.02.06.025-0, 02.02.06.037-3, 02.02.06.038-1, 02.02.06.039-0, 02.02.03.062-8
Complicações	R\$ 584,67	R\$ 1.637,08	04.07.02.010-1, 04.09.01.028-6, 04.16.05.009-3
Melhor cuidado de suporte	R\$ 377,44	R\$ 1.056,83	03.01.41.001-4, 03.01.01.007-2, 03.04.10.002-1

Fonte: SIGTAP. (65) * Multiplicação do custo unitário pelo fator de correção 2,8.

4.6.3 Custos de eventos adversos

Conforme discutido na Seção “Segurança”, foram considerados os custos associados a EAs de Grau ≥ 3 que ocorreram em mais de 5% dos pacientes.

O reembolso considerado para o manejo de EAs relacionados a terapias oncológicas foi por evento, em valor fixo de R\$ 45,93, ajustado para R\$ 128,60 mediante aplicação do fator de correção de 2,8, independentemente do tipo de EA apresentado ou do tratamento realizado.

Adicionalmente, para os EAs que podem demandar cuidados complementares (como anemia, neutropenia e neuropatia periférica), foram atribuídos custos específicos com base em códigos SIGTAP descritos em relatório prévio da CONITEC. (65)

Os custos unitários de manejo médico de cada EA foram obtidos a partir do SIGTAP, conforme apresentado na Tabela 33. (65)

Tabela 33. Custo de EAs grau 3 a 5.

Evento adverso	Custo unitário	Custo ajustado*	SIGTAP
Anemia	R\$ 62,41	R\$ 174,75	03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8
Redução da contagem de neutrófilos	R\$ 62,41	R\$ 174,75	03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8
Neutropenia	R\$ 62,41	R\$ 174,75	03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8
Infecção do trato urinário	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3
Hipertensão	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3
Trombocitopenia	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3
Neutropenia Febril	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3
Redução da contagem de plaquetas	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3
Redução da contagem de leucócitos	R\$ 45,93	R\$ 128,60	03.04.10.001-3

Fonte: SIGTAP. (65) * Multiplicação do custo unitário pelo fator de correção 2,8.

4.6.4 Outros custos

Custo de tratamento subsequente

Para garantir a consistência entre os dados de eficácia utilizados nesta análise e o custeio dos tratamentos considerados, a distribuição dos pacientes entre os regimes de segunda linha foi baseada na experiência do ensaio clínico. As distribuições de uso em segunda linha foram obtidas a partir do estudo KN-826. Como o bevacizumabe não está disponível no Brasil para pacientes com CCU, sua participação foi redistribuída proporcionalmente entre os demais esquemas, conforme demonstrado na Tabela 27.

A duração da quimioterapia em segunda linha foi derivada dos dados observados em ambos os braços do estudo KN-826.(18) O custo da quimioterapia em linhas subsequentes foi estimado com base no código APAC 03.01.10.019-5, de forma análoga ao aplicado para a primeira linha, Seção “Custo de quimioterapia”.(65)

Custo de fim de vida

O modelo contempla a possibilidade de aplicação de um custo único de fim de vida, atribuído no momento do óbito, a fim de refletir os custos relacionados ao cuidado terminal.

No caso base, foi incluído um custo único de cuidados em fim de vida, estimado a partir de códigos SIGTAP listados na Tabela 34. (65) Esse custo abrange hospitalização, quimioterapia paliativa, consultas médicas, exames laboratoriais e exames diagnósticos.

O valor resultante do cuidado terminal considerado na análise de caso base foi de R\$ 791,64, ajustado para R\$ 2.216,58 com a aplicação do fator de correção de 2,8.

Tabela 34. Custo de fim de vida.

Recurso	Quantidade	% de uso	Custo ambulatorial	Custo Hospitalar	SIGTAP
Consulta	1	100%	R\$ 10,00	-	03.01.01.007-2
Tratamento clínico de paciente oncológico	10	100%	-	R\$ 367,44	03.04.10.002-1
Hospitalização (enfermaria)	10	100%	-	R\$ 20,06	08.02.01.019-9

Hospitalização (UTI)	5	20%	-	R\$ 139,00	08.02.01.010-5
Hemograma	5	100%	R\$ 4,11	-	02.02.02.038-0
Dosagem de glicose	5	100%	R\$ 1,85	-	02.02.01.047-3
Dosagem de ureia	5	100%	R\$ 1,85	-	02.02.01.069-4
Dosagem de anticoagulante circulante	5	100%	R\$ 4,11	-	02.02.02.016-9
Dosagem de creatinina	5	100%	R\$ 1,85	-	02.02.01.031-7
Hemocultura	1	50%	R\$ 11,49	-	02.02.08.015-3
Custo total				R\$ 791,64	
Custo ajustado*				R\$ 2.216,58	

Fonte: SIGTAP. ⁽⁶⁵⁾ * Multiplicação do custo unitário pelo fator de correção 2,8. (69–72)

4.7 Sumário do caso base

A Tabela 35 apresenta o sumário das premissas adotadas para a avaliação econômica.

Tabela 35. Sumário dos pressupostos do modelo econômico.

Tópico	Premissa
População de interesse	Pacientes em primeira linha de tratamento do CCU persistente, recorrente ou metastático em adultos com tumores de expressão de PD-L1 ($PPC \geq 1$)
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção e comparador	Intervenção: Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com ou sem adição de bevacizumabe. Comparador: Quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com ou sem adição de bevacizumabe.
Desfechos	Anos de vida ajustados a qualidade (QALY) e anos de vida (AV) Para QALY, as utilidades foram estimadas com base na regressão pela abordagem de tempo até o óbito.
Estrutura do modelo	Modelo de estado de transição semi-Markoviano

Horizonte temporal	Toda vida (até 50 anos) com ciclos semanais Correção de meio ciclo não foi aplicada, dado que o ciclo foi considerado curto o suficiente para apuração dos desfechos clínicos e econômicos
Taxa de desconto	5% ao ano para custos e desfechos clínicos
Parâmetros clínicos	Estudo KN-826 SLP: Distribuição log-logística a partir de 37 semanas TAP: Distribuição log-logística a partir de 37 semanas SPP: Distribuição gama generalizada a partir de 37 semanas TET: Kaplan-Meier com regra de parada
Estimativa de custos	Custo unitários obtidos no SIGTAP e BPS-SIASG, ajustados pelo fator de correção de 2,8.
Análise de sensibilidade	Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas, probabilísticas e análises de cenários.

CCU: Câncer do colo do útero; PPC: pontuação positiva combinada; SLP: Sobrevida livre de progressão; TAP: Tempo até a progressão; SPP: Sobrevida pós-progressão; TET: Tempo em tratamento; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos e OPM do SUS, BPS: Banco de preço em saúde; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

4.8 Resultados

4.8.1 Caso base

Desfechos clínicos

O pembrolizumabe em combinação com quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe resultou em um aumento de 2,342 AV ganhos em comparação ao tratamento padrão (quimioterapia com ou sem a adição de bevacizumabe) 4,702 AV versus 2,360 AV. Para o desfecho de QALY, a adição do pembrolizumabe ao tratamento padrão gerou um incremento de 1,855 QALY quando comparado apenas ao tratamento padrão isolado (3,587 QALY versus 1,732 QALY).

Tabela 36. Resultados do modelo econômico: desfechos clínicos.

Desfecho	Pembrolizumabe + Tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Anos de vida	4,702	2,360	2,342
Pré-progressão	3,726	1,485	2,241
Pós-progressão	0,976	0,875	0,101
Anos de vida ajustados a qualidade	3,587	1,732	1,855

Pré-progressão	2,809	1,120	1,690
Pós-progressão	0,648	0,581	0,067
Evento adverso	-0,013	-0,011	-0,002

Desfechos econômicos

O custo do tratamento padrão foi de R\$ 60.294,73, composto predominantemente pelo custo da APAC (R\$ 10.735,67), pela utilização de recursos (R\$ 45.230,09) e pelos custos de tratamento subsequente (R\$ 2.290,81).

Em contraste, o pembrolizumabe em combinação com tratamento padrão apresentou custo total de R\$ 363.420, composto principalmente pelo custo de pembrolizumabe (R\$ 271.614), pela utilização de recursos (R\$ 88.668) e pelos custos de cuidados de fim de vida (R\$ 1.708).

Assim, o tratamento com pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão apresentou um custo adicional de R\$ 270.672,40 em relação ao tratamento padrão isolado, atribuído principalmente à diferença no custo de aquisição de medicamentos (R\$ 303.125).

O detalhamento completo encontra-se na Tabela 37.

Tabela 37. Resultados do modelo econômico: desfechos econômicos.

Desfecho	Pembrolizumabe + Tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Aquisição de medicamentos	R\$271.613,17	R\$10.735,67	R\$ 260.878,05
Pembrolizumabe	R\$270.429,06	-	R\$270.429,06
Paclitaxel	R\$463,55		
Cisplatina	R\$49,01		
Carboplatina	R\$670,78	R\$ 10.735,67	- R\$ 9.552,32
Bevacizumabe	-		
Evento adverso	R\$ 145,23	R\$ 76,72	R\$ 68,51
Tratamento subsequente	R\$ 1.284,34	R\$ 2.290,81	-R\$1.006,48
Acompanhamento	R\$ 88.668,50	R\$ 45.230,09	R\$43.438,41
Fim de vida	R\$ 1.708,15	R\$ 1.708,15	-R\$253,29

CUSTO TOTAL	R\$ 363.419,94	R\$ 60.294,73	R\$ 303.125,20
--------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------

Custo-utilidade incremental

A Tabela 38 apresenta a custo-utilidade de pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão versus tratamento padrão. Para o tratamento de pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 em 1ª linha de tratamento, a adição do pembrolizumabe resultou em um aumento de anos de vida de 2,342 (+99,23%) e um aumento de QALY de 1,855 (+107,12%) em comparação ao tratamento padrão isolado. No caso base, o pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão versus o tratamento padrão gerou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 163.403, por QALY ganho e uma razão de de R\$ 129.424,61 por AV ganho.

Tabela 38. Resultados do modelo econômico: Custo-utilidade incremental.

Desfecho	Pembrolizumabe + Tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Anos de vida	4,702	2,360	2,342
Anos de vida ajustados a qualidade	3,587	1,732	1,855
Custo total	R\$ 363.419,94	R\$ 60.294,73	R\$ 303.125,20
Razão de custo-utilidade incremental (Anos de vida)			R\$ 129.423,82
Razão de custo-utilidade incremental (Anos de vida ajustados a qualidade)			R\$ 163.402,55

Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma PSA, na qual todos os parâmetros do modelo foram variados simultaneamente ao longo de 1.000 iterações, com base nos valores de incerteza reportados e nas distribuições estatísticas apropriadas.

Nos casos em que não havia dados de incerteza disponíveis (como erros-padrão ou intervalos de confiança), assumiu-se que o erro-padrão correspondia a 10% do valor médio.

Os resultados da PSA são apresentados na Tabela 30.

A Figura 30 apresenta o plano de custo-utilidade, no qual cada ponto representa uma iteração do modelo.

A Figura 31 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-utilidade, demonstrando que a probabilidade do regime pembrolizumabe + tratamento padrão ser considerado custo-efetivo foi superior à do tratamento padrão isolado a partir de um limiar de disposição a pagar de R\$ 145.403,92 ou superior por QALY ganho.

Tabela 39. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Desfecho	Pembrolizumabe + Tratamento padrão	Tratamento padrão	Incremental
Anos de vida	4,75	2,40	2,35
Anos de vida ajustados a qualidade	3,62	1,76	1,86
Custo total	R\$ 364.992,35	R\$ 61.092,25	R\$303.900,11
Razão de custo-utilidade incremental (Anos de vida)			R\$ 128.398,63
Razão de custo-utilidade incremental (Anos de vida ajustados a qualidade)			R\$ R\$162.017,24

Figura 30. Plano de custo-utilidade incremental para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base

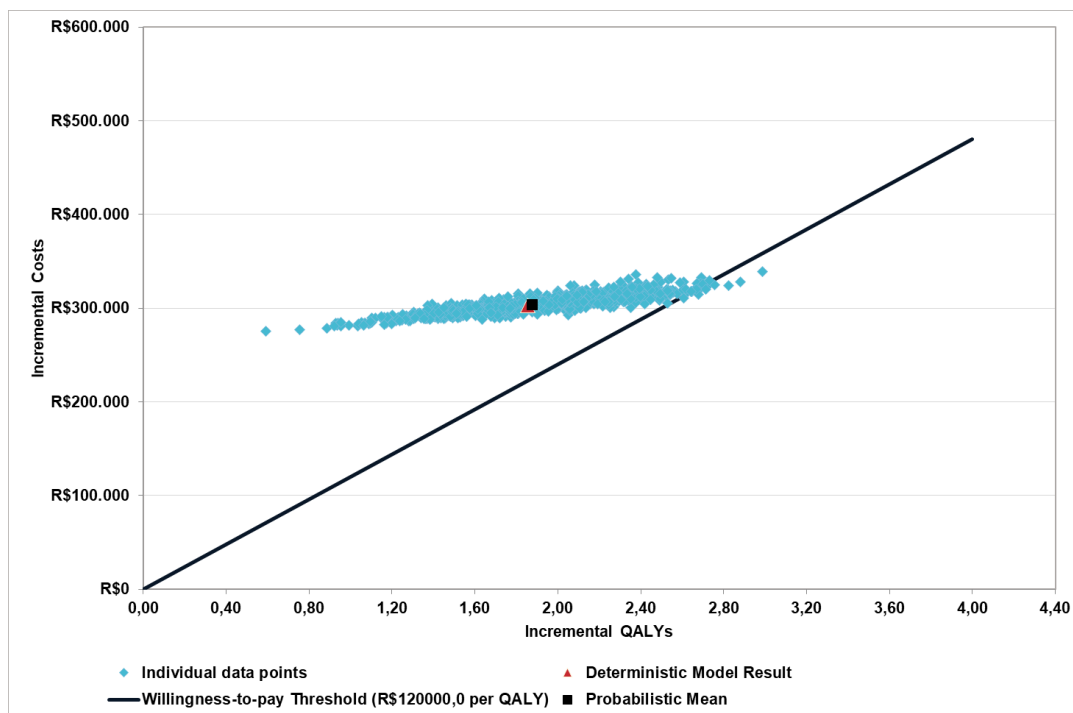
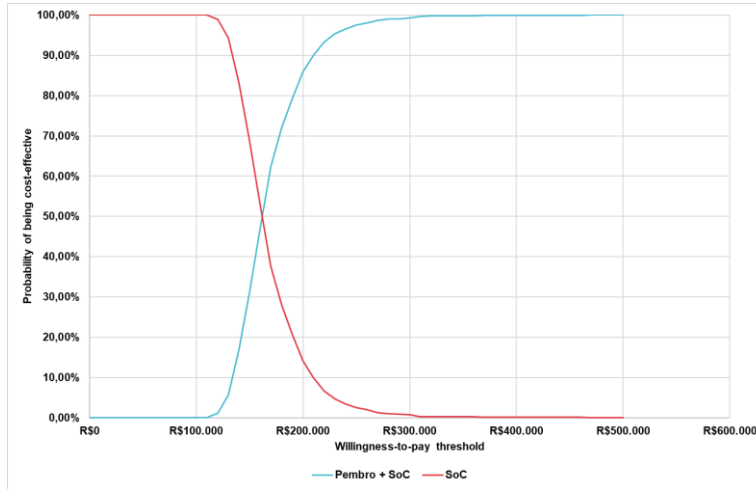


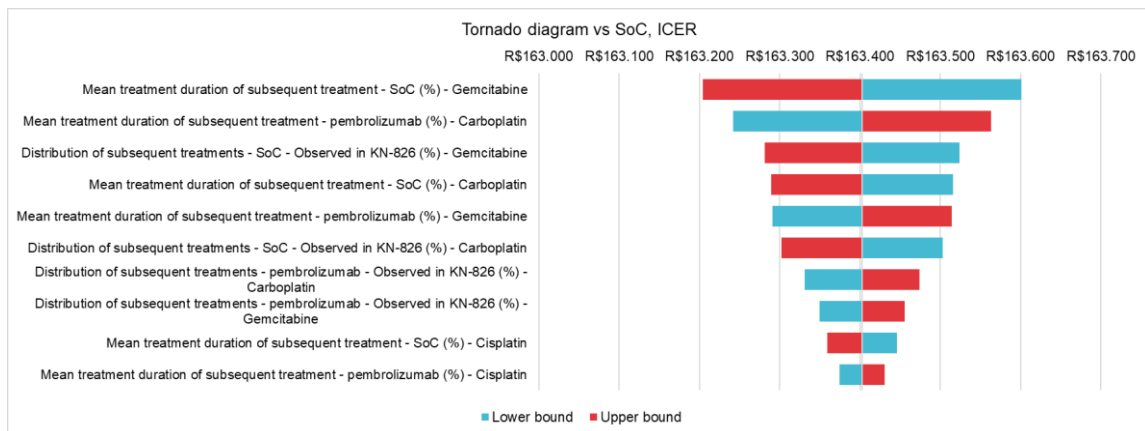
Figura 31. Curva de aceitabilidade para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base



Análise de sensibilidade determinística

Foi realizada uma série de análises de sensibilidade univariadas para avaliar a sensibilidade do modelo a cada parâmetro individual, mantendo-se os demais constantes. Os intervalos de variação foram definidos de acordo com a precisão disponível, a partir de erros-padrão ou intervalos de confiança de 95%, quando disponíveis. Na ausência dessas informações, os limites superior e inferior foram definidos em $\pm 10\%$ do valor de caso base. Os resultados são apresentados em um gráfico de tornado (Figura 32).

Figura 32. Diagrama de tornado para Pembrolizumabe + tratamento padrão versus Tratamento padrão: Cenário base



Nota-se que a variação da razão de custo-utilidade incremental foi mínima, uma vez que entre os 10 parâmetros com maior influência nos resultados a variação foi de R\$ 396,25, o que representa 0,27% do RCUI do cenário base (R\$ 145.908,56).

Análise de cenários

Foram conduzidas diversas análises de cenário para testar a incerteza estrutural do modelo de custo-utilidade (Tabela 32).

A inclusão do custo do bevacizumabe e a utilização dos desfechos tempo até progressão/sobrevida livre de progressão considerando a KM até a semana 46 em conjunto com a distribuição log-normal, apresentaram impacto significativo nos resultados econômicos.

Tabela 40. Resultados da análise de cenários.

Cenário	Custo incremental	QALY Incremental	RCUI	Mudança na RCUI
Caso base	R\$303.125	1,855	R\$163.403	-
Horizonte de tempo (40 anos)	R\$302.878	1,835	R\$165.023	R\$1.620
Taxa de desconto (0%)	R\$350.708	3,690	R\$95.041	-R\$68.362
Taxa de desconto (10%)	R\$279.427	1,171	R\$238.630	R\$75.227
Incluir custo de bevacizumabe	R\$393.383	1,855	R\$212.057	R\$48.654
TAP/SLP: KM 37 semanas + log-normal	R\$304.700	1,923	R\$158.460	-R\$4.942
TAP/SLP: KM 37 semanas + Weibull	R\$299.392	1,696	R\$176.549	R\$13.146
TAP/SLP: Log-logística (Tratamento padrão)	R\$315.638	2,047	R\$150.187	-R\$13.215
TAP/SLP: KM 46 semanas + log-normal	R\$310.756	2,397	R\$131.654	-R\$31.748

Cenário	Custo incremental	QALY Incremental	RCUI	Mudança na RCUI
TAP/SLP: KM 46 semanas + log-logística	R\$303.125	2,187	R\$142.108	-R\$21.294
Utilidade baseada em status de progressão	R\$315.638	1,755	R\$172.747	R\$9.345

QALY: Anos de vida ajustados a qualidade; RCUI: Razão de custo-utilidade incremental; TAP: Tempo até progressão; SLP: Sobrevida livre de progressão; KM: Kaplan-Meier.

4.9 Verificação e Validação

4.9.1 Verificação da modelagem econômica

O modelo econômico passou por processos internos de garantia de qualidade, conduzidos pelos responsáveis por sua elaboração. Nesses processos independentes, profissionais que não participaram do desenvolvimento do modelo revisaram-no quanto a erros de codificação, inconsistências e plausibilidade dos parâmetros e dos resultados.

O modelo também foi submetido a uma verificação sistemática baseada em checklist de erros conhecidos de modelagem, com questionamento explícito das premissas adotadas.

Adicionalmente, o modelo foi revisado sob a perspectiva técnica e metodológica por um profissional externo à empresa responsável pelo desenvolvimento.

4.9.2 Validação interna e externa das premissas clínicas

Foi realizada uma validação extensiva das premissas clínicas, utilizando-se os resultados do estudo KN-826 (validação interna) e os desfechos de longo prazo de pacientes do estudo GOG 240 (validação externa).(17)

O ensaio GOG 240 avaliou a efetividade do bevacizumabe e de regimes de quimioterapia combinada não baseada em platina em pacientes com câncer cervical recorrente, persistente ou metastático. Esse estudo é considerado altamente relevante para o presente modelo econômico, uma vez que envolve uma população de pacientes semelhante à do estudo KN-826, contempla tratamentos utilizados no KN-826 (como bevacizumabe, cisplatina e paclitaxel) e apresenta dados de desfechos de longo prazo (incluindo PFS em quatro anos).(17)

Os seguintes critérios foram considerados separadamente para o braço de pembrolizumabe e para o braço de tratamento padrão:

- Ajuste visual aos dados de Kaplan–Meier;
- Ajuste estatístico aos dados;
- Plausibilidade clínica das premissas de risco (hazard assumptions);
- Plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo em comparação com os desfechos de longo prazo do estudo GOG 240. (67)

Apesar da reconhecida escassez de dados na literatura para CCU, especialmente em relação à efetividade do tratamento padrão, a utilização do estudo GOG 240 como referência para fins de validação demonstrou que as curvas adotadas para SLP e SG foram apropriadas. Além disso, na análise final de sobrevida global, os autores reportaram que muitos pacientes tratados com tratamento padrão continuaram a apresentar benefício clínico, com doença estável, e parte foi considerada curada, sem evidência clínica ou radiológica de progressão.(17)

5. Impacto orçamentário

Foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário (AIO) sob a perspectiva do SUS para avaliar o impacto da incorporação do pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão no tratamento de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático, cujos tumores expressem PD-L1 (PPC ≥ 1).

O impacto orçamentário do regime pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão ao longo de cinco anos foi estimado a partir da diferença de custos entre o cenário de referência e o cenário projetado.

5.1 População elegível

O número de pacientes para o primeiro ano do impacto orçamentário foi obtido por demanda aferida, com base nos dados do SUS (DATASUS). Foram pesquisados a quantidade de pacientes únicos entre o período de 2019 e 2024 para o procedimento 03.04.02.018-4 (Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo ou do corpo uterino avançado). Além disso, foram consultados os pacientes únicos utilizando o código de procedimento 03.04.04.004-5 (Quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma do colo uterino). Considerou-se uma proporção entre esses dois cenários de modo a identificar os pacientes que utilizam a 1ª linha de tratamento já no estadió avançado, sem terem sido tratados previamente, chegando-se 63,44% tratados com quimioterapia sistêmica. Dessa forma, como ponto de partida no ano 1 do impacto orçamentário, toma-se como referência o ano de 2024, chegou-se à estimativa de 5.329 pacientes únicos, dos quais 3.381 estão recebendo o tratamento em primeira linha. O crescimento anual para tal valor foi projetado para os anos subsequentes considerando a taxa anual de crescimento de 0,52%.⁽⁷⁵⁾ ⁽⁶⁸⁾

Os pacientes com ECOG >2 foram considerados inelegíveis ao tratamento proposto. Utilizou-se os dados de Espenel et al., 2019, para refletir a proporção de pacientes com ECOG ≤ 2 . Nessa referência 42 dos 68 (61,76%) apresentavam ECOG ≤ 2 .⁽⁷⁶⁾, assim, essa taxa foi aplicada no funil epidemiológico para refletir na população considerada elegível.

Uma vez que a indicação proposta depende da expressão de PD-L1 positiva (PPC ≥ 1), foi utilizado o estudo de Colombo et al., 2021 ⁽¹⁸⁾ para estimar a proporção de pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 . Sabe-se que hoje a testagem para PD-L1 não faz parte

da jornada do paciente com CCU no SUS, por isso, especialistas foram consultados para estimar uma curva de adoção dessa testagem ao longo dos 5 anos, crescendo de 50% no ano 1 para 90% no ano 5, assim para os cinco anos do impacto orçamentário, considera-se o número de pacientes com tumores de expressão de PD-L1 positiva (PPC ≥ 1) como 44,30%, 53,16%, 62,02%, 70,88% e 79,74%, do primeiro ao quinto ano.

O detalhamento da projeção de pacientes elegíveis para os cinco anos do impacto orçamentários está explícita na Tabela 41. Sendo estimado 1.049 pacientes elegíveis no primeiro ano, chegando a 1.988 pacientes no quinto ano.

Tabela 41. Projeção de pacientes elegíveis.

Funil	2026	2027	2028	2029	2030
CCU persistente, recorrente ou metastático	5329	5357	5413	5497	5613
Tratados com terapia sistêmica	3381	3398	3434	3488	3561
ECOG ≤ 2	2088	2099	2121	2154	2199
PD-L1 PPC ≥ 1	925	1116	1315	1527	1754

CCU: Câncer de colo de útero; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PPC: pontuação positiva combinada.

5.2 Participação de mercado

Para o cenário de referência, considerou-se que todos os pacientes tratariam com o tratamento padrão a base de paclitaxel em combinação com cisplatina ou carboplatina. Já o cenário projetado considerou que no primeiro ano 30% dos pacientes utilizariam o pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão, aumentando sua participação de mercado até atingir 70% no quinto ano. (Tabela 42)

Tabela 42. Participação de mercado.

Cenários	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário referência					
Pembrolizumabe + tratamento padrão	0%	0%	0%	0%	0%
Tratamento padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário Projetado					

Cenários	2026	2027	2028	2029	2030
Pembrolizumabe + tratamento padrão	30%	40%	50%	60%	70%
Tratamento padrão	70%	60%	50%	40%	30%

5.3 Estimativa de custos

Para o impacto orçamentário, foram considerados os custos incluídos na avaliação econômica descritos na seção 4.6, custo de aquisição de medicamentos, manejo de eventos adversos, tratamentos subsequentes, utilização de recursos em saúde e cuidados em fim de vida.

5.4 Resultados

Com base na população elegível estimada (seção 5.1), participação de mercado proposta (Seção 5.2) e custos incluídos (Seção 5.3). Calculou-se o impacto orçamentário para cinco anos para o tratamento em 1ª linha de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático, cujos tumores expressem PD-L1 ($PPC \geq 1$).

A tabela 43 apresenta o detalhamento do impacto orçamentário. A inclusão do pembrolizumabe para o tratamento da população elegível acarretou um incremento de custo de R\$ 76.111.442 no primeiro ano, chegando a R\$ 342.986.275 no quinto ano e um valor acumulado de R\$ 979.008.093. Ao considerar o valor anual médio, chega-se a R\$ 195.801.093 por ano.

Tabela 43. Impacto orçamentário.

	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes elegíveis	925	1116	1315	1527	1754
Cenário referência (R\$)	24.982.697	40.685.881	54.391.045	67.573.737	80.964.468
Cenário projetado (R\$)	101.094.139	163.648.825	236.486.300	322.425.913	423.950.743
Expectativa de tratamento com pembrolizumabe	278	446	658	916	1.228
Impacto orçamentário incremental	76.111.442	122.962.944	182.095.256	254.852.176	342.986.275

5.5 Análise de cenários

5.5.1 População elegível

A população elegível foi variada em $\pm 10\%$, esta variação resultou em um impacto orçamentário variando de R\$ 881.107.284 milhões a R\$ 1.077 bilhões. Ao variar apenas a taxa de crescimento, a variação foi discreta (R\$ 976 milhões a R\$ 982 milhões).

5.5.2 Participação de mercado

Alternativamente, variou-se a participação de mercado projetada para o pembrolizumabe. Ao considerar um cenário conservador, com participação anual de 15%, 20%, 25%, 30% e 35%, calculou-se um incremento anual médio de R\$ 97.900.046 milhões, e R\$ 489.504.046 milhões acumulados em cinco anos.

6. Metodologias de apoio à tomada de decisão

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

Atualmente, as diretrizes locais para a elaboração de pareceres técnicos-científicos não consideram alternativas metodológicas para lidar com situações como a aqui apresentada pelo demandante com sua tecnologia, o pembrolizumabe.(40) Todavia, O demandante reconhece que tal limitação se dê em virtude deste tipo de característica - a multiplicidade de indicações - ser uma situação relativamente nova dentro do cenário de avaliação de tecnologias em saúde.

Na literatura científica já é visto um debate em relação à escassez de recursos e a otimização do orçamento. Um artigo analisando a situação nos EUA propõe, nos casos nos quais haja tecnologias com múltiplas indicações, que as recomendações sejam pautadas tanto no preço por indicação como no preço combinado para múltiplas indicações.(77) Ademais, várias propostas para agregar valor no contexto de múltiplas indicações vêm sendo adotadas em diversos países. Na Alemanha, França e Austrália o uso de preços ponderados é uma estratégia utilizada.(78) Em outros países como Canadá e Reino Unido foram debatidas metodologias para lidar com tecnologias com a mesma natureza de multi-indicações.(79,80) Esse tipo de estratégia ponderada para múltiplas indicações pode tornar o cenário atrativo para ambos, fabricante e pagador, propiciando um acesso mais ampliado e a um custo menor.(81)

As diretrizes da CDA para avaliação de tumores agnósticos é um exemplo que se aproxima desse cenário. Na elaboração dessas diretrizes, teve-se como intuito desenvolver o conjunto adequado de metodologias que permitam análises econômicas adicionais para aqueles casos específicos em que drogas têm como alvo múltiplos tipos de tumores, que se assemelham na característica comum de possuírem uma mesma mutação genética ou em que a tecnologia em questão consista num mesmo biomarcador como alvo terapêutico. Assim, o CDA recomenda para esse tipo de situação uma análise das razões de custo-utilidade individualizada por tipo tumoral e um resultado único para RCEI que agregue o total da população e as ponderações de custos de efeitos de cada subpopulação.(80)

Em uma experiência do Reino Unido, foram avaliados os resultados de custo-utilidade para tumores que dependem do biomarcador de microinstabilidade de satélites (MSI-H) em

tumores como colorretal, endométrio, gástrico, pequenas células intestinais e biliar. Os incrementos de custos e de anos de vida ajustados pela qualidade foram computados para cada subpopulação respectivamente de acordo com o sítio tumoral e os comparadores pertinentes de cada subgrupo. Na sequência, os anos de vida ajustados pela qualidade, anos de vida e custos incrementais foram ponderados de acordo com a prevalência de cada subpopulação. Ao final, uma razão de custo-utilidade ponderada foi calculada e apresentou-se uma única razão de custo-utilidade para o total dessas populações.(79)

Ainda, em busca de alternativas respaldadas pela literatura, encontrou-se a publicação de O'Donnel et al (2020) (82) que posiciona a RCEI ponderada como uma ferramenta que enriquece o processo de análise técnica. Os autores desta publicação destacam que a análise poderia ser recomendada para casos em que uma intervenção se estende a múltiplas indicações e há restrições operacionais, éticas ou de equidade no sistema que sugerem a possibilidade de serem analisadas de forma conjunta. Essa metodologia mostra-se especialmente relevante em cenários nos quais a heterogeneidade populacional pode influenciar as decisões de reembolso.(82)

Em virtude da análise econômica de tecnologias com múltiplas indicações ser considerada recente, o demandante propõe uma ferramenta de apoio à tomada de decisão, em complemento às análises de impacto econômico: uma análise exploratória denominada RCEI Ponderada, seguindo a metodologia descrita por O'Donnel et al (2020).(82)

Nessa perspectiva, considerando-se por exemplo as avaliações de pembrolizumabe nas indicações de (câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco; no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1, câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1), tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com tumores de expressão de PD-L1 (PPC≥10), a ponderação da RCEI poderia ser expressa da seguinte forma:

Figura 33. Fórmula baseada no artigo de O'Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS

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

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

Essa fórmula permite calcular o custo por unidade de efeito, considerando as diferentes populações impactadas. A aplicação dessa metodologia nos permitirá apresentar os resultados com base no cenário das populações elegíveis apresentadas nas quatro indicações propostas para pembrolizumabe (utilizadas na avaliação de impacto orçamentário).

Na sequência, apresenta-se a aplicação do método exposto para o cenário no qual são avaliadas a incorporação de pembrolizumabe nas indicações:

- Câncer de Mama Triplo Negativo em Estadio Inicial de Alto Riso
- Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1
- Câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1
- Tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 10

Na elaboração desse cenário foram mantidos constantes todos os parâmetros utilizados individualmente na elaboração das avaliações econômicas de cada indicação de forma isolada. Ressalta-se que o preço proposto para as quatro indicações se manteve o mesmo (R\$ 7560,00 o frasco ampola de 100 mg de pembrolizumabe).

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

Tabela 44. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada

Indicação	CMTN (KN 522)	PULMÃO (KN 024)	COLO DE ÚTERO (KN 826)	ESÔFAGO (KN 590)	RCEI ponderada
População ^a	6.669	2.340	3.525	1.145	13.680
% População	49%	17%	26%	8%	100%
Δ AVAQs ^b	1,53	1,14	1,86	0,80	5,32
Δ AVAQs * População	10.222,99	2.662,84	6.539,18	912,65	20.337,67
Δ Custos ^c	R\$ 124.058	R\$ 263.098	R\$ 303.124	R\$ 175.780	não aplica
Δ Custos * População	R\$ 827.317.764	R\$ 615.687.175	R\$ 1.068.562.061	R\$ 201.338.900	R\$ 2.712.905.900
RCEI (R\$/AVAQ)	R\$ 80.927 ^d	R\$ 231.214 ^e	R\$ 163.409 ^f	R\$ 220.608	R\$ 133.393 ^h

Legenda: a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Resultado de efetividade incremental apresentado em cada indicação. c) Custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador disponível de cada análise indicação. d) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco. e) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 g) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 10 h) calculado pelos autores.

O cálculo da ponderação considera o número de pacientes elegíveis para cada população de forma isolada. De forma a garantir consistência com as premissas de cada funil epidemiológico utilizado individualmente em cada indicação, foram selecionadas as populações acumuladas em 5 anos para esse cálculo. Ressalta-se, que os parâmetros utilizados para a difusão da participação de mercado da tecnologia ao longo do período de 5 anos foram os mesmos – crescimento populacional de 0,5% e participação de mercado aumentando 10% a cada ano, indo de 30% no ano 1 até 70% no ano 5. A participação de mercado foi considerada a mesma em entre as indicações por não haver motivo clínico ou de gestão que respaldasse a utilização de taxas diferentes para cada tumor, o que também foi verificado ao longo das últimas análises que a Conitec adotou como premissa em relatórios para avaliação de pembrolizumabe.

Uma vez que as taxas de difusão de participação de mercado da tecnologia se mantêm iguais para as indicações ano a ano, a proporção de pacientes entre as indicações mantém-se constante em cada período da análise. Consequentemente, fazer cenários usando a população do ano 1, ano 2, ano 3, ano 4, ano 5, ou até mesmo a média de pacientes, não adiciona variabilidade no resultado de RCEI ponderado acima apresentado, que considerou a população acumulada ao longo dos 5 anos.

De forma então a explorar cenários de variabilidade para o racional proposto, considerou-se os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade probabilística de cada indicação de forma individual. Assim foi explorada a metodologia de cálculo da razão de custo-efetividade incremental ponderada com os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade probabilísticas, considerando-se as respectivas médias obtidas para os parâmetros de efetividade incremental, os custos incrementais e as RCEI de cada indicação de forma isolada:

Tabela 45. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.

Indicação	CMTN (KN 522)	PULMÃO (KN 024)	COLO DE ÚTERO (KN 826)	ESÔFAGO (KN 590)	RCEI ponderada
População ^a	6.669	2.340	3.996	2.163	15.168
% População	74%	26%	26%	14%	100%
Δ AVAQs ^b	1,47	1,13	1,88	0,80	5,28
Δ AVAQs * População	10.222,99	2.662,84	7.412,35	1.730,46	21.617,63
Δ Custos ^c	R\$ 123.291	R\$ 261.308	R\$ 303.900	R\$ 155.570	não aplica
Δ Custos * População	R\$ 822.207.191	R\$ 611.499.104	R\$ 1.071.298.378	R\$ 178.190.422	R\$ 2.683.195.094
RCEI (R\$/AVAQ)	R\$ 83.706 ^d	R\$ 230.555 ^e	R\$ 162.017 ^f	R\$ 220.513 ^g	R\$ 135.319 ^h

Legenda: a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Média de efetividade incremental apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. c) Média de custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. d) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco. e) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 g) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 10 h) calculado pelos autores.

Essa análise ponderada sugere que, quando um contexto clínico mais amplo é considerado, uma parcela maior da população pode se beneficiar com o uso da tecnologia, e o orçamento público pode ser usado de maneira mais custo-efetiva, contribuindo para a integralidade do cuidado a saúde. A RCEI ponderada é uma estratégia válida, com respaldo por literatura e implementada em diversos países. Essa análise estabelece uma relação do tipo ganha-ganha no processo de ATS, no qual uma tecnologia pode ter múltiplas indicações.(77–80). Esse processo múltiplo evita sobrecarga administrativa, agiliza o processo de tomada de decisão, expande a estratégia de acesso e ratifica a necessidade de aplicação de métodos inovadores no contexto da ATS.

Ademais, sabe-se que existe uma importante discrepância em relação ao acesso às imunoterapias no sistema público de saúde quando comparado à saúde suplementar, mesmo o SUS atendendo a uma população maior.(83) Dessa forma, a estratégia de RCEI ponderada corrobora com a expansão do acesso a tecnologias que promovem mais qualidade de vida e aumento da sobrevida; características de suma importância quando o assunto é oncologia, ainda mais considerando o alinhamento com o programa Mais Acesso a Especialistas, propiciando aos profissionais da saúde de CACONS e UNACONS de todo o país um arsenal terapêutico inovador e disruptivo.(84,85)

A MSD Brasil considera pertinente a análise da RCEI Ponderada aqui proposta sem que a mesma substitua o caráter individual clínico e econômico de cada indicação de forma isolada e entende que a proposta de ferramenta de suporte à análise pode auxiliar no processo de avaliação de tecnologias em saúde no SUS. Assim, a MSD Brasil reforça o compromisso ético com o processo e diretrizes metodológicas de avaliação de tecnologias em saúde da Conitec, reconhece a importância da independência das indicações em seus pareceres técnico-científicos respectivos, e mantém a proposta de preço apresentada para incorporação independentemente da aceitação da metodologia complementar proposta.

7. Considerações finais

O CCU foi reconhecido pela OMS como um dos problemas de saúde pública globais. No ano de 2020 essa organização propôs uma estratégia global para eliminar o CCU por meio de uma estratégia de tripla intervenção, abordando prevenção, diagnóstico e tratamento conhecida como metas 90-70-90.

Na experiência brasileira ligada a essa estratégia da OMS, avanços foram observados no que tange à prevenção através da incorporação da vacina contra o HPV para meninos e meninas no calendário de vacinação do SUS, incluindo a parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) e em observância com as normas definidas pelo PNI(23). Entretanto, apesar do caráter de equidade, integralidade e universalidade preconizado pelo SUS existem barreiras de acesso a assistência especializada de qualidade que representam um desafio de saúde pública, acarretando diagnósticos mais tardios, tratamentos subótimos e mortes em curto espaço de tempo para os pacientes com CCU. No que tange aos avanços em diagnóstico, esforços recentes de ampliação e modernização de métodos foram observados na perspectiva do SUS, entretanto ainda grande parte das pacientes são diagnosticadas em estágio avançado. Um cenário muito parecido pode ser verificado no que diz respeito a homens e mulheres diagnosticados com câncer de pulmão, câncer de mama e câncer de colo de esôfago. Nesses estágios, a doença apresenta importante impacto na capacidade física e funcional. Por fim, no que tange a tratamento do CCU persistente, o padrão vigente ainda é baseado em quimioterapia à base de platina, esquema concebido há mais de duas décadas, com ganho limitado de sobrevida.

Nos últimos anos, porém, consolidou-se uma mudança de paradigma, impulsionada pela ampliação do acesso a testes de biomarcadores tumorais, permitindo estratégias mais individualizadas e a introdução de agentes direcionados ao eixo PD-1/PD-L1, uma inovação relevante no manejo do CCU persistente, recorrente ou metastático que expressam PD-L1. Diante disso, observa-se que o tratamento padronizado pelo SUS não incorpora os benefícios das imunoterapias modernas. (19,25)

A análise dos resultados clínicos apresentadas no ECR KEYNOTE-826 demonstraram que pembrolizumabe associado à quimioterapia com ou sem bevacizumabe foi significativamente superior em relação ao placebo associado à quimioterapia com ou sem bevacizumabe nos desfechos primários para as pacientes com CCU recorrente, persistente ou metastático. Considerando os desfechos primários para a população em análise desse dossiê, para SG houve redução de 36% no risco de morte para PD-L1 ≥ 1 . Para a SLP, observou-se redução de 38% no

risco de progressão ou morte em PD-L1 ≥ 1 . Na análise final do KEYNOTE-826, pembrolizumabe manteve os resultados significativos em relação ao braço comparador nas pacientes com tumores de expressão de PD-L1 (PPC) ≥ 1 com redução no risco de morte de 40% e redução de risco de progressão ou morte de 42%.(18,48) Nos desfechos de QVRS, a adição de pembrolizumabe prolongou o tempo até a deterioração em relação ao braço controle (12 meses sem piora: 58,2% *versus* 44,8%) e aumentou a proporção de pacientes com pontuações estáveis ou melhoradas (78,3% *versus* 71,7%) .(18) Quanto à segurança, os EAs graves foram frequentes em ambos os grupos, mas o perfil foi considerado gerenciável, com maior incidência de eventos imunomediados no braço pembrolizumabe, sem aumento de mortalidade relacionada ao tratamento. Na análise final, o grupo de pembrolizumabe apresentou maior incidência de eventos imunomediados, mas com perfil global considerado manejável. (18,48) Os resultados apresentados por pembrolizumabe foram confirmados em diferentes análises de subgrupos, incluindo o uso ou não de bevacizumabe, o tipo de platina, o tratamento prévio com quimiorradioterapia, o subtipo histológico, reforçando a robustez do efeito. Destaca-se que o uso ou não de bevacizumabe não indicou diferenças na eficácia entre as terapias.(47,50–52)

A análise individual da razão de custo-efetividade incremental para a indicação proposta apresenta-se marginalmente acima do limiar aceito na perspectiva do SUS. Entretanto, quando considerado pembrolizumabe e sua característica de múltiplas indicações, foi proposta uma metodologia que apoie a tomada de decisão de forma ampla considerando o panorama de tratamento oncológico no SUS. Através da metodologia proposta é possível expandir o horizonte de análise de forma objetiva, propondo-se a avaliação concomitante da indicação objeto deste dossiê – tratamento em primeira linha do câncer de colo do útero (cervical) persistente , recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 - e as demais três proposta de incorporação de pembrolizumabe em análise: câncer de mama triplo negativo de alto risco, tratamento de câncer de pulmão de estadio IV com alta expressão de PDL1 e tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com tumores que possuem expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

Os resultados obtidos posicionam a incorporação de pembrolizumabe como viável para as quatro as indicações, considerando apropriadamente características populacionais distintas entre si e, dessa forma, suportando a tomada de decisão dentro de um contexto de gestão em saúde mais amplo.

8. Referências bibliográficas

1. Cancer Research UK. What Is Cervical Cancer? [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/about>
2. Cancer Research UK. Cervical Cancer Symptoms [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/symptoms>
3. Cancer Research UK. Risks And Causes Of Cervical Cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/risks-causes>
4. Ferlay J, Ervi M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M. International Agency for Research on Cancer. 2022.
5. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem: technology landscape. World Heal Organ [Internet]. 2020 [cited 2025 Oct 12];1–56. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
6. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2022. 2022. 162 p. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
7. Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade - Taxas de mortes por todas as neoplasias, por anos, segundo localização primária do tumor, em mulheres, no Brasil, com idade de Ign. a 60, no ano de 2022 [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado>
8. Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade - Taxas de mortes por todas as neoplasias, por anos, segundo localização primária do tumor, em mulheres, no Brasil, com idade de Ign. a 36, no ano de 2022 [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo10/consultar.xhtml#panelResultado>
9. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero: Parte I - Rastreamento organizado utilizando testes moleculares para detecção de DNA-HPV Oncogênico. . PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 13, DE 29 DE JULHO DE 2025 [Internet]. Brasília; 2025. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2025/portaria-conjunta-saes-sectics-no-13-de-29-de-julho-de-2025>
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. Brasília; 2024 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/testagem-molecular-para-deteccao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>
11. National Institute of Health. National Cancer Institute. Cervical Cancer Diagnosis [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/cervical/diagnosis>
12. National Health Service. Treatment for cervical cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/cervical-cancer/treatment/>

13. Cancer Research UK. Treatment Options For Cervical Cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/treatment/treatment-decisions>
14. Cancer Research UK. Treatment For Cervical Cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cervical-cancer/treatment>
15. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-cont. *Lancet* [Internet]. 2024 Oct;404(10460):1321–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673624018087>
16. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Apr 15;340(15):1144–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199904153401502>
17. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* [Internet]. 2017;390(10103):1654–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31607-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31607-0)
18. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–67.
19. Caruso G, Wagar MK, Hsu HC, Hoegl J, Rey Valzacchi GM, Fernandes A, et al. Cervical cancer: a new era. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2024 Dec;34(12):1946–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1048891X24221824>
20. Relatório N° 242 - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático. Brasília; 2017.
21. Canada Drug Agency. Final Recommendation for Bevacizumab (Avastin) for Cervical Cancer [Internet]. 2015. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf>
22. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes 2025 [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://sboc.org.br/diretrizes2025>
23. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero [Internet]. Brasília; 2013 [cited 2025 Oct 12]. Available from: www.saude.gov.br/sctie-
24. Rodrigues AN, de Melo AC, de Carvalho Calabrich AF, Cronenberger E, Torres KL, Damian F, et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2022;32(2):141–6. Available from: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002972>
25. National Institute of Health. National Cancer Institute. Cervical Cancer — Cancer Stat Facts

- [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
26. Backer-Meurke S, Agyemang A, Castellano T, Jernigan A. Management of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer: A Review of Current Practice. *Am Med J Oncol*. 2025;(July):126–38.
 27. Dey T, Agrawal S. Immunotherapy in cervical cancer: an innovative approach for better treatment outcomes. *Explor Target Anti-tumor Ther*. 2025;6:1–18.
 28. Grau JF, Farinas-Madrid L, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, Oaknin A. Advances in immunotherapy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer [Internet]*. 2023;33(3):403–13. Available from: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003758>
 29. Lin X, Kang K, Chen P, Zeng Z, Li G, Xiong W, et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers. Vol. 23, *Molecular Cancer*. 2024. 1–50 p.
 30. Banerjee A, Narasimhulu CA, Singla DK. Immune interactions in pembrolizumab (PD-1 inhibitor) cancer therapy and cardiovascular complications. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2023;325(4):H751–67.
 31. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Por um futuro sem câncer de colo do útero: o primeiro compromisso global para eliminar um câncer [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/17-11-2020-por-um-futuro-sem-cancer-colo-do-utero-primeiro-compromisso-global-para>
 32. EMC. KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) | 2498 [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/2498/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS
 33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2025. [cited 2025 Oct 12]. Consultas Registro de Medicamentos Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351150453202160/?substancia=25930>
 34. Instituto Nacional De Propriedade Intelectual. Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1436806&SearchParameter=BR122017025062>
 35. National Cancer Institute. Dictionary of Cancer Terms - Overall Survival [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>
 36. National Cancer Institute. Definition of progression-free survival - Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>
 37. National Cancer Institute. Definition of adverse event - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-event>
 38. Cancer Research UK. What do clinical trial results mean? [Internet]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/clinical-trial->

results/what-do-clinical-trial-results-mean-0

39. National Cancer Institute. Definition of quality of life - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/quality-of-life>
40. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos [Internet]. 2021. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_%0A parecer_tecnico.1ed.pdf
41. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
42. Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET) [Internet]. 2019 [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://drive.google.com/file/d/1Q4Fk3HCuBRwIDWTGZa5oH11OdR4Gbhd0/view>
43. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa, ON; 2013. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
44. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:1–7.
45. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3 : Systematic reviews of effectiveness 3 . 1 Introduction to quantitative evidence and evidence- based practice. 2020;
46. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetie R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBIM Rev Man*. 2019;217–69.
47. Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE-826. *Cancer Sci*. 2022;113(11):3877–87.
48. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5505–11.
49. Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(4):392–402.
50. Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Oct 12];10(2):185–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2813178>

51. Lorusso D, Colombo N, Dubot C, Cáceres M V., Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study. *Ann Oncol.* 2025;36(1):65–75.
52. Kim YM, Nishio S, Kim SI, Hasegawa K, Dubot C, Valeria Cáceres M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab in East Asian participants with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: results from KEYNOTE-826 final analysis. *J Gynecol Oncol.* 2025;36(4):1–11.
53. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta939>
54. National Health Service. New cervical cancer drug added to Cancer Drugs Fund [Internet]. 2014 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/2014/03/new-cervical-cancer-drug/>
55. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [Internet]. [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/media/7487/pembrolizumab-keytruda-final-jan-2023-amended-170123-for-website.pdf>
56. Scottish Medicines Consortium (SMC). May 2016 decisions news release [Internet]. 2016 [cited 2025 Oct 12]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-update/may-2016-decisions-news-release/>
57. Canada Drug Agency (CDA). Pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 12]. Available from: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292 Keytruda Cervical - Final CADTH Recommendation \(With Redactions\)_Final.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292_Keytruda_Cervical_-_Final_CADTH_Recommendation_(With_Redactions)_Final.pdf)
58. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Topotecan for the treatment of recurrent and stage IVB cervical cancer [Internet]. Health (San Francisco). 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta183>
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin trabectedin and gemcitabine for treating recurrent ovarian cancer [Internet]. 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta389>
61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of [Internet]. 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first - line treatment of advanced ovarian cancer [Internet]. 2013. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>
63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rucaparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1007>
64. Rutherford M, Lambert P, Sweeting M, Pennington R, Crowther MJ, Abrams KR, et al. NICE DSU technical support document 21: Flexible methods for survival analysis. *Dep*

- Heal Sci Univ Leicester, Leicester, UK. 2020;(January):1–97.
65. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2025. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/>
 66. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA531] [Internet]. Londres; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/documents/committee-papers-3>
 67. Batty AJ, Fisher D, Winn B, Wang Q, Tolley K, Rowen D. PCN148 Estimating Quality of Life in Advanced Melanoma; A Comparison of Standard Gamble, SF-36 Mapped, and Eortc QLQ-C30 Mapped Utilities. Value Heal [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2025 Oct 10];14(7):A461–2. Available from: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showFullText?pii=S1098301511028117>
 68. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2014 Sep 10 [cited 2025 Oct 10];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214238/>
 69. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Banlanivimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2 [Internet]. Brasília; 2021. Available from: br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/resoc289_banlanivimabe_etesevimabe_covid_final.pdf/view
 70. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Casirivimabe/imdevimabe para pacientes de alto risco infectados por SARS-CoV-2 [Internet]. Brasília; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210715_resoc268_casirivimabe_imdevimabe_sars-cov2_final.pdf
 71. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio [Internet]. Brasília; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210910_resoc279_rendesivir_covid_final.pdf
 72. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 recombinante)] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19 [Internet]. Brasília; 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210701_resoc270_vacinas_covid_final.pdf
 73. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Population estimates of median height and weight of children, adolescents and adults, by sex, household situation and age – Brazil and Major Regions, 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
 74. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Available from: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>

75. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2022: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. 2022. Available from: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
76. Espenel S, Garcia MA, Langrand-Escure J, Vallard A, Trone JC, Rancoule C, et al. Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience. *Oncology* [Internet]. 2019;97(3):125–34. Available from: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000500025>
77. Vokinger KN, Kesselheim AS. Value-based pricing of drugs with multiple indications or in combinations - lessons from Europe. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Oct 3];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556845/>
78. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Oct 3];20(5):757–68. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40258-022-00737-w>
79. McCarthy G, Young K, Madin-Warburton M, Mantaian T, Brook E, Metcalfe K, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK. *J Med Econ* [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 3];27(1):279–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38293714/>
80. Canada’s Drug Agency. Guidance for Economic Evaluations of Tumour-Agnostic Products [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/mh0016-cadth-economic-guidance-for-tumor-agnostic-products-rev-june22.pdf>
81. Goldhaber-Fiebert JD, Cipriano LE. Pricing Treatments Cost-Effectively when They Have Multiple Indications: Not Just a Simple Threshold Analysis. *Med Decis Making* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Oct 3];43(7–8):914–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37698120/>
82. O’Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Making* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Oct 3];40(2):144–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009545/>
83. Fiocruz. Apenas 3% dos recursos da saúde foram gastos com câncer no SUS: mais dados inéditos no 8º Big Data em Oncologia, em 13/6 | CEE Fiocruz [Internet]. [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://cee.fiocruz.br/?q=Apenas-3-dos-recursos-da-saude-foram-gastos-com-cancer-no-SUS-mais-dados-ineditos-no-8-Big-Data-em-Oncologia>
84. Ministério da Saúde. Programa Mais Acesso à Especialistas — Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/balanco-2024/mais-acesso-a-especialistas>
85. Oncoguia. Novas ações no SUS prometem ampliar o acesso a especialistas » Painel de Políticas Públicas do Câncer | Instituto Oncoguia [Internet]. [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://www.oncoguia.org.br/painel-politicas-publicas/novas-aco-es-no-sus-prometem-ampliar-o-acesso-a-especialistas/>
86. Ibibulla N, Lu P, Nuerrula Y, Hu X, Aihemaiti M, Wang Y, et al. Effectiveness and safety of ICIs for the treatment of advanced CC: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025;16(March):1–12.

87. Zhang X, Shen J, Huang M, Li R. Efficacy and safety of adding immune checkpoint inhibitors to first-line standard therapy for recurrent or advanced cervical cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. *Front Immunol.* 2024;15(December):1–9.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

A análise de risco de viés do ECR utilizou a ferramenta RoB 2.0 (42) , que, conforme apresentado na Figura , analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O ECR KEYNOTE-826 apresentou baixo risco de viés para todos os desfechos de eficácia e segurança, em todos os domínios avaliados.(18)

Figura 34. Avaliação do risco de viés segundo Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	Colombo, 2021	Pembrolizumabe	Placebo	SG	1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
2	Colombo, 2021	Pembrolizumabe	Placebo	SLP	1	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
3	Colombo, 2021	Pembrolizumabe	Placebo	Resposta objetiva	1	+	+	+	+	+	+	-	High risk
4	Colombo, 2021	Pmbrolizumabe	Placebo	Duração da resposta	1	+	+	+	+	+	+	+	
5	Colombo, 2021	Pembrolizumabe	Placebo	QVRS	1	+	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
6	Colombo, 2021	Pembrolizumabe	Placebo	Segurança	1	+	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

Fonte: elaboração própria. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Ibibulla <i>et al.</i>	2025	(86)	Intervenção diferente da PICO (agrupada)
2.	Zhang <i>et al.</i>	2024	(87)	Intervenção diferente da PICO (agrupada)

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certainty
SG							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
SLP							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Resposta objetiva							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Duração da resposta							
1	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
QVRS							
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Segurança							
1	ECR	não grave	não grave	grave ¹	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

¹As avaliações foram baseadas na população por geral do estudo, sem dados específicos para o subgrupo de tumores com expressão de PD-L1 PPC ≥ 1.