

Parecer Técnico-Científico

Pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10)

Outubro de 2025

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: O carcinoma de esôfago é uma neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior, caracterizada por comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. É considerado o nono câncer mais comum e a sexta principal causa de morte por câncer em todo o mundo. O manejo do câncer de esôfago é desafiador tanto pela dificuldade de identificar precocemente pacientes de alto risco quanto pelo prognóstico geralmente desfavorável da doença. A maioria dos casos é identificada em estágios mais avançados, após o aparecimento de sintomas, como disfagia, vômitos, perda de peso e sangramento gastrointestinal. Atualmente, no contexto do Sistema Único de Saúde, tais pacientes são tratados com quimioterapia. Entretanto, recomendações mais recentes já consideram que há alto nível de evidência e recomendação forte para o emprego de pembrolizumabe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha de pacientes com expressão elevada de PD-L1. Assim, pembrolizumabe associado à quimioterapia convencional, em comparação à quimioterapia convencional isolada, apresenta-se como opção de tratamento de primeira linha para adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada PPC ≥ 10 .

Título/pergunta: Pembrolizumabe, associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, é mais seguro eficaz que a quimioterapia padrão isolada no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 ?

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

População-alvo: Pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , em primeira linha de tratamento.

Tecnologia: Pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

Comparador: Quimioterapia convencional baseada em platina e fluoropirimidina.

Recomendações internacionais: o tratamento com pembrolizumabe em combinação com quimioterapia foi recomendado pelas principais agências internacionais de ATS, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Reino Unido), *Scottish Medicines Consortium* (SMC - Escócia) e *Canada's Drug Agency* (CDA- Canadá).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até setembro 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 duas publicações referentes ao estudo KEYNOTE-590, um ECR fase 3, duplo-cego, placebo controlado e multicêntrico que comparou pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina isolada para o tratamento de pacientes com câncer avançado de esôfago ou junção gastroesofágica tipo 1 de Siewert, irrissecável ou metastático, previamente não tratados. A análise dos resultados demonstra que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia como tratamento de primeira linha nesse cenário proporciona ganho clínico significativo em sobrevida global, especialmente na população com PPC de PD-L1 ≥ 10 . Esse benefício foi mantido em análise de longo prazo. Ainda, observou-se ganhos de sobrevida livre de progressão tanto no acompanhamento de dois anos quanto no de cinco anos. O perfil de segurança do pembrolizumabe

associado à quimioterapia é condizente com o esperado para terapias combinadas. Eventos adversos graves (grau ≥ 3) relacionados ao tratamento ocorreram em 72% dos pacientes versus 68% com quimioterapia isolada, sendo os mais frequentes redução da contagem de neutrófilos, neutropenia e anemia.

Qualidade da evidência:

SG	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLP	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança (EA grau ≥ 3)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: A presente análise de custo-efetividade mostra que pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (platina e fluoropirimidina) proporciona ganhos clínicos relevantes em anos de vida (R\$188.187,27/LY) e anos de vida ajustados pela qualidade (R\$220.608,32/QALY) para pacientes com câncer de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 , quando comparado ao regime de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. O custo incremental de aquisição do pembrolizumabe é parcialmente compensado por reduções nos custos associados a terapias subsequentes, cuidados em fase terminal e eventos adversos, em comparação ao braço controle. A introdução de pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina como tratamento de primeira linha resulta em custos adicionais anuais estimados entre R\$ 12.415.158 e R\$ 66.426.927 ao longo dos cinco anos analisados, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

Considerações finais: Assim, a terapia com pembrolizumabe proporciona ganho em sobrevida global sem deterioração significativa da qualidade de vida, reforçando sua relevância clínica e justificativa para incorporação nesta população selecionada.

Sumário

Resumo executivo	2
Lista de siglas e abreviações.....	7
Lista de tabelas.....	8
Lista de figuras	10
1. Contexto.....	12
1.1 Objetivo do parecer	12
1.2 Identificação da proposta.....	12
2. Introdução.....	13
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
2.2 Tratamento recomendado.....	14
3. Ficha Técnica da tecnologia	17
3.1 Características gerais.....	17
4. Evidências científicas.....	20
4.1 Questão do Estudo.....	20
4.1.1 População.....	20
4.1.2 Intervenção	20
4.1.3 Comparação	21
4.2 Estratégia de busca	21
4.2.1 Fontes de dados	21
4.2.2 Vocabulário controlado	21
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	23
4.4 Seleção e extração.....	23
4.4.1 Avaliação do risco de viés.....	24
4.4.2 Qualidade da evidência	25
4.5 Resultados da busca realizada (segurança e eficácia).....	25
4.5.1 Descrição dos estudos selecionados	26
4.5.2 Análise da qualidade da evidência.....	33

5.	Avaliação econômica.....	35
5.1	Recomendação de Agências de ATS internacionais.....	35
5.2	Contexto e objetivos	35
5.3	Métodos.....	36
5.3.1	População alvo.....	36
5.3.2	Intervenção e comparadores	36
5.3.3	Perspectiva.....	37
5.3.4	Desfechos avaliados.....	37
5.3.5	Estrutura do modelo.....	38
5.3.6	Horizonte temporal e ciclo modelado.....	39
5.3.7	Taxa de desconto.....	39
5.3.8	Características demográficas e clínicas da população.....	40
5.3.9	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão.....	40
5.3.10	Eventos adversos.....	56
5.3.11	Qualidade de vida relacionada à saúde.....	58
5.3.12	Uso de recursos em saúde e custos.....	63
5.3.13	Custo de aquisição e administração de medicamentos em primeira linha....	63
5.3.14	Custo de aquisição e administração de medicamentos em terapias subsequentes.....	68
5.3.15	Custo de manejo da doença.....	72
5.3.16	Custos de manejo da doença terminal	73
5.3.17	Custos de manejo de eventos adversos	74
5.3.18	Custos com teste	75
5.4	Resultados.....	76
5.4.1	Resultados do caso base.....	76
5.4.2	Resultados da análise de sensibilidade univariada	79
5.4.3	Resultados da análise de sensibilidade probabilística	83
5.4.4	Resultados da análise de cenários	86

5.5	Discussão	89
5.5.1	Sumário dos resultados	89
5.5.2	Pontos fortes do modelo econômico	90
5.5.3	Limitações da análise econômica	91
6.	Impacto orçamentário.....	92
6.1	Contexto	92
6.2	Métodos	93
6.2.1	Estrutura do modelo	93
6.2.2	População elegível	95
6.2.3	Participação do mercado	96
6.2.4	Dados de custo	97
6.2.5	Cálculos do modelo	98
6.3	Resultados	98
6.3.1	Impacto orçamentário – caso base	98
6.3.2	Análise de cenários	99
6.4	Limitações	100
7.	7. Metodologias de apoio à tomada de decisão	101
8.	Considerações finais.....	107
9.	Referências bibliográficas	109
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	118
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS	119
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	121
	ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	122

Lista de siglas e abreviações

ACE	Adenocarcinoma de esôfago
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CE	Carcinoma de esôfago
CEC	Carcinoma de células escamosas
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
EA	Evento adverso
EC	Ensaio clínico
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (Escala de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group)
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
LSN	Limite Superior da Normalidade
LY	Anos de Vida (Life Years)
PD-1	<i>Programmed Death-1 receptor</i>
PPC	Pontuação Positiva Combinada (<i>Combined Positive Score, CPS</i>)
QALY	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (Quality-Adjusted Life Years)
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i> (Carcinoma de Células Renais)
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TNM	Tumor, Linfonodo, Metástase
UICC	União Internacional contra o Câncer

Lista de tabelas

Tabela 1. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe.....	17
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	20
Tabela 3. Estratégias de busca.	22
Tabela 4. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	24
Tabela 5. Estudos incluídos para análise.....	26
Tabela 6. Resumo e principais resultados do ensaio clínico randomizado KEYNOTE-590.....	28
Tabela 7. Resultados de eficácia do estudo KEYNOTE-590 com 5 anos de seguimento.....	31
Tabela 8. Classificação da qualidade da evidência do ECR KEYNOTE-590.	34
Tabela 9. Características demográficas e clínicas.	40
Tabela 10. Parâmetros utilizados no modelo.....	42
Tabela 11. Modelos paramétricos ajustados para OS no estudo KEYNOTE-590: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1 PPC ≥ 10	48
Tabela 12. Modelos paramétricos ajustados para OS no estudo KEYNOTE-590: braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC ≥ 10	49
Tabela 13. Modelos paramétricos ajustados para PFS no estudo KEYNOTE-590: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC ≥ 10	51
Tabela 14. Modelos paramétricos ajustados para PFS no estudo KEYNOTE-590: braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC ≥ 10	52
Tabela 15. Escolha de caso base para OS e PFS nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1+ PPC ≥ 10	54
Tabela 16. Incidência de eventos adversos (EAs) de qualquer causa, Grau ≥ 3 , reportados em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um braço de tratamento.	56
Tabela 17. Incidência de eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento, Grau ≥ 3 , reportados em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um braço de tratamento.	57
Tabela 18. Duração dos EAs considerados no modelo.	58
Tabela 19. Valores de utilidade por tempo até o óbito no ensaio KEYNOTE-590, estimados a partir de modelo linear de efeitos mistos.....	61
Tabela 20. Reduções únicas em QALY associadas a eventos adversos (Grau ≥ 3), por braço de tratamento.	62
Tabela 21. Custos unitários de aquisição de medicamentos de primeira linha nos braços de intervenção e comparador.....	64
Tabela 22. Esquemas posológicos e intensidade relativa de dose para os tratamentos de primeira linha.....	65
Tabela 23. Proporção de pacientes que receberam cada terapia subsequente (considerando todas as linhas subsequentes e $\geq 5\%$ em pelo menos um braço).....	68
Tabela 24. Esquemas posológicos, custos unitários de aquisição e de administração por ciclo de tratamento das terapias subsequentes.	70

Tabela 25. Duração média do tratamento subsequente (em semanas).....	71
Tabela 26. Custos únicos de terapias subsequentes, por braço de tratamento (população PD-L1; PPC ≥ 10).	71
Tabela 27. Custos de manejo da doença por estado de saúde.....	72
Tabela 28. Custo de manejo da doença terminal.	73
Tabela 29. Manejo dos EAs.	74
Tabela 30. Custos únicos de manejo de eventos adversos (EAs) por braço de tratamento (população PD-L1; PPC ≥ 10).....	75
Tabela 31. Custos de testagem para PD-L1, população PD-L1 PPC ≥ 10	76
Tabela 32. Resultados do cenário base.....	77
Tabela 33. Resultados desagregados do caso-base em anos de vida (LYs), população PD-L1 PPC ≥ 10	77
Tabela 34. Resultados desagregados do caso-base em custos, população PD-L1 PPC ≥ 10	78
Tabela 35. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada (OWSA).....	79
Tabela 36. Resultados probabilísticos de custos, efetividade e custo-efetividade incremental (1.000 iterações), população PD-L1 PPC ≥ 10 , comparação pembrolizumabe em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.....	84
Tabela 37. Resultados da análise de cenários.....	87
Tabela 38. Dados epidemiológicos e número de pacientes elegíveis ao pembrolizumabe na população-alvo.....	96
Tabela 39. Participação de mercado dos tratamentos avaliados.	97
Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário.	98
Tabela 41. Sumário das análises de cenário de impacto orçamentário pareado (pembrolizumabe em associação à quimioterapia com baseada em platina e fluoropirimidina vs quimioterapia com baseada em platina e fluoropirimidina).....	99
Tabela 42. Sumário das análises de cenário e impacto orçamentário pareado (pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina).....	99
Tabela 43. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada.....	103
Tabela 44. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.	105

Lista de figuras

Figura 1. Tratamento atual do carcinoma de esôfago avançado ou metastático.	15
Figura 2. Fluxograma de tratamento do carcinoma de esôfago avançado ou metastático proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.	16
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de segurança e eficácia.	25
Figura 4. Estrutura do modelo.	39
Figura 5. Função de risco para sobrevida global (OS) - Curvas ajustadas utilizando spline suavizado e diferentes distribuições paramétricas one-piece para extrapolação de longo prazo, considerando os braços: pembrolizumabe + SoC (acima) e SoC (abaixo).	43
Figura 6. Estatísticas do teste de Chow para OS no estudo KEYNOTE-590. Resultados para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina na população PD-L1+ PPC ≥ 10 , considerando o corte de dados de julho de 2020 (figura superior) e de julho de 2023 (figura inferior).	45
Figura 7. Função de risco para sobrevida global (OS) - Curvas ajustadas utilizando spline suavizado e diferentes distribuições paramétricas em modelo piecewise para extrapolação de longo prazo, considerando os braços: pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (painel superior) e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (painel inferior).	46
Figura 8. Extrapolação da sobrevida global (OS): pembrolizumabe quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC ≥ 10	49
Figura 9. Extrapolação da sobrevida global (OS): quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC ≥ 10	50
Figura 10. Extrapolação da sobrevida livre de progressão (PFS): braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1+ PPC ≥ 10	52
Figura 11. Extrapolação da sobrevida livre de progressão (PFS): braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC ≥ 10	53
Figura 12. Extrapolação de caso base para OS e PFS: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	55
Figura 13. Extrapolação de caso base para OS e PFS: quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	55
Figura 14. Gráfico <i>loess</i> da utilidade em função do tempo até o óbito.	59
Figura 15. Diagrama de dispersão da utilidade em função do tempo até o óbito e do status de progressão.	60
Figura 16. Curva de Kaplan–Meier de tempo em tratamento para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	67
Figura 17. Curva de Kaplan–Meier de tempo em tratamento para o braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	67
Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada.	83
Figura 19. Diagrama de dispersão dos custos incrementais versus efetividade incremental (QALYs) para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e	

fluoropirimidina em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	85
Figura 20. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10	85
Figura 21. Estrutura do modelo – Impacto orçamentário.	94
Figura 22. Fórmula baseada no artigo de O’Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS	102
Figura 23. Avaliação do risco de viés do estudo KEYNOTE-590 por meio da ferramenta RoB2119	

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

KEYTRUDA® (pembrolizumabe) associado a quimioterapia está sendo proposto para a seguinte indicação:

Carcinoma de esôfago

Tratamento de primeira linha em pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada PPC ≥ 10 .

Este parecer tem como objetivo avaliar eficácia, segurança, custo-utilidade e impacto orçamentário de KEYTRUDA® (pembrolizumabe) associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina para o tratamento de primeira linha em pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com pontuação positiva combinada PPC ≥ 10 .

1.2 Identificação da proposta

- Incorporação
- Nova apresentação de medicamento já disponível

2. Introdução

2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma de esôfago é uma neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior, caracterizada por comportamento agressivo e prognóstico desfavorável. É considerado o nono câncer mais comum e a sexta principal causa de morte por câncer em todo o mundo.(1) Estima-se que, em 2020, cerca de 544 mil indivíduos foram diagnosticados com carcinoma de esôfago, levando a uma taxa de incidência padronizada de 7,0 por 100.000 pessoas-ano, no mundo.(2,3) No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de carcinoma de esôfago é de 10.990, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, sendo 8.200 casos em homens (7,76/100.000) e 2.790 casos em mulheres (2,49/100.000).(4) Em termos de mortalidade, ocorreram 8.488 mortes pela doença no ano de 2023, sendo 6.722 em homens e 1.766 em mulheres.(5)

Os dois principais subtipos histológicos são o carcinoma de células escamosas (CEC) e o adenocarcinoma de esôfago (ACE), que apresentam características biológicas e epidemiológicas distintas. O CEC ocorre predominantemente no epitélio escamoso estratificado que reveste os dois terços superiores do esôfago, enquanto o ACE desenvolve-se tipicamente no terço inferior, originando-se principalmente da mucosa de Barrett. Em 2018, foram registrados mundialmente cerca de 85.000 casos de ACE e 482.000 casos de CEC. Embora a incidência seja globalmente mais elevada para o CEC, o aumento das taxas de ACE em países de alta renda tem sido atribuído principalmente ao excesso de peso corporal e à doença do refluxo gastroesofágico. Já o tabagismo e o consumo excessivo de álcool estão mais fortemente associados ao CEC.(6–9)

O manejo do câncer de esôfago é desafiador tanto pela dificuldade de identificar precocemente pacientes de alto risco quanto pelo prognóstico geralmente desfavorável da doença. Embora alguns casos sejam diagnosticados em estágio inicial, por meio de vigilância da mucosa de Barrett ou como achados incidentais em endoscopia, a maioria é identificada em estágios mais avançados, após o aparecimento de sintomas, como disfagia, vômitos, perda de peso e sangramento gastrointestinal.(10)

De acordo com dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), programa norte-americano de vigilância epidemiológica e registro de câncer, 39% dos casos de câncer de esôfago são diagnosticados em estágio metastático, para os quais a taxa de sobrevida relativa em 5 anos é de aproximadamente 5,4%.(11) No Brasil, um estudo transversal que avaliou 24.204 pacientes

diagnosticados com câncer de esôfago entre 2001 e 2010, com base nos Registros Hospitalares de Câncer, demonstrou que 41,3% dos casos foram identificados no estágio III e 26,9% no estágio IV.(12)

A abordagem convencional para pacientes com carcinoma esofágico metastático ou recorrente é a quimioterapia sistêmica, sem objetivo de cura, e os agentes quimioterápicos atualmente disponíveis demonstram eficácia limitada. A quimioterapia convencional para o carcinoma avançado ou metastático de esôfago na perspectiva do SUS consiste principalmente em fluoropirimidina e platina. Estudos apontam que essa linha de tratamentogeralmente leva a resultados de sobrevida desfavoráveis.(13,14)

Estudos mais recentes sobre o uso da imunoterapia vem mudando drasticamente este cenário, principalmente com a incorporação de inibidores de checkpoint imunológico, como pembrolizumabe. Este fármaco atua bloqueando a interação entre o receptor *Programmed Death-1 receptor* (PD-1), presente em linfócitos T, B e mastócitos, e seu ligante PD-L1, expresso em células tumorais e algumas células imunes, prevenindo que o tumor escape da resposta imunológica.(15,16) Para predizer a resposta à terapia, a expressão de PD-L1 pode ser avaliada pelo *Combined Positive Score* – CPS (em português, Pontuação Positiva Combinada – PPC) ou pelo *Tumor Proportion Score* (TPS). Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de fase III, incluindo 70 estudos com um total de 44.791 pacientes, demonstrou que tanto o CPS quanto o TPS são preditores de maior sobrevida em pacientes com alta expressão de PD-L1 submetidos a inibidores de PD-1/PD-L1.(17)

Desta forma, este relatório visa avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do pembrolizumabe associado à quimioterapia convencional, em comparação à quimioterapia isolada, como tratamento de primeira linha para adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 .

2.2 Tratamento recomendado

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do carcinoma de esôfago do Ministério da Saúde foram publicadas em 2014, anteriormente aos estudos que estabeleceram a eficácia da imunoterapia no tratamento da doença.(18) Atualmente, o manejo terapêutico dos pacientes com doença avançada ou metastática no Sistema Único de Saúde (SUS) baseia-se na quimioterapia citotóxica antineoplásica. Conforme destacado em recente relatório de

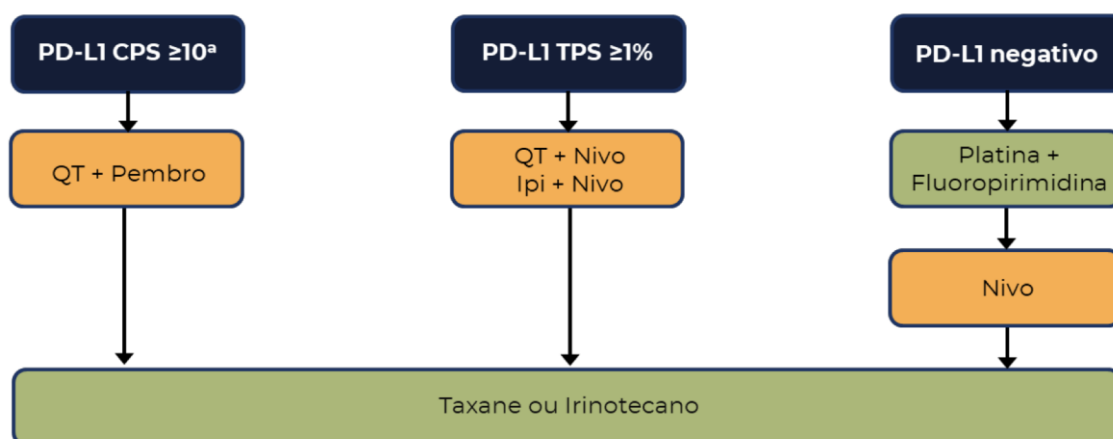
recomendação do Ministério da Saúde e demonstrado no fluxograma abaixo, os esquemas de quimioterapia comumente utilizados incluem 5- fluorouracila e cisplatina.(19)

A seguir é apresentado um fluxograma referente ao manejo dos pacientes com carcinoma de esôfago, destacando o cenário atual (Figura 1) e o cenário proposto (

A diretriz de câncer de esôfago da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) encontra-se em fase de elaboração, no entanto, recentemente, foi publicada uma nota técnica com a avaliação da imunoterapia anti-PD1 no tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.(20)

A SBOC considera que há alto nível de evidência e recomendação forte para o emprego de pembrolizumabe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha de pacientes com expressão elevada de PD-L1. O posicionamento da SBOC está em linha com as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* dos EUA. O fluxograma abaixo ilustra a proposta da SBOC para o tratamento desses pacientes.(20) Vale destacar que a indicação em bula para nivolumabe, outro agente anti-PD1 descrito no fluxograma, é restrita para carcinoma escamoso de esôfago.(21)

Figura 2. Fluxograma de tratamento do carcinoma de esôfago avançado ou metastático proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

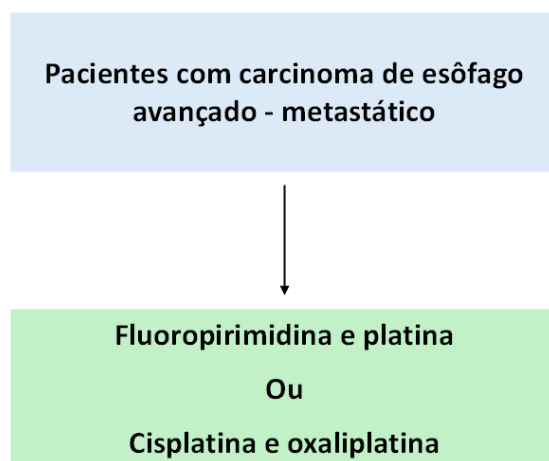


Fonte: SBOC, 2025.(20)

CPS: *Combined Positive Score* (em português, Pontuação Positiva Combinada - PPC); TPS: *Tumor Proportion Score*; Pembro: pembrolizumabe; Ipi: ipilimumabe; Nivo: nivolumabe; QT: quimioterapia

).

Figura 1. Tratamento atual do carcinoma de esôfago avançado ou metastático.

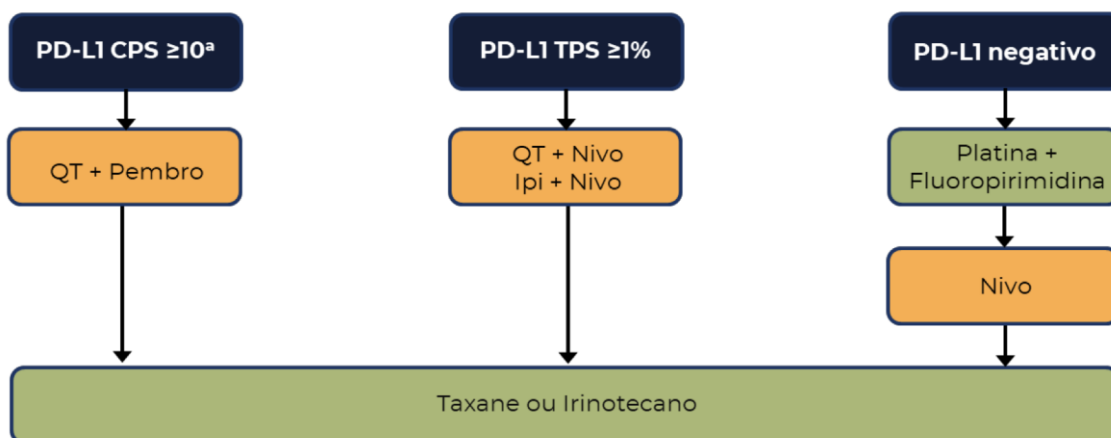


Fonte: Ministério da Saúde, 2025. (19)

A diretriz de câncer de esôfago da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) encontra-se em fase de elaboração, no entanto, recentemente, foi publicada uma nota técnica com a avaliação da imunoterapia anti-PD1 no tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1.(20)

A SBOC considera que há alto nível de evidência e recomendação forte para o emprego de pembrolizumabe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha de pacientes com expressão elevada de PD-L1. O posicionamento da SBOC está em linha com as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e da *National Comprehensive Cancer Network* dos EUA. O fluxograma abaixo ilustra a proposta da SBOC para o tratamento desses pacientes.(20) Vale destacar que a indicação em bula para nivolumabe, outro agente anti-PD1 descrito no fluxograma, é restrita para carcinoma escamoso de esôfago.(21)

Figura 2. Fluxograma de tratamento do carcinoma de esôfago avançado ou metastático proposto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.



Fonte: SBOC, 2025.(20)

CPS: *Combined Positive Score* (em português, Pontuação Positiva Combinada - PPC); TPS: *Tumor Proportion Score*;

Pembro: pembrolizumabe; Ipi: ipilimumabe; Nivo: nivolumabe; QT: quimioterapia

3. Ficha Técnica da tecnologia

3.1 Características gerais

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo, com um peso molecular aproximado de 149 kDa, desenhado para bloquear a interação entre a PD1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. Portanto, pembrolizumabe exerce bloqueio duplo da via PD-1, de ambos ligantes PD-L1 e PD-L2, tanto no antígeno existente como nas células tumorais. Ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, reativa os linfócitos T citotóxicos específicos do tumor no microambiente tumoral e a imunidade antitumoral.(22)

Na Tabela 1 a seguir, é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Tabela 1. Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe.

Tipo:	Medicamento
Tecnologia:	Pembrolizumabe
Nome comercial:	Keytruda®
Apresentação:	Solução injetável de 100 mg em 1 frasco-ampola com 4 mL de solução (25 mg/mL)
Detentor do registro:	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA.
Fabricante:	MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. - 03560974000118
Nº do registro:	101710209
Data de publicação do registro:	08/11/2021
Validade do registro	Vencimento regularização: 10/2026
Indicação aprovada na ANVISA:	Pembrolizumabe, em combinação com quimioterapia a base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático, em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10 .
Indicação proposta:	Adultos diagnosticados com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático, em primeira linha, que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 .

Posologia e forma de administração:	200 mg a cada três semanas (Infusão de 30 minutos) ou 400 mg a cada seis semanas (Infusão de 30 minutos). Administrar pembrolizumabe antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia. Administrar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses.
Patente:	BR112018013653 (produto (macromolécula); vigência prevista até 13/06/2028);
Contraindicações:	É contraindicado para pacientes com hipersensibilidade grave ao pembrolizumabe ou a qualquer um de seus ingredientes inativos.
Precauções:	Ao avaliar o status de PD-L1 do tumor, é importante que uma metodologia bem validada e robusta seja escolhida para minimizar determinações falso negativo ou falso positivo.
EAs:	<p>Reações adversas imunomediadas: Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam pembrolizumabe. Em EC, 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 ou excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender pembrolizumabe e administrar corticosteroides. Em pacientes cujas reações adversas imuno relacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.</p> <p>Pembrolizumabe pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para ≤ Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para ≤ 10 mg de prednisona ou equivalente por dia. Pembrolizumabe deve ser permanentemente descontinuado para qualquer reação adversa imunomediada Grau 3 que ocorra e para qualquer toxicidade de reação adversa imunomediada Grau 4, exceto para endocrinopatias controladas por reposição hormonal.</p> <p>Monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de pneumonite imunomediada; colite imunomediada; hepatite imunomediada; nefrite imunomediada; endocrinopatias imunomediadas; reações adversas imunomediadas de pele; outras reações adversas imunomediadas: uveíte, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, síndrome Guillian-Barré, síndrome miastênica, anemia hemolítica, sarcoidose, encefalite, mielite, vasculite, colangite esclerosante, gastrite, cistite intersticial (não infecciosa) e hipoparatiroidismo.</p> <p>Reações Adversas relacionadas a transplantes: rejeição de transplante de órgãos sólidos; complicações decorrentes de TCTH prévio ao tratamento com pembrolizumabe.</p> <p>Reações relacionadas com a infusão: Reações graves à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia. Pacientes excluídos dos</p>

estudos clínicos: pacientes com as seguintes condições: metástases ativas no SNC, ECOG PS ≥ 2 (exceto para carcinoma urotelial e RCC), HIV, hepatite B ou hepatite C, doença autoimune sistêmica ativa, doença pulmonar intersticial, pneumonia anterior que requereu terapia sistêmica com corticosteroide, histórico de hipersensibilidade grave a outro anticorpo monoclonal, ter recebido terapia imunossupressora e histórico de reações adversas imunomediadas graves em tratamento com ipilimumabe, definido como qualquer toxicidade Grau 4 ou toxicidade Grau 3 requerendo tratamento com corticosteroide (>10 mg/dia de prednisona ou equivalente) por mais de 12 semanas. Pacientes com infecções ativas foram excluídos dos estudos clínicos e foram obrigados a tratar a infecção antes de receber o tratamento com pembrolizumabe. Pacientes com infecções ativas que ocorreram durante o tratamento com pembrolizumabe foram tratados com terapia médica apropriada. Pacientes com anormalidades renais (creatinina $> 1,5$ x LSN) ou hepáticas (bilirrubina $> 1,5$ x LSN, ALT, AST $> 2,5$ x LSN em ausência de metástase hepática) clinicamente significantes na linha de base foram excluídos.

Gestantes: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (Categoria D). Não há dados sobre o uso de pembrolizumabe em mulheres grávidas.

Lactantes: Desconhece-se se pembrolizumabe é secretado pelo leite humano. Deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou pembrolizumabe.

Fonte: Keytruda [Bula], 2022; ANVISA, 2025.(22,23) EA: evento adverso; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EC: ensaios clínicos; TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Alogênico; HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2); PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1* (Ligante de morte programada 1); PPC: Pontuação Positiva Combinada (*Combined Positive Score*); ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (Escala de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group); RCC: *Renal Cell Carcinoma* (Carcinoma de Células Renais); HIV: *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana); ALT: Alanina Aminotransferase; AST: Aspartato Aminotransferase; LSN: Limite Superior da Normalidade; SNC: Sistema Nervoso Central.

4. Evidências científicas

4.1 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 adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , em primeira linha de tratamento
I - Intervenção	Pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
C – Comparação	Quimioterapia convencional
O – Desfechos	Críticos: SG, SLP, EA de grau ≥ 3 Importantes: SLD, QVRS, EA, TRO
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. PPC: pontuação positiva combinada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão, EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SLD: sobrevida livre de doença. TRO: taxa de resposta objetiva.

Pergunta: O pembrolizumabe, associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, é mais seguro e eficaz que a quimioterapia isolada no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 ?

4.1.1 População

Pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , em primeira linha de tratamento.

4.1.2 Intervenção

Pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

4.1.3 Comparação

Quimioterapia convencional.

De acordo com as DDT do carcinoma de esôfago vigentes e com a última avaliação para a indicação proposta realizada pelo Comitê de Medicamentos, o manejo terapêutico da população de interesse é realizado através do uso de quimioterapia.(18,19) Os esquemas mais utilizados são aqueles com 5- fluorouracila infusional e cisplatina. Assim, a escolha da quimioterapia convencional baseada em platina e fluoropirimidina como comparador é uma alternativa adequada.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina no tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 . As buscas eletrônicas foram realizadas até setembro 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.

4.2.2 Vocabulário controlado

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. 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 3.

Tabela 3. Estratégias de busca.

PUBMED

- **BUSCA SIMPLES**

((("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Neoplasms" OR "Esophageal Neoplasm" OR "Neoplasm, Esophageal" OR "Esophagus Neoplasm" OR "Esophagus Neoplasms" OR "Neoplasm, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophageal" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer" OR "Cancer, Esophageal" OR "Cancers, Esophageal" OR "Esophageal Cancers" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophagus Cancer" OR "Cancer, Esophagus" OR "Cancers, Esophagus" OR "Esophagus Cancers")) AND (("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "Iambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"))

Resultados: 246 títulos.

LILACS

- **BUSCA SIMPLES**

((("Neoplasias Esofágicas" OR "Esophageal Neoplasms" OR "Câncer Esofágico" OR "Câncer de Esôfago" OR "Câncer do Esôfago")) AND (("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "Keytruda"))

Resultados: 0 títulos.

COCHRANE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees

#2 ("Esophageal Neoplasm" OR "Neoplasms, Esophagus" OR "Neoplasm, Esophageal" OR "Neoplasm, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophageal" OR "Esophagus Neoplasms" OR "Esophagus Neoplasm" OR "Cancer, Esophageal" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophageal Cancers" OR "Cancers, Esophageal" OR "Cancer, Esophagus" OR "Cancers, Esophagus" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer" OR "Esophagus Cancers" OR "Esophagus Cancer")

#3 #1 OR #2

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

#5 #3 AND #4

Resultados: 1 título (revisão completa).

EMBASE

- **BUSCA SIMPLES**

#1 ('esophagus tumor'/exp OR 'esophageal mass (tumor)':ti,ab OR 'esophageal masses (tumor)':ti,ab OR 'esophageal neoplasms':ti,ab OR 'esophageal tumor':ti,ab OR 'esophageal tumorigenesis':ti,ab OR 'esophagus neoplasm':ti,ab OR 'esophagus tumor':ti,ab OR 'esophagus tumour':ti,ab OR 'neoplasia of the esophagus':ti,ab OR 'neoplasia of the oesophagus':ti,ab OR 'neoplasm of the esophagus':ti,ab OR 'neoplastic esophageal':ti,ab OR 'neoplastic esophagus':ti,ab OR 'neoplastic

```
oesophageal':ti,ab OR 'oesophageal neoplasms':ti,ab OR 'oesophageal tumor':ti,ab OR 'oesophageal
tumour':ti,ab OR 'oesophagus tumor':ti,ab OR 'oesophagus tumour':ti,ab OR 'tumor of the
esophagus':ti,ab OR 'tumor, esophagus':ti,ab OR 'tumors of the esophagus':ti,ab OR 'tumour of the
oesophagus':ti,ab OR 'tumour, esophagus':ti,ab OR 'tumours of the oesophagus':ti,ab) AND
('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201':ti,ab OR 'bcd201':ti,ab OR 'keytruda':ti,ab
OR 'lambrolizumab':ti,ab OR 'mk 3475':ti,ab OR 'mk3475':ti,ab OR 'pbb 2102':ti,ab
OR 'pbb2102':ti,ab OR 'pembrolizumab':ti,ab OR 'sch 900475':ti,ab OR 'sch900475':ti,ab
OR 'xtrudane':ti,ab)
#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
#3 #2 AND ('article'/it OR 'review'/it)
Resultados: 516 títulos.
```

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

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem com meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 em primeira linha de tratamento com pembrolizumabe associado a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina;
- Em comparação direta ou indireta com quimioterapia convencional.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

4.4 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, local em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais e resultados. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 6. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

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

4.4.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (24), 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 4).

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 4. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (25)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (26)
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (27) <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (28)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (29) <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (28)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (30) <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i> (ROBINS-I) (28)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

4.4.2 Qualidade da evidência

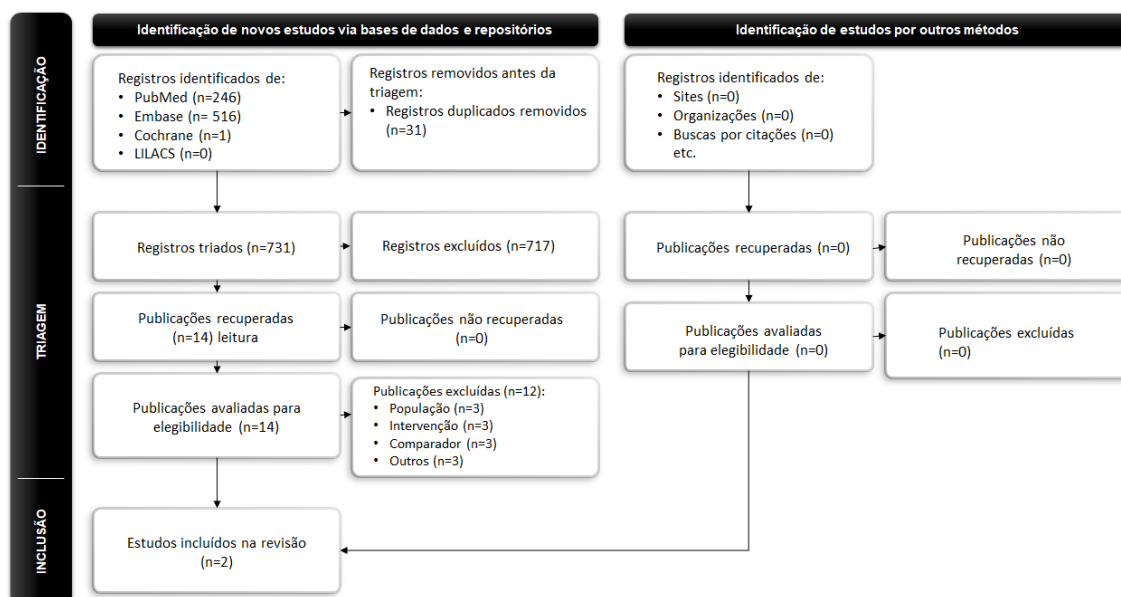
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (24), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *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.

4.5 Resultados da busca realizada (segurança e eficácia)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 763 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 14 citações para leitura na íntegra. Dessas, duas citações foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 3; Tabela 5).

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

Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos de segurança e eficácia.



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

Tabela 5. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Estudo	Desfechos	Referência
1. Sun <i>et al.</i>	<i>Lancet</i>	2021	KEYNOTE-590	SG, SLP, EA	(31)
2. Mansoor <i>et al.</i>	<i>The Oncologist</i>	2024	KEYNOTE-590	QVRS	(32)

Fonte: elaboração própria.

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

4.5.1 Descrição dos estudos selecionados

Duas publicações do estudo KEYNOTE-590 foram incluídas. Este estudo foi um ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou o pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (QT) versus QT isolada, como tratamento de primeira linha do câncer de esôfago avançado e do câncer de junção gastroesofágica tipo 1 de Siewert. Sun *et al.* reportaram os resultados de segurança e eficácia do estudo, enquanto Mansoor *et al.* reportaram os resultados de qualidade de vida relacionada à saúde.(31,32) Os resultados de uma análise reportada com 5 anos de seguimento do estudo, publicados em resumo no *Journal of Clinical Oncology*, também serão apresentados a seguir.(33)

Estudo KEYNOTE-590 (31–33)

Este estudo foi um ECR fase 3, duplo-cego, placebo controlado, conduzido em 168 centros médicos em 26 países. Pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, com adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de esôfago, ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica tipo 1 de Siewert, localmente avançado, irressecável ou metastático, previamente não tratados, com doença mensurável, função orgânica adequada e status de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0–1.(31)

Os pacientes foram randomizados para receber pembrolizumabe 200 mg ou placebo salino, em combinação com QT (5-fluorouracil 800 mg/m² nos dias 1–5 mais cisplatina 80 mg/m² no dia 1 [por no máximo seis ciclos]), a cada 3 semanas, por até 35 ciclos. A randomização foi

estratificada por região geográfica (Ásia vs. não Ásia), histologia (carcinoma de células escamosas de esôfago vs. adenocarcinoma) e status de performance ECOG (0 vs. 1).(31)

A expressão de PD-L1 foi avaliada por imuno-histoquímica em amostra tecidual. A pontuação positiva combinada (PPC) de PD-L1 foi definida como o número de células positivas para PD-L1 dividido pelo número total de células tumorais viáveis, sendo os tumores PD-L1 positivos definidos como aqueles com PPC ≥ 10 . Pacientes, investigadores e equipe do centro permaneceram cegos quanto à alocação do grupo de tratamento e ao status PD-L1.(31)

Os desfechos primários de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), assim como os desfechos secundários de taxa e duração da resposta, foram avaliados na população total e nos subgrupos de pacientes com carcinoma de células escamosas de esôfago e/ou pacientes com PPC ≥ 10 . Outros desfechos secundários foram segurança e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS).(31)

Para QVRS, foram utilizados três instrumentos validados, aplicados eletronicamente antes de outros procedimentos: o EQ-5D-5L, que avalia cinco domínios (mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e inclui uma escala visual analógica (VAS) para saúde global, variando de 0 (pior saúde imaginável) a 100 (melhor saúde imaginável); o EORTC QLQ-C30, que mede cinco dimensões funcionais (física, social, cognitiva, emocional e de papel/função), nove sintomas relacionados ao câncer e uma escala global de saúde/qualidade de vida (GHS); e o EORTC QLQ-OES18, módulo específico para câncer de esôfago com 18 itens avaliando sintomas como disfagia, dor, refluxo, alimentação e dificuldades isoladas como engasgo, boca seca e alteração do paladar, em que pontuações mais altas indicam pior estado de saúde ou maior gravidade dos sintomas.(32)

Os desfechos incluíram a variação das medidas no baseline e semana 18 nas escalas QLQ-C30 GHS e função física e nas escalas QLQ-OES18 de refluxo, disfagia e dor, assim como o tempo até a deterioração (TTD), definido como queda ≥ 10 pontos, nas mesmas escalas. Como desfechos exploratórios pré-especificados, avaliou-se a variação do EQ VAS entre o baseline e a semana 18. O ponto temporal pré-especificado da semana 18 foi selecionado com a intenção de garantir que um número considerável de pacientes completasse a avaliação (taxa de adesão $\geq 80\%$ e de conclusão 60%) e que a maioria dos pacientes em ambos os braços ainda não tivesse apresentado progressão da doença, permitindo uma comparação significativa dos dados de QVRS entre os braços de tratamento.(32)

Os principais resultados do estudo KEYNOTE-590 são demonstrados na tabela abaixo.

Tabela 6. Resumo e principais resultados do ensaio clínico randomizado KEYNOTE-590.

Autor, data	Sun 2021 (31), Mansoor 2024(32)
Fonte de financiamento	Merck Sharp & Dohme (MSD)
Local do estudo	168 centros em 26 países
Desenho	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase 3
População	Adultos com adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de esôfago, ou adenocarcinoma de junção gastroesofágica tipo 1 de Siewert, localmente avançado, irressecável ou metastático, previamente não tratados
Intervenção e comparador	Pembrolizumabe 200 mg em combinação com quimioterapia (5-fluorouracil 800 mg/m ² nos dias 1–5 mais cisplatina 80 mg/m ² no dia 1 [por no máximo seis ciclos]), a cada 3 semanas, por até 35 ciclos. Placebo salino em combinação com quimioterapia
Desfechos principais	Amostra PPC ≥10 Pembrolizumabe + quimioterapia (n=186) vs. Placebo + quimioterapia (n=197)
SG	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana (meses): 13,5 (IC95% 11,1-15,6) vs 9,4 (IC95% 8,0-10,7) • HR: 0,62 (IC95% 0,49-0,78); p<0,0001 • Em 24 meses: 31% vs 15%
SLP	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana (meses): 7,5 (IC95% 6,2-8,2) vs 5,5 (IC95% 4,3-6) • HR: 0,51 (IC95% 0,41-0,65); p<0,0001
QVRS	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 GHS (média/DP) – Diferença na mudança do baseline até semana 18 (LSM): -1,77 (IC95% -6,71 a 3,17); p=0,4810 – TTD: HR 1,04 (IC95% 0,72-1,50); p=0,8563
Desfechos principais	Amostra total Pembrolizumabe + quimioterapia (n=373) vs. Placebo + quimioterapia (n=376)
SG	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana (meses): 12,4 (IC95% 10,5-14) vs 9,8 (IC95% 8,8-10,8) • HR: 0,73 (IC95% 0,62-0,86); p<0,0001 • Em 24 meses: 28% vs 16%
SLP	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana (meses): 6,3 (IC95% 6,2-6,9) vs 5,8 (IC95% 5-6) • HR: 0,65 (IC95% 0,55-0,76); p<0,0001
TRO	<ul style="list-style-type: none"> • 45% (IC95% 39,9-50,2) vs 29,3% (IC95% 24,7-34,1) • Diferença: 15,8% (IC95% 9-22,5); p<0,0001 • Duração mediana de resposta (meses): 8,3 (variação 1,2-31) vs 6,0 (variação 1,5-25) • Duração de resposta ≥24 meses: 18% vs 6%
EAs qualquer grau	<ul style="list-style-type: none"> • Totais: 370 (100%) vs 368 (99%) • Imuno-mediados e reações de infusão: 95 (26%) vs 43 (12%)

<p>EAs de grau ≥ 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Totais: 318 (86%) vs 308 (83%) • Relacionados ao tratamento: 266 (72%) vs 250 (68%) <ul style="list-style-type: none"> – Redução de neutrófilos: 84 (23%) vs 62 (17%) – Neutropenia: 53 (14%) vs 60 (16%) – Anemia: 46 (12%) vs 54 (15%) – Redução de célula brancas: 32 (9%) vs 18 (5%) – Náusea: 26 (7%) vs 24 (6%) – Fadiga: 23 (6%) vs 20 (5%) – Vômito: 23 (6%) vs 18 (5%) – Estomatite: 21 (6%) vs 14 (4%) – Hiponatremia: 20 (5%) vs 20 (5%) – Hipocalemia: 17 (5%) vs 19 (5%) – Redução de plaquetas: 7 (2%) vs 17 (5%) • Imuno-mediados e reações de infusão: 26 (7%) vs 8 (2%) • Grau 5 (óbito) relacionado ao tratamento: 9 (2%) vs 5 (1%) <ul style="list-style-type: none"> – Pembrolizumabe + quimioterapia: 1 neutropenia febril, 1 diarreia, 1 disfunção de múltiplos órgãos, 1 insuficiência hepática, 1 pneumonia, 1 lesão renal aguda, 1 doença pulmonar intersticial, 1 pneumonite e 1 embolia pulmonar – Placebo + quimioterapia: 1 neutropenia febril, 1 óbito, 1 síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, 1 sepse e 1 doença pulmonar intersticial
<p>QVRS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 GHS (média/DP) <ul style="list-style-type: none"> – Baseline: 64,37 (21,23) vs 65,66 (20,06) – Semana 18: 65,00 (20,80) vs 66,42 (18,59) – Mudança desde baseline (LSM): -1,74 (IC95% -4,24 a 0,75) vs -1,64 (IC95% -4,21 a 0,92) – Diferença na mudança: -0,10 (IC95% -3,40 a 3,20); p=0,9530 • EORTC QLQ- OES18 (LSM) <ul style="list-style-type: none"> – Diferença na mudança Refluxo: -0,93 (IC95% -4,36 a 2,49); p=0,5932 – Diferença na mudança Disfagia: -5,54 (IC95% -10,93 a -0,16); p=0,0436 – Diferença na mudança Escala de dor: -2,94 (IC95% -5,86 a -0,02); p=0,0487 • Tempo até deterioração (TTD) <ul style="list-style-type: none"> – EORTC QLQ-C30 GHS: HR 0,87 (IC95% 0,67-1,13); p=0,2864 – EORTC QLQ-C30 Funcionalidade física: HR 0,89 (IC95% 0,69-1,15); p=0,3693 – EORTC QLQ-OES18 Disfagia: HR 1,14 (IC95% 0,89-1,47); p=0,2915 – EORTC QLQ-OES18 Refluxo: HR 0,92 (IC95% 0,69-1,24); p=0,6130 – EORTC QLQ-OES18 Escala de dor: HR 0,69 (IC95% 0,51-0,95); p=0,0212 • EQ VAS (média/DP) <ul style="list-style-type: none"> – Baseline: 72,59 (18,65) vs 74,43 (17,14) – Semana 18: 72,41 (18,55) vs 74,03 (16,59) – Mudança desde baseline (LSM): -2,29 (IC95% -4,35 a -0,24) vs -3,49 (IC95% -5,61 a -1,37) – Diferença na mudança: 1,20 (IC95% -1,61 a 4,01); p=0,4016

Fonte: elaboração própria.

PPC: pontuação positiva combinada de PD-L1; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; EORTC QLQ: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; GHS: global health status; EQ-5D: *EuroQOL five dimensions questionnaire*; VAS: *visual analogic scale*; LSM: média dos mínimos quadrados; TTD: tempo até a deterioração (definida como uma redução ≥ 10 pontos em relação ao valor basal); SG: sobrevida global; SLP:

sobrevida livre de progressão, EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; TRO: taxa de resposta objetiva.

Um total de 749 pacientes foi randomizado para receber pembrolizumabe + QT (n=373) ou placebo + QT (n=376). As características basais e demográficas dos pacientes foram equilibradas entre os dois grupos. Um total de 548 pacientes (73%) tinham carcinoma de células escamosas de esôfago e 201 (27%) tinham adenocarcinoma (91 com adenocarcinoma da junção gastroesofágica tipo 1 de Siewert). Cerca de metade dos pacientes (51%) apresentavam PPC de PD-L1 ≥ 10 .

O seguimento mediano do estudo foi de 22,6 meses (IQR 19,6–27,1) e a duração média da exposição ao tratamento foi de 7,7 meses (DP 6,84) no grupo pembrolizumabe + QT e 5,8 meses (DP 4,76) no grupo QT isolada.

Eficácia (31,33)

Para SG, a mediana na amostra total foi 12,4 meses (IC95% 10,5–14) no grupo pembrolizumabe + QT e 9,8 meses (IC95% 8,8–10,8) no grupo QT isolada (HR 0,73; IC95% 0,62–0,86; $p < 0,0001$), com taxas de sobrevida em 24 meses de 28% vs 16%. Em pacientes com PPC de PD-L1 ≥ 10 , a mediana de SG foi 13,5 meses (IC95% 11,1–15,6) vs 9,4 meses (IC95% 8–10,7) respectivamente (HR 0,62; IC95% 0,49–0,78; $p < 0,0001$), com taxas em 24 meses de 31% vs 15%.

Para SLP, a mediana na amostra total foi de 6,3 meses (IC95% 6,2–6,9) no grupo pembrolizumabe + QT e 5,8 meses (IC95% 5–6) no grupo QT isolada (HR 0,65; IC95% 0,55–0,76; $p < 0,0001$). Em pacientes com PPC de PD-L1 ≥ 10 , a mediana de SLP foi de 7,5 meses (IC95% 6,2–8,2) vs 5,5 meses (IC95% 4,3–6), respectivamente (HR 0,51; IC95% 0,41–0,65; $p < 0,0001$).

Entre todos os pacientes randomizados, a taxa de resposta objetiva foi de 45% (IC95% 39,9–50,2) no grupo pembrolizumabe + QT vs 29,3% (IC95% 24,7–34,1) no grupo QT isolada, com diferença estimada de 15,8% (IC95% 9,0–22,5; $p < 0,0001$). A mediana da duração da resposta foi de 8,3 meses (variação 1,2-31) e 6 meses (variação 1,5 a 25), respectivamente, com duração de resposta ≥ 24 meses em 18% e 6% dos pacientes em cada grupo.

Em uma análise exploratória de pacientes com PPC de PD-L1 <10, a mediana de SG foi de 10,5 meses no grupo pembrolizumabe + QT vs 10,6 meses no grupo QT isolada (HR 0,86; IC95% 0,68–1,10), enquanto a mediana de SLP foi de 6,2 meses vs 6 meses (HR 0,80; IC95% 0,64–1,01).

Na análise reportada com 5 anos de seguimento do estudo (tempo mediano entre randomização e análise de 58,8 meses [intervalo 49,2–70,6]), um total de 701/740 pacientes (94,7%) havia descontinuado o tratamento, sendo a causa mais comum a progressão da doença (n=449; 60,7%).(33)

Na amostra total, a SG mediana foi 12,3 meses para pembrolizumabe + QT e 9,8 meses para QT isolada (HR 0,72; IC95% 0,62–0,84) com taxas de SG em 5 anos de 10,6% e 3%, respectivamente. A SLP mediana foi 6,3 meses para pembrolizumabe + QT e 5,8 meses para QT isolada (HR 0,64; IC95% 0,54–0,75) com as taxas de SLP em 5 anos de 5,5% e 0%, respectivamente.

Em pacientes com PPC de PD-L1 ≥10, as taxas de SG em 5 anos foram de 12,8% para pembrolizumabe + QT e 3,8% para QT isolada (HR 0,64; IC95% 0,52–0,80). A redução do risco de progressão foi significativamente maior no grupo pembrolizumabe + QT em relação à QT isolada (HR 0,51; IC95% 0,40–0,64) e as taxas de resposta objetiva do tumor foram 51,1% (duração de resposta 10,4 meses [intervalo 1,9-65,9]) e 26,9% (duração de resposta 5,6 meses [intervalo 1,5-31,1]), respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados de eficácia do estudo KEYNOTE-590 com 5 anos de seguimento

Autor, data		Shah, 2024 (33)
<u>Amostra PPC ≥10</u>	Pembrolizumabe + quimioterapia (n=186) vs. Placebo + quimioterapia (n=197)	
SG	12,8% vs. 3,8% HR: 0,64 (IC95% 0,52 a 0,80)	
SLP	HR: 0,51 (IC95% 0,40 a 0,64)	
TRO	51,1% vs. 26,9%	
Mediana da duração de resposta (intervalo)	10,4 (1,9-65,9) vs. 5,6 (1,5-31,1)	
<u>Amostra total</u>	Pembrolizumabe + quimioterapia (n=373) vs. Placebo + quimioterapia (n=376)	
SG	10,6% vs. 3,0% HR: 0,72 (IC95% 0,62 a 0,84)	

Autor, data	Shah, 2024 (33)
SLP	HR: 0,64 (IC95% 0,54 a 0,75)
TRO	45% vs. 29,3%
Mediana da duração de resposta (intervalo)	8,3 (1,2-65,9) vs. 6,0 (1,5-31,1)

Fonte: elaboração própria.

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

Segurança (31)

Eventos adversos de grau ≥ 3 ocorreram em 318 pacientes (86%) no grupo pembrolizumabe + QT e em 308 pacientes (83%) no grupo QT isolada, enquanto aqueles de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento ocorreram em 266 (72%) versus 250 (68%), com óbitos em nove (2%) e cinco (1%) pacientes, respectivamente. Os eventos de grau ≥ 3 mais comuns relacionados ao tratamento foram redução da contagem de neutrófilos (23% vs 17%), neutropenia (14% vs 16%) e anemia (12% vs 15%).

A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 90 pacientes (24%) no grupo pembrolizumabe + QT e em 74 (20%) no grupo QT isolada. Óbitos por eventos adversos ocorreram em 28 (8%) vs 38 (10%) pacientes, enquanto os óbitos relacionados ao tratamento foram de nove (2%) versus cinco pacientes (1%), respectivamente.

Eventos adversos imunomediados e reações à infusão foram mais frequentes no grupo pembrolizumabe + QT (26% vs 12%), sendo mais comuns hipotireoidismo (11% vs 7%), pneumonite (6% vs 1%) e hipertireoidismo (6% vs 1%). Eventos imunomediados de grau ≥ 3 ocorreram em 26 pacientes (7%) no grupo pembrolizumabe + QT e oito (2%) no grupo QT isolada, incluindo óbitos por pneumonite em dois (1%) e um (<1%) pacientes, respectivamente.

Qualidade de vida relacionada à saúde (32)

A população de QVRS incluiu 730 pacientes que receberam tratamento e completaram pelo menos uma avaliação. As taxas de adesão e conclusão no baseline foram $\geq 97\%$ em ambos os

grupos de tratamento. Na semana 18, a adesão manteve-se alta para todos os questionários ($\geq 90\%$), enquanto as taxas de conclusão, embora reduzidas, permaneceram próximas ao valor pré-especificado, alcançando $\geq 56\%$.

As médias das pontuações do QLQ-C30 GHS no baseline e na semana 18 foram semelhantes entre os grupos de tratamento, sem diferenças significativas ao longo do tempo (diferença LSM $-0,10$; IC95% $-3,40$ a $3,20$; $p=0,953$). Resultados semelhantes foram observados para funcionalidade física (diferença LSM $0,85$; IC95% $-2,56$ a $4,27$; $p=0,624$) e refluxo (diferença LSM $-0,93$; IC95% $-4,36$ a $2,49$; $p=0,593$). Já as alterações nas escalas de disfagia (diferença LSM $-5,54$; IC95% $-10,93$ a $-0,16$; $p=0,044$) e dor (diferença LSM $-2,94$; IC95% $-5,86$ a $-0,02$; $p=0,049$) favoreceram o grupo pembrolizumabe + QT. As médias das pontuações do EQ-5D VAS foram semelhantes entre os grupos (diferença LSM $1,20$; IC95% $-1,61$ a $4,01$; $p=0,402$).

A mediana do TTD na pontuação do QLQ-C30 GHS/QoL não foi atingida em nenhum dos grupos, com eventos de deterioração em 106 pacientes (29,8%) no grupo pembrolizumabe + QT e 116 pacientes (32,7%) no grupo QT isolada. O TTD foi similar entre os grupos para QLQ-C30 GHS (HR $0,87$; IC95% $0,67-1,13$; $p=0,286$), funcionalidade física (HR $0,89$; IC95% $0,69-1,15$; $p=0,369$), disfagia (HR $1,14$; IC95% $0,89-1,47$; $p=0,292$) e refluxo (HR $0,92$; IC95% $0,69-1,24$; $p=0,613$). Houve leve benefício para pembrolizumabe + QT no TTD da escala de dor (HR $0,69$; IC95% $0,51-0,95$; $p=0,021$).

Em pacientes com PPC de PD-L1 ≥ 10 , a variação das medidas do baseline e da semana 18 na escala QLQ-C30 GHS foi semelhante entre os grupos de tratamento (diferença LSM $-1,77$; IC95% $-6,71$ a $3,17$; $p=0,481$), assim como o TTD na mesma escala (HR $1,04$; IC95% $0,72-1,50$; $p=0,856$).

4.5.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho conforme apresentada na Tabela 8. A tabela completa de acordo com a metodologia GRADE encontra-se no Anexo 6.

Na avaliação do ECR KEYNOTE-590, a qualidade da evidência foi considerada alta para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos grau ≥ 3 . A evidência para qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada como moderada devido à imprecisão das estimativas, considerando que o intervalo de confiança incluiu tanto efeito favorável quanto desfavorável.

Tabela 8. Classificação da qualidade da evidência do ECR KEYNOTE-590.

Desfecho	Classificação
SG	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SLP	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança (EA grau ≥ 3)	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
QVRS	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa

Fonte: Elaboração própria. SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão, EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

5. Avaliação econômica

5.1 Recomendação de Agências de ATS internacionais

Em outubro de 2025, foi realizada busca nas seguintes agências internacionais de ATS: CDA-AMC (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*) (Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Reino Unido) e SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia).

CDA-AMC (Canadá)

Pembrolizumabe recebeu recomendação favorável em 2021 em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago localmente avançado, irressecável ou metastático. (34)

NICE (Reino Unido)

Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina é recomendado como uma opção para carcinoma de esôfago localmente avançado, irressecável ou metastático, não tratado em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com uma pontuação positiva combinada (CPS) de 10 ou mais. (35)

SMC (Escócia)

Em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, para o tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma de esôfago localmente avançado, irressecável ou metastático, ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com um $CPS \geq 10$. (36)

5.2 Contexto e objetivos

Durante processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de tumores esofágicos e gástricos, pembrolizumabe foi recentemente avaliado para o tratamento do câncer de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático em pacientes com alta expressão de PD-L1, independentemente do subtipo histológico. Nessa avaliação, o comparador quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5- fluorouracila em combinação com cisplatina). A avaliação integrou a atualização rotineira de diretrizes do Ministério da Saúde.

Embora o pembrolizumabe tenha demonstrado superioridade clínica em relação ao padrão de cuidado (SoC), o impacto econômico associado ao medicamento foi destacado como o principal motivo para a recomendação desfavorável da CONITEC à sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme decisão final publicada em julho de 2025.(19)

O objetivo da presente análise é reavaliar a custo-efetividade de pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5- fluorouracila + cisplatina) versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5- fluorouracila + cisplatina) que é o comparador do estudo KEYNOTE-590) como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, com alta expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

O modelo foi desenvolvido sob a perspectiva do SUS, com a finalidade de atender às necessidades nacionais de avaliação de tecnologias em saúde.

5.3 Métodos

5.3.1 População alvo

Para esta avaliação econômica, a população-alvo é composta por pacientes adultos (≥ 18 anos) em tratamento de primeira linha para câncer de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, com alta expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

5.3.2 Intervenção e comparadores

A intervenção considerada é pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5- fluorouracila + cisplatina), representada pelo braço experimental do estudo KEYNOTE-590, com o seguinte esquema posológico:

- Pembrolizumabe: 200 mg (dose fixa), administração intravenosa (IV) no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias (3 semanas), por até 35 administrações (aproximadamente 2 anos);
- 5- fluorouracila: 800 mg/m²/dia, IV nos Dias 1 a 5 de cada ciclo de 21 dias (total de 4000 mg/m² por ciclo de 3 semanas), por até 35 ciclos;
- Cisplatina: 80 mg/m², IV no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, por até 6 ciclos.

O modelo também contempla a possibilidade de utilização de uma dose alternativa fixa de pembrolizumabe (400 mg), IV no Dia 1 de cada ciclo de 42 dias (6 semanas), por até 18 administrações (aproximadamente 2 anos). Contudo, no caso base do modelo, todos os pacientes recebem pembrolizumabe na dose fixa de 200 mg, conforme utilizado no ensaio clínico KEYNOTE-590.

O comparador do modelo é a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5-fluorouracila + cisplatina), que corresponde ao braço comparador do estudo KEYNOTE-590, seguindo o seguinte regime terapêutico:

- 5- fluorouracila: 800 mg/m²/dia, IV nos Dias 1 a 5 de cada ciclo de 21 dias (total de 4000 mg/m² por ciclo de 3 semanas), por até 35 ciclos;
- Cisplatina: 80 mg/m², IV no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, por até 6 ciclos.

5.3.3 Perspectiva

O modelo foi desenvolvido tendo como perspectiva o SUS, considerando apenas os custos médicos diretos.

5.3.4 Desfechos avaliados

Ao longo do horizonte temporal modelado, são estimados os custos esperados e a efetividade clínica de cada braço de tratamento, incluindo anos de vida (LY) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Os custos são apresentados de forma agregada e desagregados por componente:

- Custos de aquisição de medicamentos;
- Custos de administração de medicamentos;
- Custos de manejo da doença;
- Custos relacionados a eventos adversos;
- Custos de da imunohistoquímica para a expressão de PD-L1;

- Custos de cuidados terminais.

Os desfechos de efetividade são igualmente reportados de forma agregada e desagregada.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do regime pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina em comparação com cada um dos braços é avaliada em termos de custo incremental por QALY ganho e custo incremental por LY ganho.

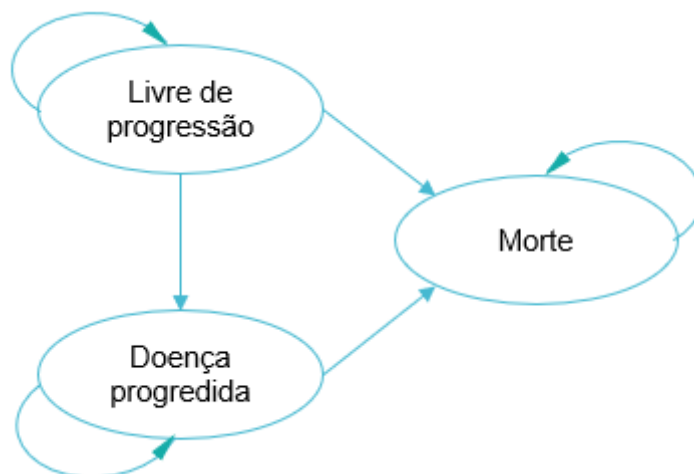
5.3.5 Estrutura do modelo

O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® utilizando uma estrutura de modelo de sobrevida particionada (PSM) com três estados de saúde: livre de progressão, doença progredida e morte (Figura 4). Essa estrutura é baseada nos desfechos de sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS), que constituem os principais resultados clínicos avaliados no ensaio KEYNOTE-590 para o comparador incluído.

O PSM aplica diretamente as curvas de OS e PFS para estimar, ao longo do tempo, as proporções de pacientes em cada estado de saúde:

- Livre de progressão: PFS;
- Doença progredida: OS – PFS;
- Morte: 1 – OS.

Esse tipo de modelagem é amplamente utilizado em câncer metastático (37) e tem sido aplicado em diversas submissões prévias ao NICE, incluindo indicações de pembrolizumabe em outros tipos de câncer. A mesma abordagem foi utilizada na submissão NICE TA378, que avaliou o ramucirumabe como tratamento de segunda linha para adenocarcinoma gástrico avançado ou de junção gastroesofágica (GEJ), sendo essa a única avaliação identificada pelo NICE relacionada ao câncer de esôfago no momento da concepção do modelo.(38)

Figura 4. Estrutura do modelo.

Fonte: Elaboração própria.

5.3.6 Horizonte temporal e ciclo modelado

No caso base, o modelo adota um horizonte temporal de 39 anos, considerado como horizonte *lifetime*. Dado que a idade média dos pacientes com expressão de PD-L1 no estudo KEYNOTE-590 foi de 61,9 anos, este horizonte é considerado suficiente para capturar todos os custos e benefícios em saúde relevantes ao longo da vida dos pacientes.

O modelo utiliza ciclos semanais, permitindo maior precisão no cálculo dos custos de aquisição e administração de medicamentos. Por exemplo, quando determinado tratamento de primeira linha é administrado a cada três semanas, o custo correspondente é aplicado no modelo em intervalos de três semanas, a partir da Semana 0.

O modelo também contempla a opção de aplicar a correção de meio ciclo. No caso base, essa correção foi incorporada.

5.3.7 Taxa de desconto

Na análise de caso base, custos e desfechos de efetividade são descontados anualmente a uma taxa de 5,0%, em conformidade com a Diretriz de Avaliação Econômica.(39)

5.3.8 Características demográficas e clínicas da população

A média de idade e a distribuição por sexo da população PD-L1 PPC ≥ 10 foram baseadas nos dados de todos os pacientes incluídos no estudo KEYNOTE-590.(31) Já as informações de peso corporal e superfície corporal (BSA) foram obtidas a partir do banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (40) (Tabela 9).

O desvio-padrão para peso corporal foi calculado multiplicando-se a razão entre o erro-padrão do peso corporal e a média de peso observados no estudo KEYNOTE-590 pelo peso médio obtido a partir da base de dados do IBGE. O DP da BSA foi calculado de forma análoga.

Tabela 9. Características demográficas e clínicas.

Características	PD-L1 PPC ≥ 10	Referência
Idade inicial (ano), média	61,9	KEYNOTE-590 (31)
Homens (%)	81,7%	KEYNOTE-590 (31)
Peso (Kg), média	66,32	IBGE (40)
Peso (Kg), desvio padrão	15,11	Calculado
BSA (m ²), média	1,72	IBGE (40)
BSA (m ²), desvio padrão	0,22	Calculado

Fonte: Elaboração própria. BSA: Área de superfície corporal; KG: Quilograma; m²: metro quadrado.

5.3.9 Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

Para cada braço de tratamento, o modelo de PSM estimou o tempo médio despendido nos estados de saúde livre de progressão, doença progressiva e óbito, a partir das áreas sob as curvas de PFS e OS.

Nos braços pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, as curvas de OS e PFS foram derivadas por meio do ajuste de diferentes modelos paramétricos (Weibull, exponencial, Gompertz, log-logística, log-normal e distribuições gama generalizada) dos dados individuais de pacientes (IPD) do ensaio KEYNOTE-590. As curvas paramétricas ajustadas de PFS e OS foram utilizadas para extrapolar esses desfechos de eficácia além do período de acompanhamento do estudo. Tanto

modelos de extrapolação de peça única quanto modelos de duas peças (Kaplan–Meier + curva de sobrevivência paramétrica) foram considerados.

Dada a disponibilidade de IPD e os diferentes mecanismos de ação entre o pembrolizumabe e a quimioterapia, os modelos de sobrevida paramétrica foram ajustados separadamente para cada braço de tratamento. Além disso, modelos de *spline* ajustados separadamente também foram considerados para cenários de OS.

No caso da OS, em cada ciclo do modelo, a probabilidade de morte foi restrita a ser pelo menos igual à mortalidade da população geral brasileira, ajustada por idade e sexo. As taxas de mortalidade específicas por idade e sexo foram obtidas a partir do IBGE para as idades de 0 a 90 anos (40) , sendo extrapoladas para as idades de 91 a 100 anos.

O ajuste das curvas de sobrevivência foi conduzido em conformidade com as diretrizes do NICE *Decision Support Unit* (DSU). (41) A seleção das curvas paramétricas mais adequadas considerou:

- Estatísticas de ajuste (critério de informação de Akaike – AIC, e critério de informação bayesiano – BIC);
- Inspeção visual (comparação entre curvas paramétricas ajustadas e curvas KM observadas durante o seguimento do estudo);
- Plausibilidade clínica da extrapolação em longo prazo (comparada com dados externos disponíveis e/ou opinião de especialistas clínicos).

O caso base para extrapolações de OS e PFS foi validado por especialistas clínicos do Reino Unido, com base no corte de dados de julho de 2020, e manteve-se relevante para a atualização de setembro de 2025.

Os **parâmetros dos modelos de sobrevida paramétrica**, de acordo com cada forma funcional ajustada, estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Parâmetros utilizados no modelo.

Parametrização	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Parâmetro A	Taxa (λ)	Escala	Média	Escala	Forma	Localização (μ)
Parâmetro B		Forma	Desvio padrão	Forma	Taxa	Escala (σ)
Parâmetro C						Forma (κ)

Fonte: Elaboração própria.

5.3.9.1 Sobrevida global

Com base nos IPD do estudo KEYNOTE-590, foram ajustados modelos de sobrevivência em formato de one-piece e piecewise, com pontos de corte em 32 semanas e 40 semanas, para OS nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. Os pontos de corte foram selecionados com base em alterações estruturais identificadas pelos testes de Chow, nos dados observados das curvas de Kaplan–Meier e na função de risco suavizada não paramétrica.

Os modelos de caso base para a população PD-L1 PPC ≥ 10 são descritos nesta seção; modelos alternativos e gráficos diagnósticos são apresentados no modelo em Excel.

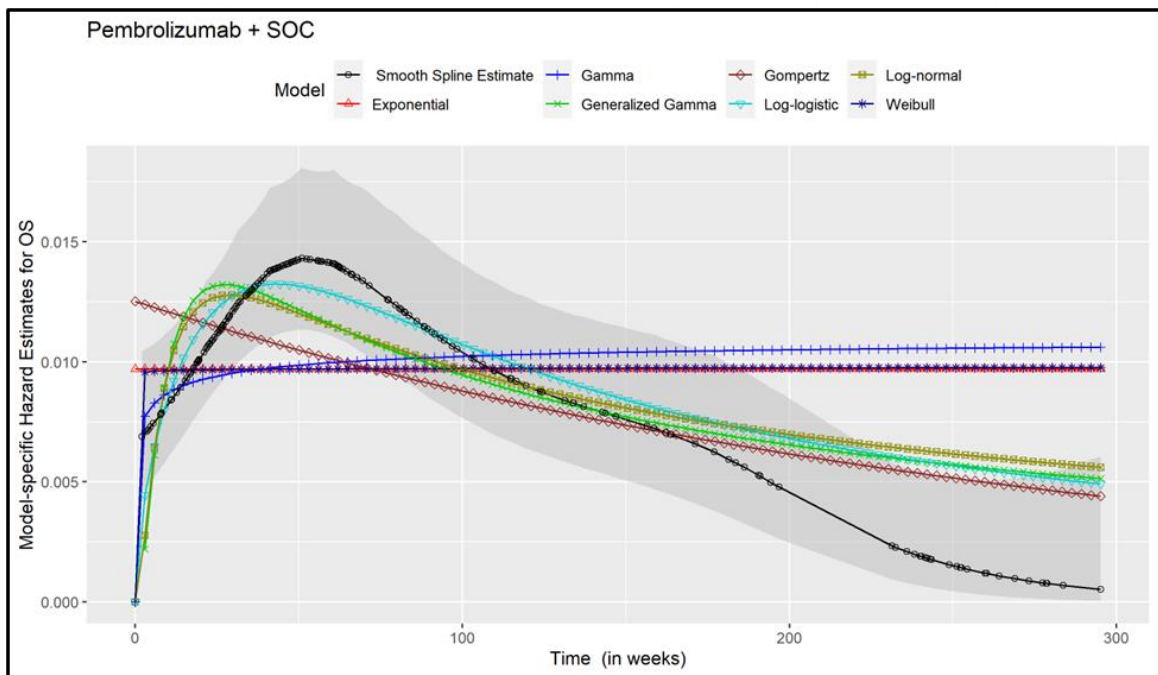
De forma geral, os modelos de one-piece apresentaram ajuste visual insatisfatório em comparação aos modelos piecewise. Todos os modelos de one-piece ajustados, incluindo a curva log-logística, que apresentou melhor ajuste estatístico segundo os critérios AIC/BIC, subestimaram a OS observada nas curvas de Kaplan–Meier durante os primeiros 8 meses, em ambos os braços.

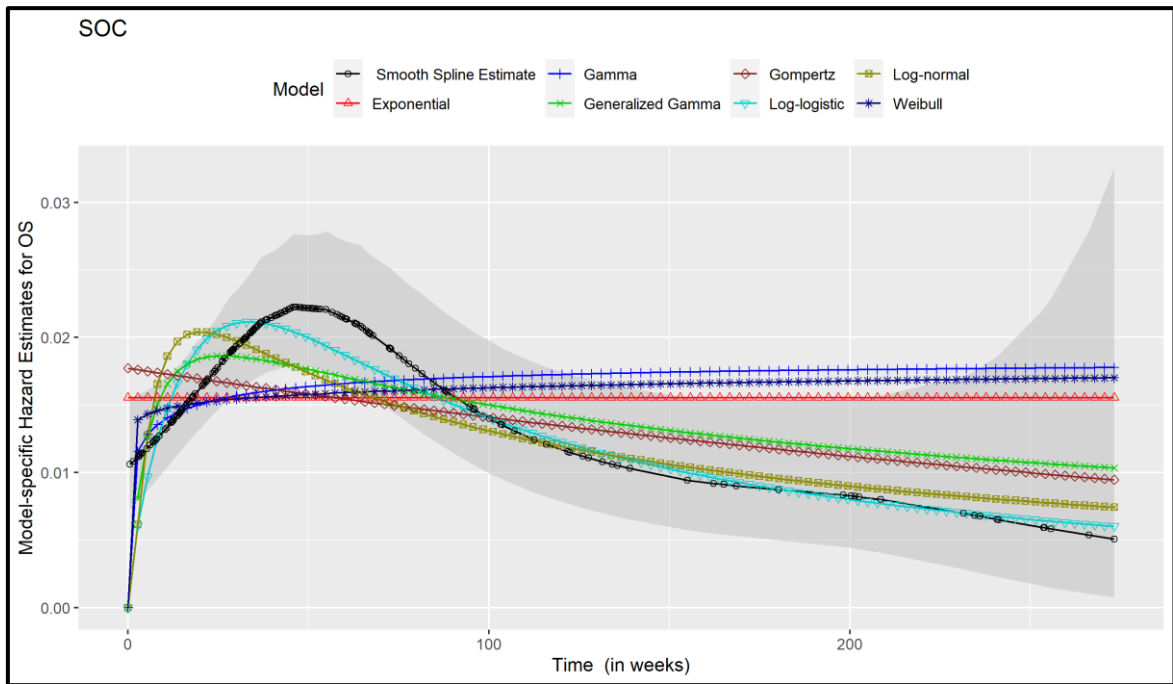
Nos dados de 5 anos do estudo KEYNOTE-590, a taxa de OS foi de 12,8% para o braço pembrolizumabe em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e de 3,8% para o quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.(42) A literatura descreve que a taxa de sobrevida global em 5 anos para pacientes com câncer de esôfago estágio IV, antes da disponibilidade da imunoterapia, é em torno de 5%.(43,44)

O modelo log-logística one-piece, embora tenha sido o melhor ajustado estatisticamente, subestimou a sobrevida em 5 anos no braço comparador do estudo (4,1%), em relação às estimativas de especialistas clínicos, embora tenha se aproximado dos resultados observados no ensaio para o braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. No braço intervenção, o mesmo modelo subestimou a sobrevida em 5 anos (9,4%), que seria esperado ser acima de 10% com base na opinião de especialistas e no que foi observado no ensaio.

Adicionalmente, todos os modelos one-piece apresentaram descrição insatisfatória da tendência da função de risco de morte, superestimando a taxa de risco após a semana 100 no braço pembrolizumabe + SoC (Figura 5).

Figura 5. Função de risco para sobrevida global (OS) - Curvas ajustadas utilizando spline suavizado e diferentes distribuições paramétricas one-piece para extrapolação de longo prazo, considerando os braços: pembrolizumabe + SoC (acima) e SoC (abaixo).





Observação: A área sombreada refere-se aos intervalos de confiança de 95% para estimativas de spline suavizada.

Fonte: Elaboração própria.

Os dois pontos de corte em 32 semanas e 40 semanas para os modelos piecewise foram identificados com base em alterações estruturais observadas pelos testes de Chow aplicados à OS do braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina na população PD-L1+ PPC ≥ 10 do estudo KEYNOTE-590 (Figura 6), utilizando o corte de dados de julho de 2020. Valores mais altos da estatística do teste de Chow indicaram maior probabilidade de ocorrência de mudança estrutural.

Um pico da estatística do teste de Chow foi observado em torno da Semana 60. No entanto, para preservar maior quantidade de dados para extrapolação e para manter a consistência com a população global selecionada, o ponto de corte em Semana 40 foi adotado como caso base para ambos os braços (pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina). O ponto de corte em Semana 32 foi considerado apenas em análises de cenário.

Figura 6. Estatísticas do teste de Chow para OS no estudo KEYNOTE-590. Resultados para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina na população PD-L1+ PPC ≥ 10 , considerando o corte de dados de julho de 2020 (figura superior) e de julho de 2023 (figura inferior).

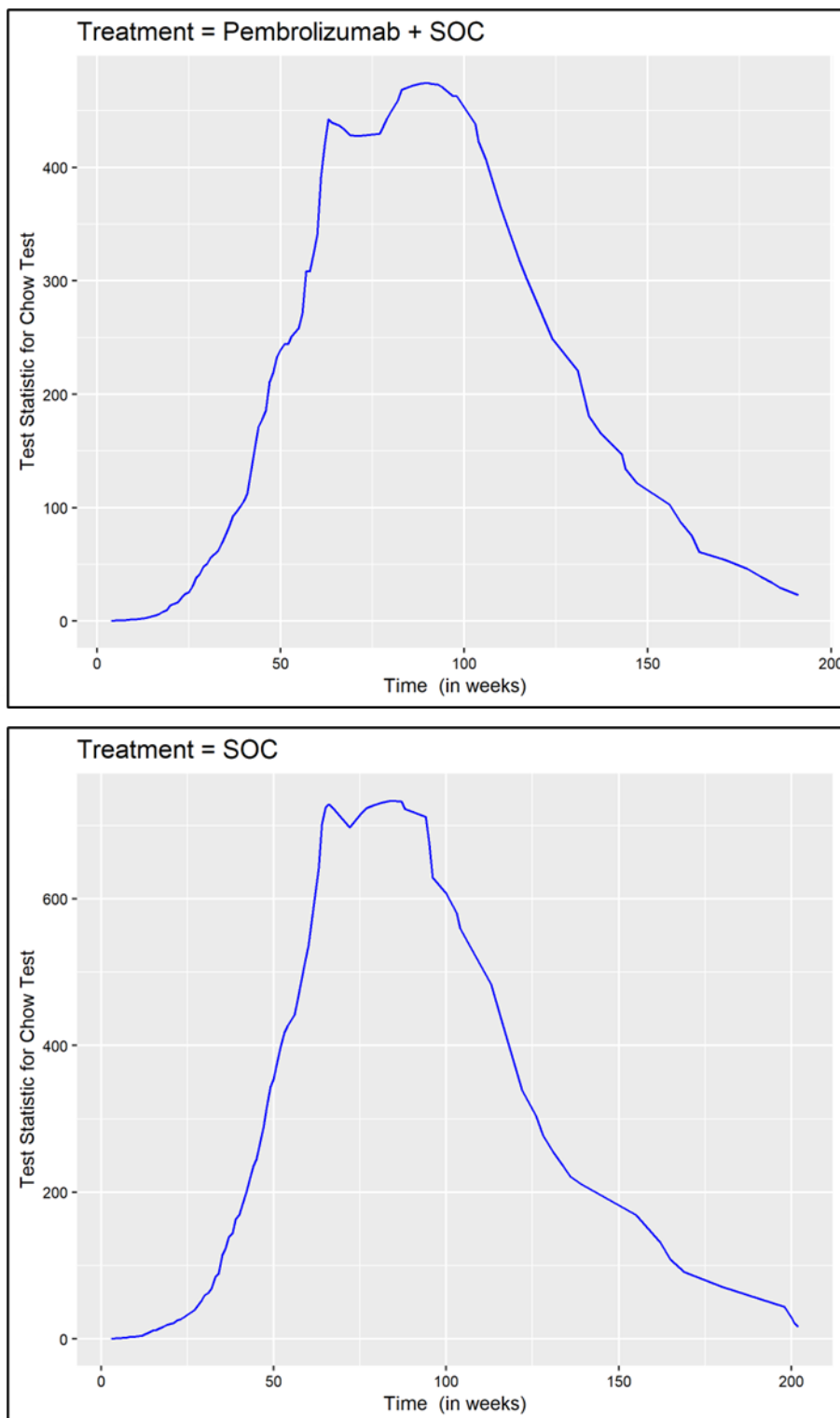


Figura: Elaboração própria. OS: Sobrevida global; SOC: Padrão de tratamento.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica.

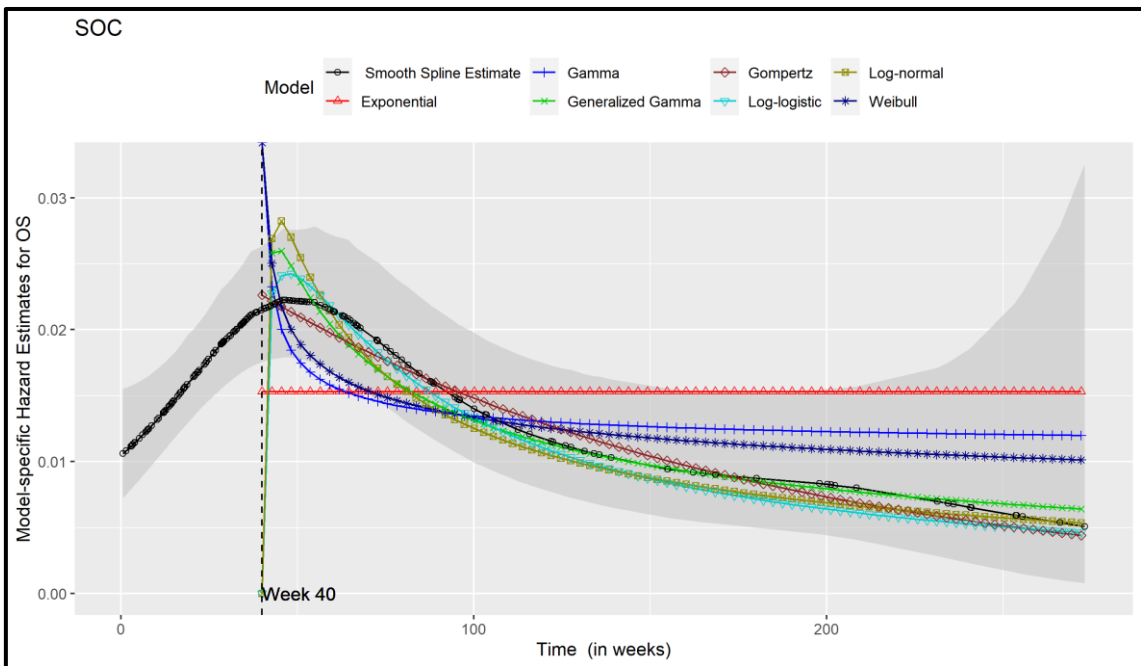
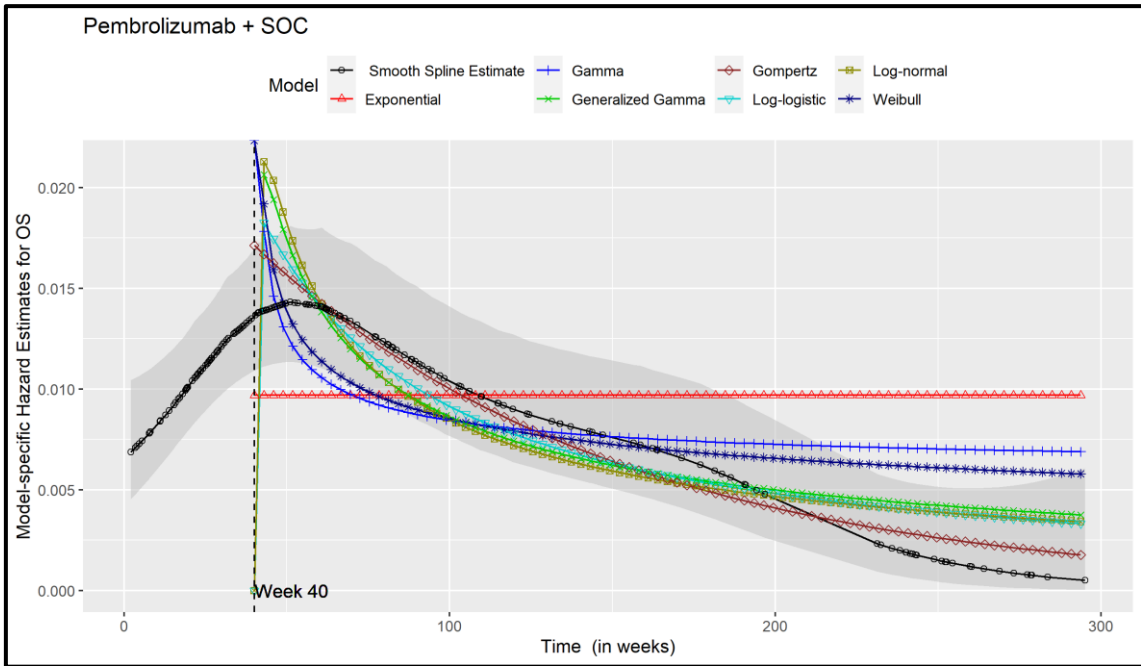
Os parâmetros dos modelos de sobrevida paramétrica e as estatísticas de ajuste (*goodness-of-fit*) para o modelo piecewise com ponto de corte na Semana 40 são apresentados na Tabela 11 (braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) e na Tabela 12 (quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina). As extrapolações de sobrevida em modelo piecewise e os dados observados de Kaplan–Meier dentro do período do ensaio clínico estão apresentados na

Figura 8 (braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) e na Figura 9 (braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina).

No caso base, utilizou-se o modelo log-logística piecewise com ponto de corte em 40 semanas para estimar a OS do braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, e o modelo log-normal piecewise com ponto de corte em 40 semanas para a OS do braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

- Para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, o modelo log-logístico apresentou o segundo melhor AIC e BIC, além de bom ajuste visual em relação aos dados observados de Kaplan–Meier durante o período do ensaio.
- Para o braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, o modelo log-normal apresentou o melhor AIC e BIC, bem como bom ajuste visual.(43,44)

Figura 7. Função de risco para sobrevida global (OS) - Curvas ajustadas utilizando spline suavizado e diferentes distribuições paramétricas em modelo piecewise para extrapolação de longo prazo, considerando os braços: pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (painel superior) e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (painel inferior).



Observação: A área sombreada refere-se aos intervalos de confiança de 95% para estimativas de spline suavizada.

Fonte: Elaboração própria.

Mais importante, a curva log-normal com ponto de corte em 40 semanas apresentou a previsão mais clinicamente plausível para a taxa de sobrevida em 5 anos no braço de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, estimada em 4,6%, em concordância com dados externos disponíveis.(43,44)

A extrapolação de longo prazo para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (taxa de OS em 5 anos de 12,3%) também foi considerada clinicamente plausível pelos especialistas clínicos, tendo em vista o mecanismo de ação da imunoterapia, no qual se espera que um subgrupo de pacientes obtenha benefício de sobrevida sustentado em longo prazo, bem como os resultados observados no ensaio clínico KEYNOTE-590.

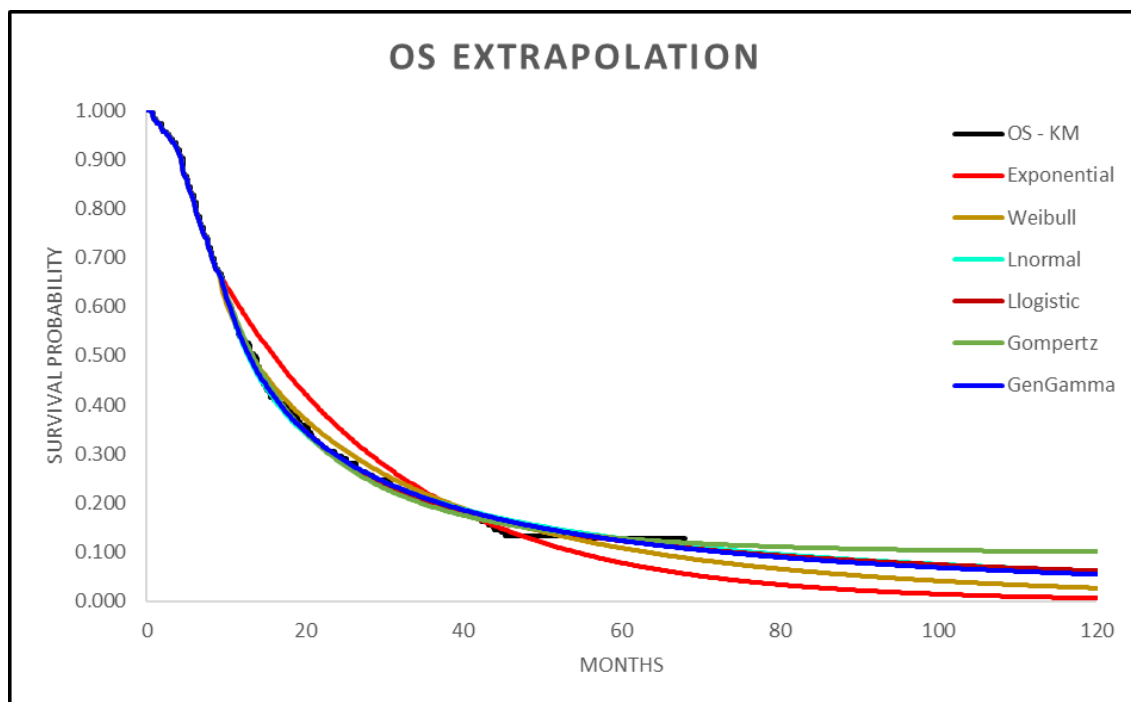
Adicionalmente, foi conduzida análise de cenário para explorar o efeito de perda de eficácia ao longo do tempo (*treatment waning effect*), considerando períodos de início e término do efeito residual de tratamento em 5 e 7 anos, respectivamente.

Tabela 11. Modelos paramétricos ajustados para OS no estudo KEYNOTE-590: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1 PPC \geq 10.

Parametrização	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Parâmetro A	-4,6362	4,5810	3,9062	3,9277	-0,0089	4,0246
Parâmetro B		-0,3130	0,5366	0,0117	-4,0672	0,5104
Parâmetro C						0,1632
AIC	1.129,2	1.115,4	1.109,7	1.109,7	1.109,0	1.111,4
BIC	1.132,1	1.121,0	1.115,3	1.115,3	1.114,7	1.119,9

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 8. Extrapolação da sobrevida global (OS): pembrolizumabe quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC \geq 10.



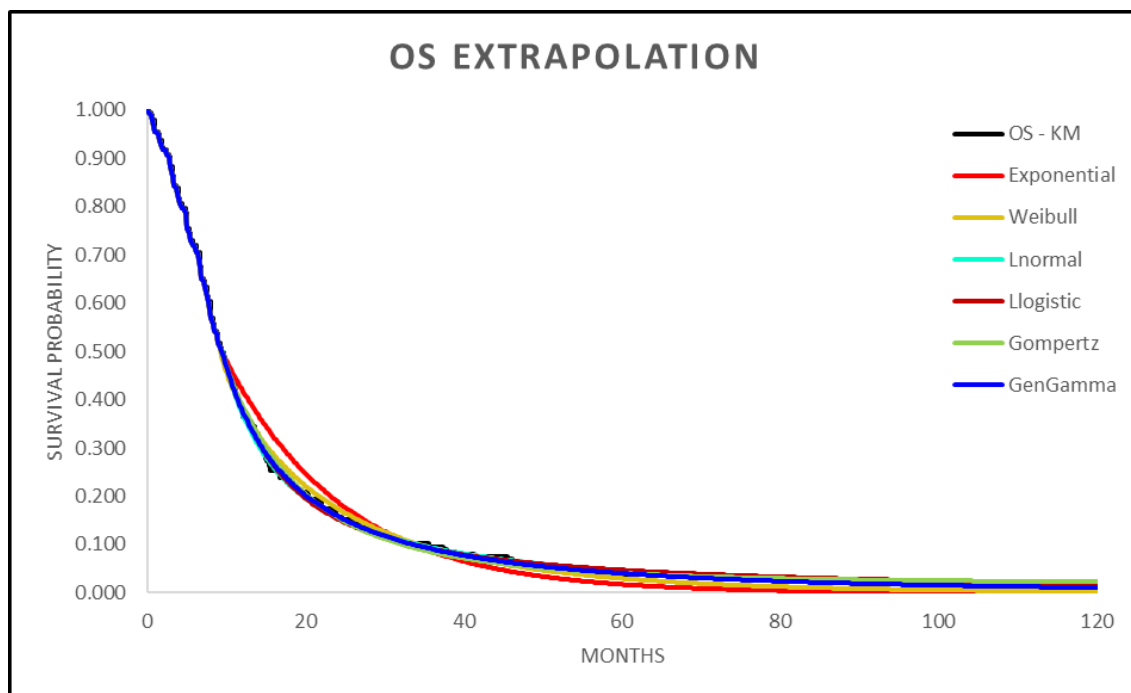
Fonte: Elaboração própria. OS: Sobrevida global; KM: Kaplan-Meier.

Tabela 12. Modelos paramétricos ajustados para OS no estudo KEYNOTE-590: braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC \geq 10

Parametrização	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Parâmetro A	-4,1800	4,0875	3,4292	3,4580	-0,0071	3,6092
Parâmetro B		-0,2277	0,3869	0,1630	-3,7887	0,3557
Parâmetro C						0,2629
AIC	955,11	948,81	944,40	945,07	946,03	945,68
BIC	957,72	954,02	949,61	950,28	951,24	953,49

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 9. Extrapolação da sobrevida global (OS): quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 40, população PD-L1+ PPC \geq 10.



Fonte: Elaboração própria. OS: Sobrevida global; KM: Kaplan-Meier.

5.3.9.2 Sobrevida livre de progressão

Modelos piecewise com pontos de corte nas Semanas 10 e 37 foram ajustados para a PFS nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, com base nos IPD do estudo KEYNOTE-590.

De acordo com o protocolo do estudo, a primeira avaliação radiológica programada foi realizada na Semana 9 (\pm 1 semana), e a inspeção visual das curvas de Kaplan–Meier de PFS revelou uma queda acentuada entre a randomização e a Semana 10, em ambos os braços. Assim, os modelos de one-piece não foram considerados adequados, e somente modelos piecewise foram avaliados para a PFS.

Os pontos de corte nas Semanas 10 e 37 foram selecionados com base no cronograma de avaliação da PFS do ensaio e na inspeção visual dos dados observados de Kaplan–Meier.

Os modelos de caso base para a população PD-L1 PPC \geq 10 são descritos nesta seção; modelos alternativos são apresentados no modelo em Excel.

Para a análise de caso base, utilizaram-se os modelos piecewise com ponto de corte na Semana 37, pois estes apresentaram maior consistência com os resultados de PFS de longo prazo observados nos dados de 5 anos do estudo KEYNOTE-590.

Os parâmetros dos modelos paramétricos de sobrevida e as estatísticas de ajuste (goodness-of-fit) para o modelo piecewise com ponto de corte na Semana 37 estão apresentados na Tabela 13 (braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) e na Tabela 14 (braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina). As extrapolações de PFS e os dados observados de Kaplan–Meier dentro do período do ensaio estão representados na Figura 10 (braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) e na Figura 11 (braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina).

No caso base, o modelo log-logístico foi utilizado para estimar a PFS em ambos os braços.

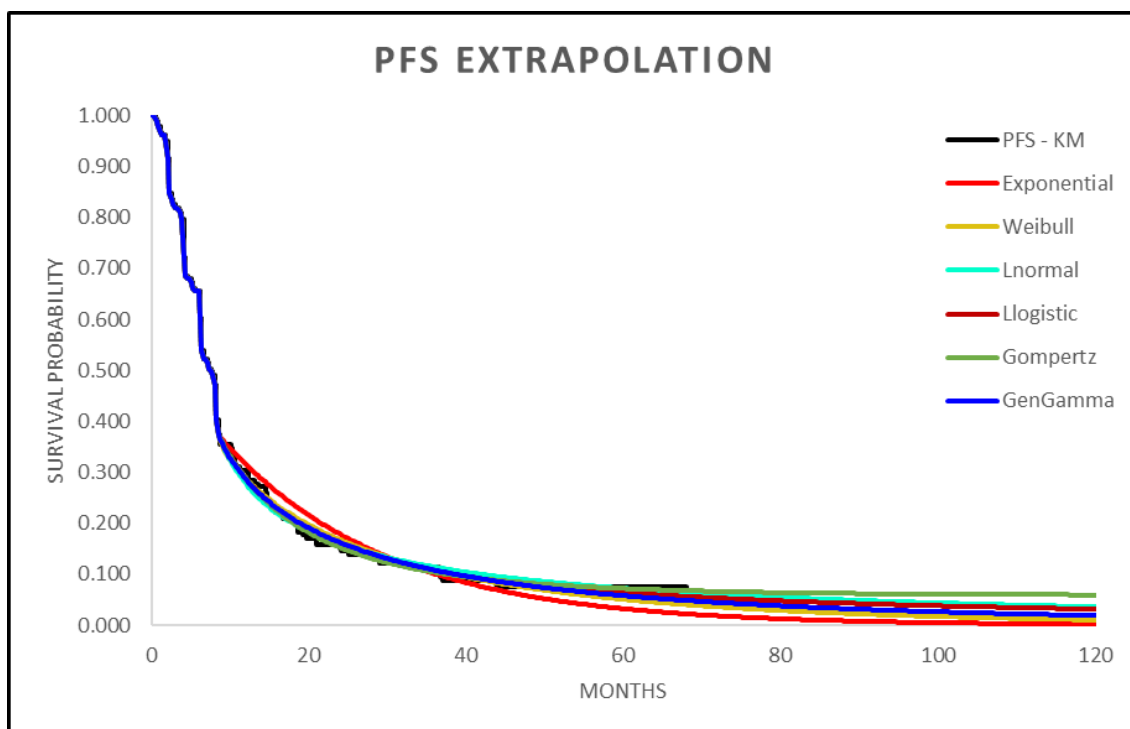
- Para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, o modelo log-logístico apresentou o melhor AIC e BIC, além de ajuste visual aceitável em comparação com os dados observados de Kaplan–Meier no período do ensaio. A taxa de PFS em 5 anos no estudo KEYNOTE-590 foi de 7,5%, enquanto a extrapolação com o modelo log-logístico piecewise previu 6,4% vivos aos 5 anos.
- Para o braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, o modelo log-logístico também apresentou o melhor AIC e BIC, além de bom ajuste visual.

Tabela 13. Modelos paramétricos ajustados para PFS no estudo KEYNOTE-590: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC \geq 10.

Parametrização	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Parâmetro A	-4,5177	4,5043	3,8861	3,9036	-0,0098	4,2477
Parâmetro B		-0,2737	0,5696	0,0437	-4,0089	0,4075
Parâmetro C						0,5588
AIC	487,6	484,2	485,0	481,8	480,7	485,1
BIC	489,7	488,4	489,2	486,0	484,9	491,4

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 10. Extrapolação da sobrevida livre de progressão (PFS): braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1+ PPC \geq 10.



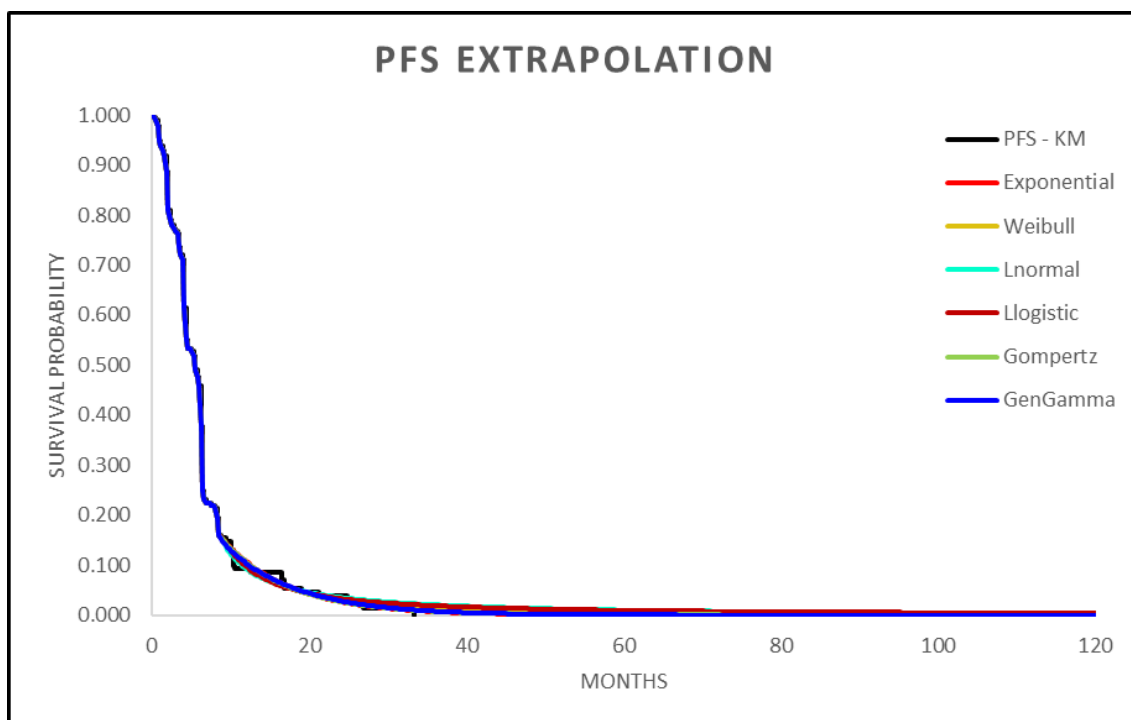
Fonte: Elaboração própria. PFS: Sobrevida livre de progressão; KM: Kaplan-Meier.

Tabela 14. Modelos paramétricos ajustados para PFS no estudo KEYNOTE-590: braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC \geq 10.

Parametrização	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Parâmetro A	-3,6241	3,6059	3,0255	3,0795	-0,0010	3,7092
Parâmetro B		-0,1044	0,4371	0,1759	-3,5965	0,0326
Parâmetro C						1,2043
AIC	196,2	197,8	201,5	199,6	198,2	199,8
BIC	197,5	200,4	204,1	202,2	200,8	203,7

Fonte: Elaboração própria. AIC: Critério de informação Akaike; BIC: Critério de informação Bayesiano.

Figura 11. Extrapolação da sobrevida livre de progressão (PFS): braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, ponto de corte na Semana 37, população PD-L1 PPC ≥ 10 .



Fonte: Elaboração própria. PFS: Sobrevida livre de progressão; KM: Kaplan-Meier.

Os parâmetros detalhados dos modelos de sobrevida (modelos piecewise, por forma funcional), as estatísticas de ajuste (goodness-of-fit), as extrapolações e os dados observados de Kaplan-Meier encontram-se apresentados no modelo em Excel.

O resumo das extrapolações do caso base para a população PD-L1 PPC ≥ 10 é apresentado na Seção 5.2.9.3

5.3.9.3 Resumo do cenário base

A Tabela 15 resume a escolha de caso base para os modelos de OS e PFS nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, na população PD-L1 PPC ≥ 10 .

Tabela 15. Escolha de caso base para OS e PFS nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1+ PPC \geq 10

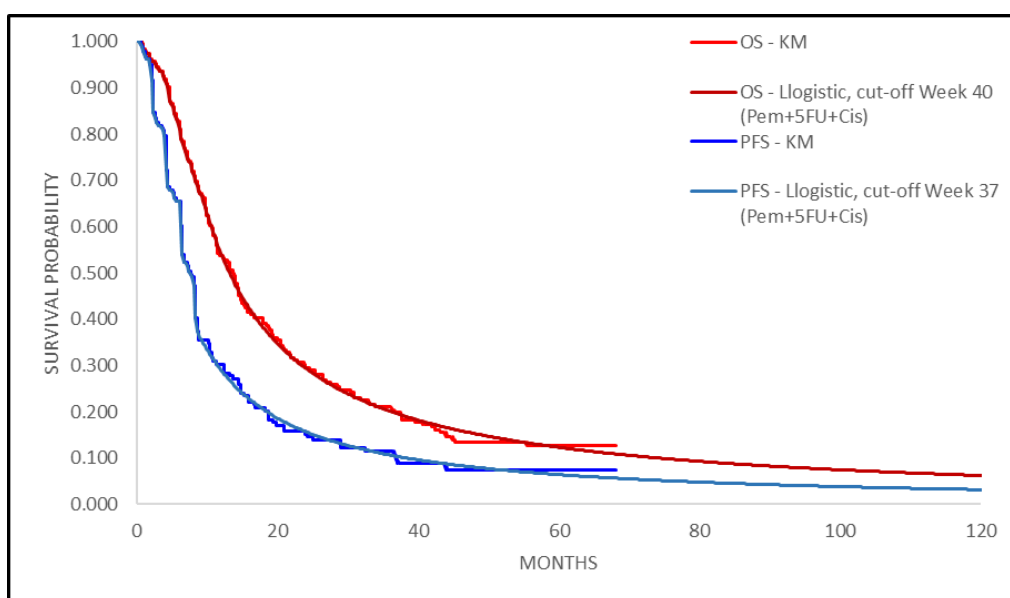
Desfecho	Tratamento	Escolha do caso base
Sobrevida global	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Modelo piecewise log-logístico, ponto de corte na Semana 40
	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Modelo piecewise log-normal, ponte de corte na Semana 40
Sobrevida livre de progressão	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Modelo piecewise log-logístico, ponto de corte na Semana 37
	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Modelo piecewise log-logístico, ponto de corte na Semana 37

Fonte: Elaboração própria.

As

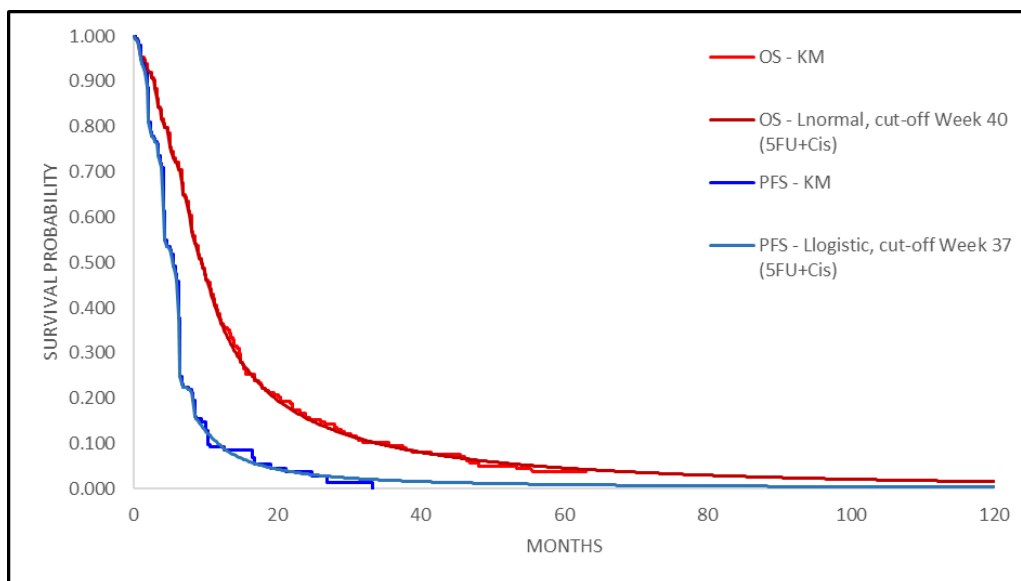
Figura 12 e Figura 13 apresentam o resumo das extrapolações de caso base para OS e PFS, juntamente com os dados observados de Kaplan–Meier, para os braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina na população PD-L1 PPC \geq 10.

Figura 12. Extrapolação de caso base para OS e PFS: braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC \geq 10.



Fonte: Elaboração própria. 5-FU: Fluoruracila; KM: Kaplan-Meier; OS: Sobrevida global; PFS: Sobrevida livre de progressão.

Figura 13. Extrapolação de caso base para OS e PFS: quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC \geq 10.



Fonte: Elaboração própria. 5-FU: Fluoruracila; KM: Kaplan-Meier; OS: Sobrevida global; PFS: Sobrevida livre de progressão.

5.3.10 Eventos adversos

Os riscos de eventos adversos (EAs) associados ao esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e da quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina foram obtidos a partir do ensaio clínico KEYNOTE-590.

A seleção dos tipos específicos de EAs incluídos no modelo baseou-se na frequência e na gravidade de cada evento. Foram considerados os EAs de qualquer causa e os relacionados ao tratamento, de grau 3 a 5, que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um dos braços de tratamento na população PD-L1 PPC ≥ 10 (Tabela 16 e Tabela 17). Tais eventos foram incluídos por serem considerados de impacto relevante tanto nos custos quanto na qualidade de vida relacionada à saúde.

Na análise de base do modelo, foram aplicados os EAs de qualquer causa, enquanto os EAs relacionados ao tratamento foram explorados em análises de cenário.

Os custos unitários e as desutilidades associados aos EAs foram aplicados em cada braço de tratamento no início do primeiro ciclo do modelo. Informações detalhadas sobre custos unitários e desutilidades dos EAs estão descritas nas Seções 5.2.11.1 e 5.2.11.2, respectivamente.

Tabela 16. Incidência de eventos adversos (EAs) de qualquer causa, Grau ≥3, reportados em ≥5% dos pacientes em pelo menos um braço de tratamento.

Eventos adversos (Grau 3+)	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Anemia	18,9%	21,8%
Disfagia	8,1%	4,1%
Fadiga	9,2%	6,7%
Hipocalemia	7,6%	9,3%
Hiponatremia	15,1%	10,4%
Náusea	5,9%	6,2%
Neutropenia	15,1%	16,1%
Redução a contagem de neutrófilos	23,8%	20,7%
Redução na contagem das plaquetas	2,2%	6,2%
Pneumonia	7,0%	8,8%
Estomatite	5,9%	4,7%
Vômito	8,1%	4,1%
Redução de peso	2,2%	6,2%
Redução na contagem de células brancas	8,6%	6,7%

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 17. Incidência de eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento, Grau ≥3, reportados em ≥5% dos pacientes em pelo menos um braço de tratamento.

Eventos adversos (Grau 3+)	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Anemia	13,0%	13,5%

Fadiga	6,5%	5,7%
Neutropenia febril	0,0%	0,0%
Hipocalemia	5,4%	4,7%
Hiponatremia	6,5%	4,1%
Náusea	5,4%	5,2%
Neutropenia	15,1%	16,1%
Redução na contagem de neutrófilos	22,2%	19,7%
Estomatite	5,9%	4,7%
Vômito	6,5%	3,6%
Redução na contagem de células brancas	8,1%	6,7%

Fonte: Elaboração própria.

As durações médias dos EAs foram obtidas a partir do ensaio clínico KEYNOTE-590 e utilizadas, em conjunto com as taxas de incidência de EAs e os valores de desutilidade correspondentes, para estimar as reduções em QALY associadas a cada braço do modelo em decorrência dos EAs. (Tabela 18)

Assumiu-se que as durações dos EAs são idênticas entre os braços de tratamento modelados, diferenciando-se apenas conforme a natureza do evento (EAs de qualquer causa versus EAs relacionados ao tratamento).

Tabela 18. Duração dos EAs considerados no modelo.

Parâmetros	Duração média (semanas)	Desvio padrão
EAs – Qualquer causa	8,24	15,8
EAs – Relacionados ao tratamento	8,05	15,4

Fonte: Elaboração própria. EA: Eventos adversos.

5.3.11 Qualidade de vida relacionada à saúde

Os valores de utilidade utilizados na análise de caso-base e nas análises de cenário foram derivados de modelos lineares de efeitos mistos, ajustados a partir dos dados do questionário EuroQol 5 dimensões, 5 níveis (EQ-5D-5L) coletados durante o ensaio clínico KEYNOTE-590.

Nesta análise, os dados do EQ-5D-5L coletados no KEYNOTE-590 foram inicialmente mapeados para o *value set* do EQ-5D-3L utilizando a função de van Hout et al. (2012) (45) antes do ajuste dos modelos de regressão.

Como cada paciente poderia apresentar múltiplas medidas de utilidade ao longo do acompanhamento, foram aplicados modelos lineares de efeitos mistos com efeitos aleatórios em nível de paciente, de forma a capturar a correlação intra indivíduo. Além disso, os modelos incluíram a variável de presença ou ausência de EAs de Grau ≥ 3 , com o objetivo de estimar as desutilidades associadas aos EAs.

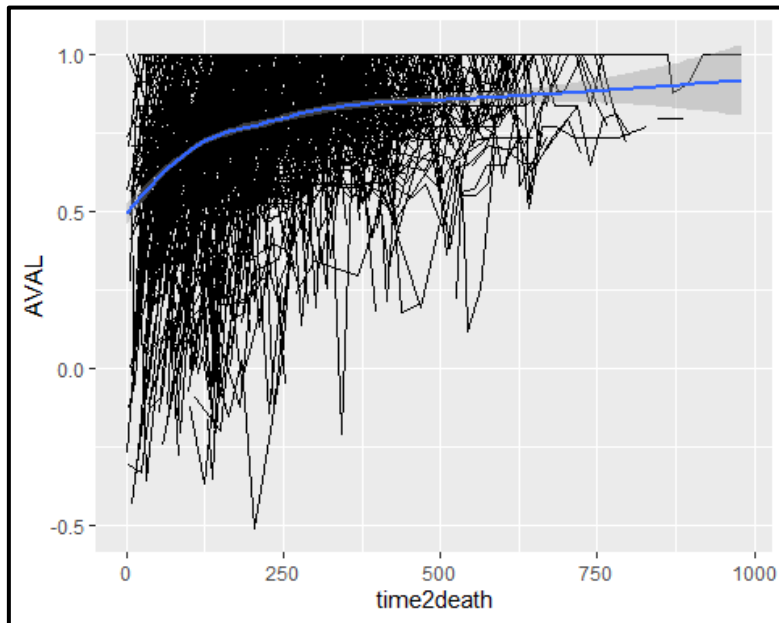
5.3.11.1 Utilidade por tempo até o óbito – caso base

Na abordagem de caso-base, os valores de utilidade foram vinculados a diferentes categorias de tempo até o óbito. Essa metodologia para definição das utilidades dos estados de saúde foi proposta por Batty et al. (2011) (46) e Hatswell et al. (2014) (47), refletindo o declínio progressivo da qualidade de vida em pacientes com câncer avançado ou metastático à medida que se aproximam do fim da vida.

A utilização da abordagem baseada em tempo até o óbito é preferível à abordagem baseada no status de progressão da doença, uma vez que capta de forma mais precisa e abrangente a deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do tempo (Figura 14). Essa estratégia é particularmente adequada para neoplasias de rápida progressão, nas quais os pacientes apresentam declínio clínico mais acentuado à medida que se aproximam do óbito.

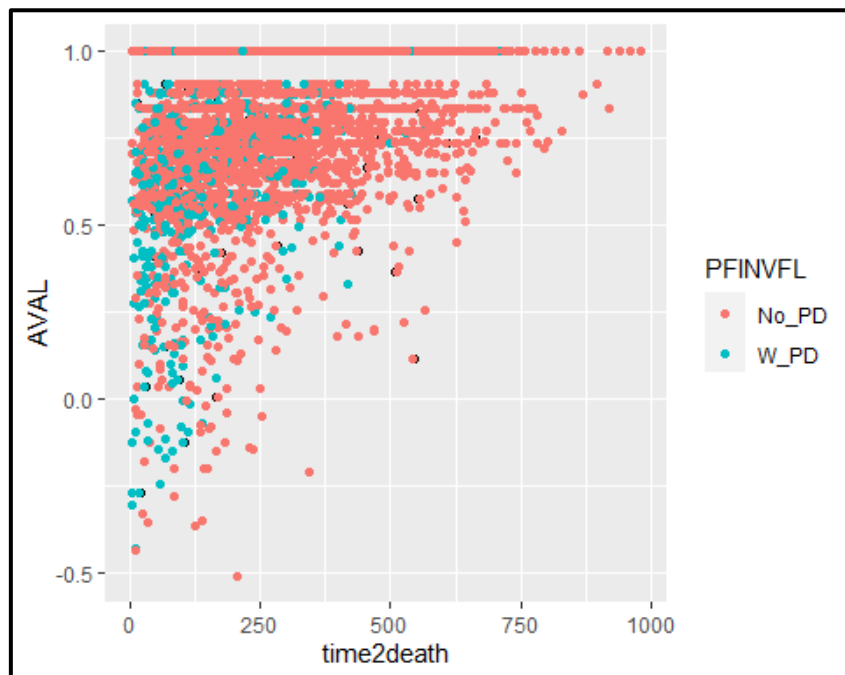
Nessas situações, a utilização de um único valor de utilidade para representar uniformemente todo o período pós-progressão tende a ser menos acurada. Isso ocorre porque o declínio na qualidade de vida, tanto no estado livre de progressão quanto no estado de doença progressiva, geralmente se concentra no período próximo ao óbito. Esse padrão é melhor representado pela abordagem de tempo até o óbito. Como ilustrado na Figura 15, a estimativa baseada apenas no status de progressão não consegue capturar integralmente essa tendência temporal.

Figura 14. Gráfico loess da utilidade em função do tempo até o óbito



Fonte: Elaboração própria. Observação: Eixo y = valor de utilidade; Eixo x = tempo até o óbito (variável contínua). As medidas referentes a um mesmo paciente estão conectadas em gráfico de linhas. A curva azul representa o ajuste não paramétrico loess smooth, com intervalo de confiança indicado pela área sombreada em cinza. Observações coletadas nos 360 dias anteriores à data de censura da sobrevida global (OS) foram excluídas, devido à incerteza na classificação do tempo até o óbito.

Figura 15. Diagrama de dispersão da utilidade em função do tempo até o óbito e do status de progressão.



Fonte: Elaboração própria. No_PD: Sem doença progredida; W_PD: Com doença progredida. Observação: Eixo y = valor de utilidade; Eixo x = tempo até o óbito (variável contínua). Foram excluídas as observações registradas nos 360 dias anteriores à data de censura da sobrevida global (OS), devido à incerteza na classificação do tempo até o óbito, bem como aquelas com status de progressão desconhecido.

Os dados do EQ-5D-5L foram coletados até um período máximo de 12 meses ou até a descontinuação do tratamento, o que ocorresse primeiro. Além disso, o questionário foi aplicado no momento da descontinuação e na visita de acompanhamento realizada 30 dias após a descontinuação do tratamento. Essa estratégia limita o horizonte temporal de mensuração das utilidades de saúde em pacientes que descontinuaram na fase de doença progredida, restringindo-se, portanto, à parte inicial desse estado clínico.

Um ponto relevante a ser destacado é que, na abordagem de utilidade por tempo até o óbito, os registros coletados nos 360 dias anteriores à data de censura da OS não podem ser atribuídos a categorias de tempo até o óbito, devido à incerteza quanto à data exata de falecimento. No entanto, no KEYNOTE-590, até a data de corte (2 de julho de 2020), 571 dos 749 pacientes (76,2%) da população por intenção de tratamento apresentavam data de óbito conhecida. Entre as 5.744 medidas do EQ-5D-5L, apenas 318 (5,54%) não puderam ser classificadas por tempo até o óbito, indicando que o impacto da incerteza dessa limitação é considerado baixo.

A abordagem de utilidade baseada em tempo até o óbito já foi aceita e considerada adequada em múltiplas submissões de avaliação de tecnologias em saúde para o NICE, incluindo diversas submissões de pembrolizumabe em cenários de câncer metastático (por exemplo, TA531, anteriormente TA447). (48)

Para esta análise, o modelo de regressão linear de efeitos mistos incluiu como variáveis independentes as categorias de tempo até o óbito (0–29, 30–89, 90–179, 180–359, ou ≥ 360 dias até o óbito), a presença/ausência de eventos adversos Grau ≥ 3 e efeitos aleatórios em nível de paciente, de modo a capturar a correlação entre medidas repetidas de um mesmo indivíduo.

No modelo econômico, os valores de utilidade foram aplicados com base na distribuição de pacientes entre as diferentes categorias de tempo até o óbito em cada ciclo semanal. Essa distribuição foi estimada a partir da sobrevida global modelada em cada braço de tratamento.

A Tabela 19 apresenta os valores de utilidade por categorias de tempo até o óbito, derivados do modelo de efeitos mistos com os dados de todos os pacientes incluídos no ensaio KEYNOTE-590.

A utilização da amostra total, em vez de restringir a análise à população PD-L1 PPC ≥ 10 , teve como objetivo aumentar a robustez das estimativas por categoria de tempo até o óbito, uma vez que se esperava que os valores de utilidade variassem em função do estado de saúde associado ao tempo até o óbito, e não em função do status de PD-L1. Os mesmos valores de utilidade foram aplicados a todos os braços do modelo.

Tabela 19. Valores de utilidade por tempo até o óbito no ensaio KEYNOTE-590, estimados a partir de modelo linear de efeitos mistos.

Tempo até óbito (dias)	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
≥ 360	0,855
[180, 360)	0,814
[90, 180)	0,748
[30, 90)	0,647
<30	0,499
Desutilidade para EAs Grau 3+	-0,0359

Fonte: Elaboração própria. EAs: Eventos adversos.

5.3.11.2 Desutilidade associada aos eventos adversos

A desutilidade relacionada a EAs foi aplicada como uma redução única em QALY no primeiro ciclo do modelo (Semana 0).

A desutilidade média por paciente em cada braço de tratamento foi estimada considerando:

- As taxas de incidência dos EAs incluídos no respectivo braço de tratamento;
- A duração média dos EAs;
- A desutilidade estimada associada a EAs de Grau ≥ 3 , que varia conforme a abordagem de tempo até o óbito.

A Tabela 20 apresenta as reduções únicas em QALY estimadas em decorrência de EAs de Grau ≥ 3 , por braço de tratamento, utilizando a abordagem baseada em tempo até o óbito.

Tabela 20. Reduções únicas em QALY associadas a eventos adversos (Grau ≥ 3), por braço de tratamento.

Parâmetro	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Desutilidade média por paciente associado aos EAs Grau 3+	0,0078	0,0075

Fonte: Elaboração própria. EAs: Eventos adversos.

5.3.12 Uso de recursos em saúde e custos

A estimativa de custos foi realizada sob a perspectiva do SUS; portanto, apenas os custos médicos diretos foram considerados no modelo econômico.

Foram incluídas as seguintes seis categorias principais de custos:

- Custos de aquisição e administração de medicamentos para a terapia de primeira linha;
- Custos de aquisição e administração de medicamentos para terapias subsequentes;
- Custos de manejo da doença;
- Custos de cuidados em fase terminal;
- Custos relacionados a eventos adversos (EAs);
- Custos de imunohistoquímica para expressão de PD-L1.

5.3.13 Custo de aquisição e administração de medicamentos em primeira linha

5.3.13.1 Custo de aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição de medicamentos por ciclo para o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e para o comparador

(quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) foram calculados no modelo como função do:

- Custo unitário do medicamento;
- Esquema posológico;
- Intensidade relativa de dose (*relative dose intensity*), definida como a proporção da dose efetivamente administrada em relação à dose esperada;
- Proporção de pacientes em uso de cada tratamento.

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.

No braço comparador, foi adotado um custo mensal fixo de R\$ 571,50 para quimioterapia, com base no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP) – código 03.04.02.017-6 (Quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma de esôfago avançado).(49) Para ajustar o financiamento tripartite (federal, estadual e municipal), foi aplicado um fator de correção de 2,8, uma vez que o SIGTAP contempla apenas o componente federal. Assim, o custo mensal corrigido da quimioterapia foi de R\$ 1.600,20. Esse fator de correção tem sido utilizado em relatórios recentes da CONITEC.(50–53)

Esse custo mensal de quimioterapia foi convertido em custo semanal e aplicado às quimioterapias no braço comparador. Os valores apresentados neste relatório já incorporam esse ajuste.

Os custos de medicamentos de primeira linha estão apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Custos unitários de aquisição de medicamentos de primeira linha nos braços de intervenção e comparador.

Medicamento	Via de administração	Apresentação (mg)	Custos (R\$)	Custo per mg (R\$)
Pembrolizumabe	IV	100	6.652,80	66,53

Medicamento	Via de administração	Apresentação (mg)	Custos (R\$)	Custo per mg (R\$)
Quimioterapia	-	-	1.600,20 (mensal)	-

Fonte: Elaboração própria. IV: Intravenoso.

O esquema posológico está apresentado na Tabela 22. Nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, a posologia foi baseada no protocolo do ensaio clínico KEYNOTE-590.

Para a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina (5-fluorouracila e cisplatina), assumiu-se no caso-base do modelo a ausência de compartilhamento de frascos (*no vial-sharing*), ou seja, considerou-se que cada paciente utilizaria frascos inteiros, com conseqüente desperdício de medicamento. Essa suposição foi adotada porque os custos foram calculados a partir de um valor fixo de reembolso vinculado ao código de procedimento no SIGTAP (49)

Na ausência de compartilhamento de frascos, o cálculo foi realizado com base na distribuição log-normal da superfície corporal (BSA) e no custo de um frasco inteiro, considerando-se apenas o frasco com menor custo por mg.

A intensidade relativa de dose média foi extraída do ensaio KEYNOTE-590 para os medicamentos do braço de intervenção (pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina). Esse parâmetro reflete que os pacientes podem não receber a dose planejada integralmente devido a interrupções, reduções de dose relacionadas a eventos adversos ou não adesão ao tratamento.

Tabela 22. Esquemas posológicos e intensidade relativa de dose para os tratamentos de primeira linha.

Esquema de tratamento	Medicamentos	Posologia	Ciclo (semanas)	Intensidade relativa de dose
	Pembrolizumabe	200 mg Q3W	3	93,4%

Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	5-fluorouracila	800 mg/m ² Q3W, Dia 1-5	3	100,0%
	Cisplatina	80 mg/m ² Q3W	3	100,0%
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	5-fluorouracila	800 mg/m ² Q3W, Dia 1-5	3	100,0%
	Cisplatina	80 mg/m ² Q3W	3	100,0%

Fonte: Elaboração própria. Q3W: Uma vez a cada 3 semanas.

5.3.13.2 Custo de administração dos medicamentos

No Brasil, o custo de administração de medicamentos por via endovenosa é considerado R\$ 0,00, conforme o código SIGTAP 03.01.10.019-5 (Administração de medicamentos por via endovenosa), estabelecido pela Portaria nº 526, de 24 de junho de 2020. Esse procedimento é registrado no sistema como ato de administração de medicamentos, não havendo repasse adicional vinculado ao insumo.

A contabilização de valores dependeria de informações da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO), relacionadas ao profissional responsável pela administração, de modo que o cálculo pudesse ser incorporado ao pagamento do procedimento. No entanto, como os valores de pagamento a profissionais não se encontram disponíveis em domínio público, não foi aplicado custo de administração no modelo econômico.

5.3.13.3 Tempo em tratamento

As curvas de sobrevida de tempo em tratamento (ToT) dos esquemas de primeira linha foram utilizadas para estimar a proporção de pacientes em uso de cada medicamento ao longo do tempo.

Os dados de Kaplan–Meier de ToT para os braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina do ensaio KEYNOTE-590 são considerados maduros (com 0% de pacientes em tratamento no

período do estudo). Assim, no caso-base do modelo foram aplicados diretamente os dados observados de Kaplan–Meier.

Nas análises de cenário, foram ajustados modelos paramétricos de sobrevivência one-piece aos dados individuais de pacientes (IPD) do KEYNOTE-590, para o ToT de pembrolizumabe e 5-fluorouracila no braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, e para o ToT de 5-fluorouracila no braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. O melhor ajuste foi selecionado com base no Akaike Information Criterion (AIC), no Bayesian Information Criterion (BIC) e na inspeção visual das curvas.

Curvas de sobrevida paramétricas para cisplatina não foram exploradas, uma vez que o fármaco possui duração máxima de tratamento de 6 ciclos (18 semanas), conforme o protocolo do ensaio KEYNOTE-590, e todos os modelos paramétricos testados apresentaram ajuste visual inadequado em relação aos dados observados de Kaplan–Meier.

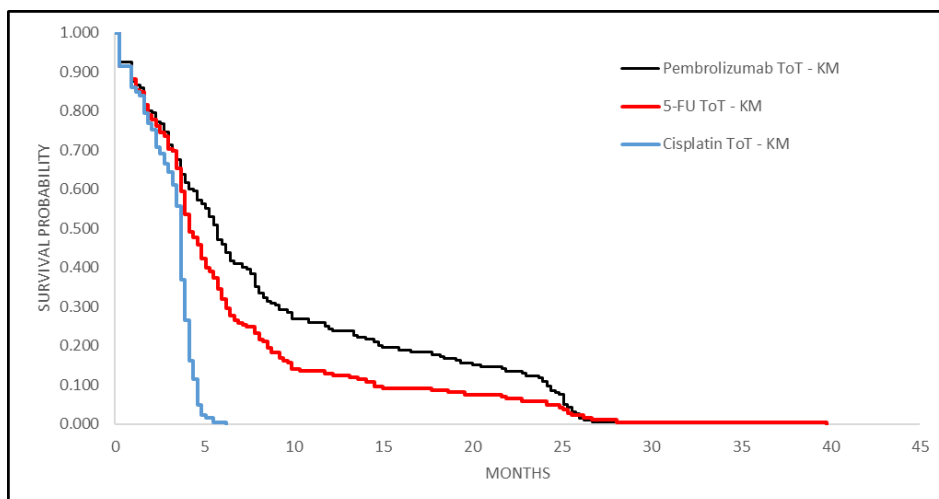
A Figura 16 e Figura 17 apresentam os dados observados de Kaplan–Meier para tempo em tratamento utilizados no caso-base do modelo, para os braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, respectivamente, na população PD-L1 PPC ≥ 10 .

Ajustes alternativos com modelos paramétricos estão apresentados no modelo em Excel.

Em conformidade com o protocolo do ensaio KEYNOTE-590 e a aprovação em bula no Brasil, foram aplicadas as seguintes restrições de duração máxima de tratamento:

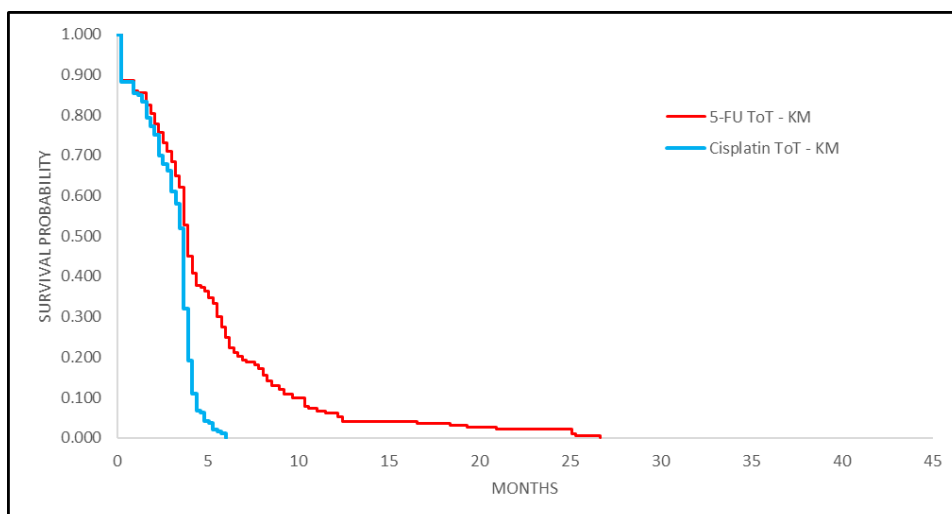
- Até 35 ciclos (105 semanas) para pembrolizumabe e 5-fluorouracila;
- Até 6 ciclos (18 semanas) para cisplatina.

Figura 16. Curva de Kaplan–Meier de tempo em tratamento para o braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10 .



Fonte: Elaboração própria. ToT: Tempo em tratamento; KM: Kaplan-Meier.

Figura 17 . Curva de Kaplan–Meier de tempo em tratamento para o braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥ 10 .



Fonte: Elaboração própria. ToT: Tempo em tratamento; KM: Kaplan-Meier.

5.3.14 Custo de aquisição e administração de medicamentos em terapias subsequentes

O modelo também considerou os custos de terapias subsequentes entre os pacientes que descontinuaram o tratamento de primeira linha.

No caso-base, a proporção de pacientes que receberam diferentes opções de terapias subsequentes, após a descontinuação nos braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, foi baseada nos dados do ensaio KEYNOTE-590 (Tabela 23).

As opções de tratamento subsequente foram contabilizadas ao longo de todas as linhas de tratamento e incluídas no modelo quando utilizadas por $\geq 5\%$ dos pacientes.

Tabela 23. Proporção de pacientes que receberam cada terapia subsequente (considerando todas as linhas subsequentes e $\geq 5\%$ em pelo menos um braço).

Tratamento subsequente	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Cisplatina	12,0%	7,8%
Docetaxel	12,7%	10,4%
5-fluorouracila	15,7%	9,7%
Irinotecano	7,5%	9,7%
Oxaliplatina	7,5%	5,2%
Paclitaxel	35,2%	33,7%

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 24 apresenta o custo unitário de aquisição de medicamentos, o esquema posológico e os custos de administração por ciclo de tratamento de cada opção subsequente.

Para as terapias subsequentes, foi adotado um custo mensal fixo de R\$ 571,50, com base no SIGTAP (código 03.04.02.017-6 – Quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma de esôfago avançado). Aplicou-se o fator de correção de 2,8, de forma a considerar o financiamento tripartite, resultando em um custo ajustado de R\$ 1.600,20. Esse valor foi convertido em custo semanal e aplicado às terapias subsequentes.

O custo de administração foi considerado R\$ 0,00, conforme o código SIGTAP 03.01.10.019-5 (Administração de medicamentos por via endovenosa).

A Tabela 25 apresenta a duração média de tratamento de cada terapia subsequente, conforme dados do ensaio clínico KEYNOTE-590.

Tabela 24. Esquemas posológicos, custos unitários de aquisição e de administração por ciclo de tratamento das terapias subsequentes.

Medicamento	Via de administração	Posologia	Ciclo (semanas)	Apresentação (mg)	Custo (R\$)	Custo por semana (R\$)	Custo de administração por ciclo (R\$)
Cisplatina	IV	80 mg/m ² , Q3W	3	100	1.600,20	368,01	0,00
Docetaxel	IV	75 mg/m ² , Q3W	3	160	1.600,20	368,01	0,00
5-fluorouracila	IV	800 mg/m ² , Q3W, Dia 1-5	3	2500	1.600,20	368,01	0,00
Irinotecano	IV	180 mg/m ² , Q2W	2	500	1.600,20	368,01	0,00
Oxaliplatina	IV	130 mg/m ² , Q2W/Q3W	2.5	100	1.600,20	368,01	0,00
Paclitaxel	IV	90 mg/m ² , Q4W, Dias 1, 8, 15	4	150	1.600,20	368,01	0,00

Fonte: Elaboração própria. Q2W: Uma vez a cada duas semanas; Q3W: Uma vez a cada três semanas; mg: miligrama.

Tabela 25. Duração média do tratamento subsequente (em semanas).

Tratamentos	Pembrolicumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Cisplatina	8,5	11,7
Docetaxel	6,7	5,8
5-fluorouracila	8,7	17,9
Irinotecano	4,4	10,3
Oxaliplatina	11,2	25,6
Paclitaxel	10,0	17,5

Fonte: Elaboração própria.

Os custos ponderados das terapias subsequentes, calculados com base na participação de mercado apresentada na Tabela 23, foram estimados para os braços pembrolicumabe + 5-fluorouracila + cisplatina e 5-fluorouracila + cisplatina na população PD-L1 PPC ≥ 10 .

Esses custos foram decompostos em custos de aquisição de medicamentos e custos de administração de medicamentos e estão apresentados na Tabela 26.

Tabela 26. Custos únicos de terapias subsequentes, por braço de tratamento (população PD-L1; PPC ≥ 10).

Parâmetros	Pembrolicumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Custo dos medicamentos (R\$)	2.920,85	4.224,02
Custo de administração (R\$)	0,00	0,00
Custo total (R\$)	2.920,85	4.224,02

Fonte: Elaboração própria.

5.3.15 Custo de manejo da doença

Os insumos do modelo relacionados ao uso de recursos em saúde para o manejo da doença nos estados de saúde livre de progressão e doença progredida estão apresentados na Tabela 27.

As frequências de utilização de recursos no estado de doença progredida foram baseadas naquelas utilizadas para o estado de saúde livre de progressão, conforme descrito na submissão prévia do NICE TA378 (ramucirumabe para o tratamento de câncer gástrico avançado ou adenocarcinoma de junção esofagogástrica previamente tratado com quimioterapia) (38)

As frequências de uso de recursos para o estado livre de progressão foram derivadas de opinião de especialistas clínicos do Reino Unido, sendo consideradas consistentes com a prática clínica brasileira.

Os custos unitários dos recursos de saúde foram obtidos a partir dos códigos SIGTAP listados na Tabela 27, aplicando-se o fator de correção de 2,8, de forma a contemplar o financiamento tripartite.

Tabela 27. Custos de manejo da doença por estado de saúde.

Item	Custo unitário R\$	Frequência por semana		Referência
		Livre de progressão	Doença progredida	
Tomografia computadorizada	242,90	0,08	-	SIGTAP Códigos: 02.06.01.005-2 – Tomografia computadorizada do pescoço
Hemograma	27,66	0,33	-	SIGTAP Códigos: 02.02.02.038-0 ; 02.02.02.013-4
Testes de função renal	9,10	0,33	-	SIGTAP Code: 02.02.01.031-7, 02.02.01.061-9
Testes de função hepática	30,16	0,33	-	SIGTAP Códigos:02.02.02.014-2, 02.02.01.064-3, 02.02.01.065-1, 02.02.01.020-1, 02.02.01.042-2
Consulta	28,00	0,25	0,08	SIGTAP Código: 03.01.01.007-2
Custo total por semana (R\$)		R\$ 49,55	R\$ 2,33	

Fonte: Elaboração própria.

5.3.16 Custos de manejo da doença terminal

Pacientes que realizaram a transição para óbito foram considerados como incorrendo em um custo único associado a cuidados paliativos/terminais.

Os custos de cuidados em fase terminal foram estimados a partir dos códigos SIGTAP listados na Tabela 28, aplicando-se o fator de correção de 2,8, de forma a contemplar o financiamento tripartite.

Esse custo abrangeu internações hospitalares, consultas especializadas, além de exames laboratoriais e diagnósticos.

O custo total por paciente (R\$ 2.216,58) foi obtido multiplicando-se a proporção esperada de pacientes que receberam cada tipo de cuidado pelo respectivo custo unitário, e somando-se os valores de todos os cenários de cuidado considerados. (Tabela 28)

Tabela 28. Custo de manejo da doença terminal.

Item	Custo ambulatorial (R\$)	Custo hospitalar (R\$)	Códigos SIGTAP
Consulta	28,00	0,00	03.01.01.007-2
Tratamento clínico de pacientes com câncer	0,00	1028,83	03.04.10.002-1
Hospitalizações (enfermaria)	0,00	561,68	08.02.01.019-9
Hospitalizações (UTI)	0,00	389,20	08.02.01.010-5
Hemograma	57,54	0,00	02.02.02.038-0
Glicose	25,90	0,00	02.02.01.047-3
Uréia	25,90	0,00	02.02.01.069-4
Dosagem de anticoagulante circulante	57,54	0,00	02.02.02.016-9
Creatinina	25,90	0,00	02.02.01.031-7

Hemocultura	16,07	0,00	02.02.08.015-3
TOTAL	236,85	1.979,71	-
Total terminal care cost (R\$):	2.216,56		-

5.3.17 Custos de manejo de eventos adversos

Os valores considerados para o manejo dos EAs estão apresentados na Tabela 29.

Tabela 29. Manejo dos EAs.

Evento adverso	Custo unitário R\$	Referência
Anemia	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Redução de apetite	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Disfagia	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Fadiga	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Hipocalcemia	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Hiponatremia	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Náusea	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Neutropenia	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Redução na contagem de neutrófilos	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Redução na contagem de plaquetas	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Pneumonia	1.630,78	SIGTAP 03.03.14.05-1
Estomatite	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Vômito	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8

Evento adverso	Custo unitário R\$	Referência
Redução de peso	174,75	SIGTAP - 03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Redução na contagem de células brancas	128,60	SIGTAP - 03.04.10.001-3

Os custos únicos relacionados a eventos adversos (EAs) para cada braço de tratamento de primeira linha foram aplicados no início do modelo. Esses custos foram calculados a partir dos custos unitários de manejo de cada EA e das taxas de incidência de EAs.

A Tabela 30 apresenta o resumo dos custos únicos relacionados a EAs para os braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, na população PD-L1 PPC ≥ 10 .

Tabela 30. Custos únicos de manejo de eventos adversos (EAs) por braço de tratamento (população PD-L1; PPC ≥ 10)

Parâmetro	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Custo total (R\$)	338,58	355,71

Fonte: Elaboração própria.

5.3.18 Custos com teste

Os custos de imuno-histoquímica para neoplasias malignas (por marcador) foram incluídos apenas no braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, para o subgrupo de pacientes PD-L1 PPC ≥ 10 .

O número de pacientes necessários para realizar o teste a fim de identificar um paciente PD-L1 positivo foi calculado como o inverso da taxa de positividade para PD-L1. Assim, o custo efetivo de imuno-histoquímica foi estimado no modelo como o custo unitário do exame por paciente dividido pela proporção de pacientes PD-L1 positivos (Tabela 31).

Assumiu-se que os custos de imuno-histoquímica fossem incorridos no início do modelo.

Tabela 31. Custos de testagem para PD-L1, população PD-L1 PPC \geq 10

Descrição	Valor	Referência
Teste PD-L1	R\$ 368,26	SIGTAP – 02.03.02.004-9 IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLAISAS MALIGNAS (POR MARCADOR)
%PD-L1 positivo PPC \geq 10	51,1%	KEYNOTE 590
Custo total	R\$ 720,17	-

Fonte: Elaboração própria.

5.4 Resultados

5.4.1 Resultados do caso base

A Tabela 32 apresenta os resultados determinísticos do caso-base, considerando taxa de desconto anual de 5,0% para custos e benefícios em saúde.

No horizonte temporal modelado, os resultados foram:

- Custos totais: R\$ 175.779,69 para o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e R\$ 15.984,91 para o esquema de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina;
- QALYs totais: 1,79 para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 0,99 para quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina;
- LYs totais: 2,20 anos para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 1,27 anos para quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

A RCEI incremental para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina foi de:

- R\$ 220.608,32 por QALY ganho, em comparação ao esquema de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina;
- R\$ 188.187,27 por ano de vida ganho (LY), em comparação ao esquema de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina;

Tabela 32. Resultados do cenário base.

Tratamento	Custos (R\$)	LYs	QALYs	Δ Custos (R\$)	Δ LYs	Δ QALYs	RCEI (R\$/LY)	RCEI (R\$/QALY)
Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	191.794,60	2.20	1.79					
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	15,984.91	1.27	0.99	175,779.69	0.93	0.80	188.187,27	220.608,32

Fonte: Elaboração própria. LY: Anos de vida; QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental.

A Tabela 33 apresenta os resultados do caso-base, de forma desagregada em anos de vida segundo o status de progressão e os estados de saúde por tempo até o óbito.

A Tabela 34 apresenta os resultados do caso-base, de forma desagregada em custos. As diferenças nos custos totais entre os esquemas pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina foram em grande parte atribuídas aos custos de aquisição de medicamentos, substancialmente menores no braço comparador em relação ao braço intervenção.

No caso do esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, os custos de aquisição de medicamentos em primeira linha representaram o principal componente dos custos totais (94,52%).

Tabela 33. Resultados desagregados do caso-base em anos de vida (LYs), população PD-L1 PPC ≥10.

Parâmetros	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Baseado nos estados de tempo até óbito		
>=360	1,50	0,62
[180,360)	0,30	0,25
[90, 180)	0,20	0,19
[30, 90)	0,13	0,13
<30	0,07	0,07
Total	2,20	1,27
Baseado na progressão		
Pré progressão	1,36	0,59
Pós progressão	0,84	0,68
Total	2,20	1,27

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 34. Resultados desagregados do caso-base em custos, população PD-L1 PPC ≥10.

Parâmetro	Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Custo de aquisição de medicamento – primeira linha	R\$ 182.389,26	R\$ 7.864,76
Manejo da doença – Livre de progressão	R\$ 3.514,97	R\$ 1.515,48
Manejo da doença – Doença progredida	R\$ 102,78	R\$ 83,21

Custo com tratamento subsequente	R\$ 2.723,23	R\$ 4.088,59
Manejo terminal	R\$ 1.975,62	R\$ 2.077,16
Manejo de EAs	R\$ 338,58	R\$ 355,71
Custo de testagem	R\$ 720,17	R\$ 0,00
Total	R\$ 191.764,60	R\$ 15.984,91

Fonte: Elaboração própria. EAs: Eventos adversos.

5.4.2 Resultados da análise de sensibilidade univariada

Para avaliar a incerteza paramétrica, foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas (OWSA) nos principais parâmetros do modelo, variando-se um insumo de cada vez.

Os valores de entrada do caso-base foram modificados de acordo com os limites inferior e superior do intervalo de confiança de 95% (IC95%), quando essas informações estavam disponíveis ou podiam ser derivadas da fonte original.

Na ausência dessas informações, assumiu-se que o erro-padrão correspondia a 10% da média, e o IC95% foi calculado com base na média, no erro-padrão assumido e na distribuição adotada (a mesma utilizada na análise de sensibilidade probabilística – PSA).

A Tabela 35 apresenta a lista de parâmetros avaliados na OWSA.

Tabela 35. Parâmetros da análise de sensibilidade univariada (OWSA).

Parâmetros	Valor base	Varição
Taxa de desconto		
Taxa de desconto - custos	5.0%	0% e 6%
Taxa de desconto - desfechos	5.0%	0% e 6%
Dados antropométricos		
Idade inicial (anos)	61,9	IC 95%: 61,0; 62,8

Proporção de homens	81,7%	IC 95%: 77,7%; 85,4%
Peso médio (kg)	66,32	IC 95%: 64,82%; 67,85%
Superfície corporal média (m ²)	1,72	IC 95%: 1,70; 1,74

Eficácia

Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: OS – semana 40 – Intercept log logística	3,9277	Para a definição dos limites de variação, foram utilizados os percentis 2,5% e 97,5% de cada coeficiente, obtidos a partir de uma distribuição normal multivariada parametrizada pela matriz de variância-covariância dos estimadores.
Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: OS – semana - 40- Escala log logística	0,0117	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, semana 40: OS – Intercept Log normal	3,4292	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, semana-40: OS – Escala Log normal	0,3869	
Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: PFS – semana 37- Intercept Log logística	3,9036	
Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: PFS – semana 37 - Escala Log logística	0,0437	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: PFS – semana 37- Intercept Log logística	3,0795	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: PFS – semana 37- Escala Log logística	0,1759	
Pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: 5-fluorouracila, ToT	KM	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina: 5-fluorouracila, ToT	KM	HR=1,1 e 0,9 aplicados a KM

Utilidades		
Duração de EAs Grau 3+ (Semanas)	8,24	IC 95%: 7,59; 8,89
Utilidade de tempo até óbito: Intercept	0,4783	Para a definição dos limites de variação, foram utilizados os percentis 2,5% e 97,5% de cada coeficiente, obtidos a partir de uma distribuição normal multivariada parametrizada pela matriz de variância-covariância dos estimadores.
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para EAs	-0,0359	
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para TTD >=360 dias	0,0258	
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para TTD 180-360 dias	-0,0151	
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para TTD 90-180 dias	-0,0815	
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para TTD 30-90 dias	-0,1827	
Utilidade de tempo até óbito: Coeficiente para TTD <30 dias	-0,3307	

Intensidade de dose

RDI de pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	93,4%	10% como erro padrão, distribuição Beta
RDI de 5-fluorouracila em pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	100,0%	10% como erro padrão, distribuição Beta
RDI de cisplatina em pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	100,0%	10% como erro padrão, distribuição Beta
RDI de 5-fluorouracila em quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	100,0%	10% como erro padrão, distribuição Beta
RDI de cisplatina em quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	100,0%	10% como erro padrão, distribuição Beta

Custo com terapia subsequente

Custo único de pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	R\$ 2.920,85	10% como erro padrão, distribuição Gama
---	-----------------	---

Custo único de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	R\$ 4.224,02	10% como erro padrão, distribuição Gama
Manejo da doença		
Custo por semana no estado livre de progressão	R\$ 49,55	10% como erro padrão, distribuição Gama
Custo por semana no estado de doença progredida	R\$ 2,33	10% como erro padrão, distribuição Gama
Manejo de EAs		
Custo único de manejo de EAs de pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	R\$ 338,58	10% como erro padrão, distribuição Gama
Custo único de manejo de EAs de quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	R\$ 355,71	10% como erro padrão, distribuição Gama
Custo terminal		
Custo único de manejo de paciente terminal	R\$ 2.216,58	10% como erro padrão, distribuição Gama
Custo de testagem		
Custo unitário de testagem	R\$ 368,26	10% como erro padrão, distribuição Gama

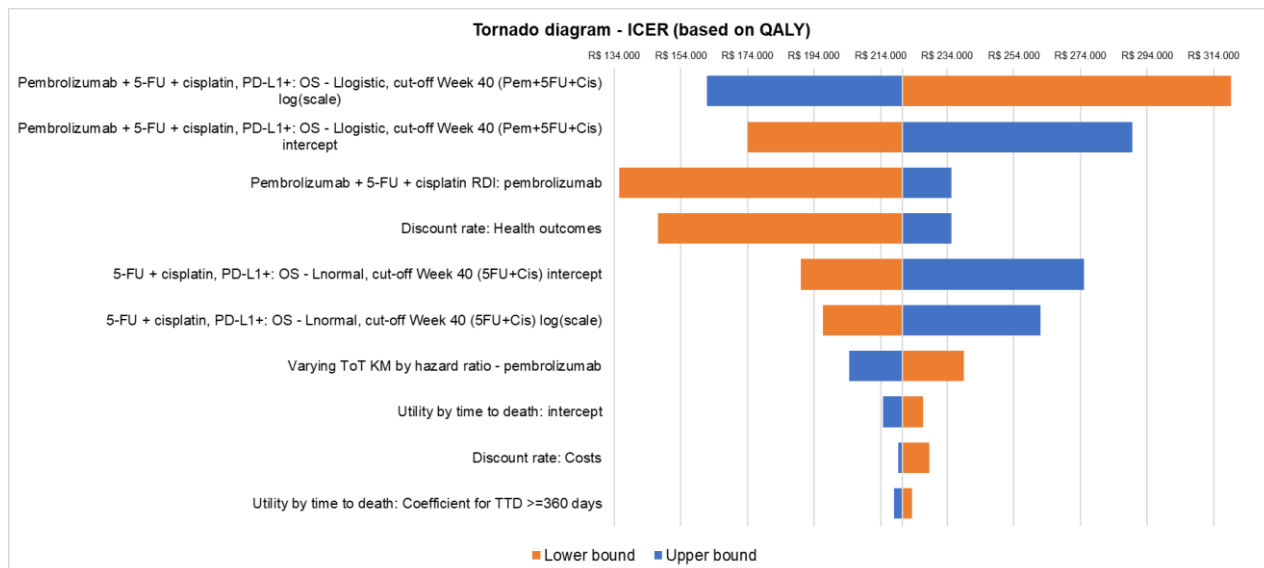
Fonte: Elaboração própria.

Os 10 parâmetros de maior influência no modelo identificados na análise de sensibilidade determinística univariada (OWSA) para a comparação entre pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina + cisplatina estão representados graficamente em diagramas de tornado na Figura 18.

Os resultados da OWSA indicaram que o parâmetro com maior impacto sobre a razão de custo-efetividade incremental foi o coeficiente da curva paramétrica de sobrevida global no caso-base para o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e

fluoropirimidina, utilizada para extrapolação por meio do modelo log-logístico com ponto de corte de 40 semanas, na comparação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

Figura 18. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada.



Fonte: Elaboração própria.

5.4.3 Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) para estimar a probabilidade de o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina ser custo-efetivo em relação ao comparador, considerando diferentes limiares de disposição a pagar.

A análise utilizou simulação de Monte Carlo com 1.000 iterações. Em cada iteração, os parâmetros do modelo foram amostrados aleatoriamente a partir das seguintes distribuições estatísticas:

- Distribuição normal multivariada, parametrizada pela matriz de variância-covariância, aplicada a:
 - parâmetros dos modelos paramétricos de sobrevida (OS, PFS e ToT);
 - coeficientes dos modelos lineares de efeitos mistos utilizados para estimar utilidades e desutilidades.

- Distribuições beta, aplicadas a parâmetros com valores variando entre 0 e 1, incluindo:
 - proporção de pacientes do sexo masculino;
 - intensidade relativa de dose.
- Distribuições normais, utilizadas para idade inicial e duração de EAs Grau ≥ 3 .
- Distribuições lognormais, aplicadas à superfície corporal dos pacientes.
- Distribuições gama, assumidas para todos os parâmetros de custos do modelo.

Sempre que disponível, o erro-padrão da distribuição selecionada foi obtido diretamente da mesma fonte que informou o valor médio. Na ausência de dados sobre variabilidade, assumiu-se erro-padrão correspondente a 10% da média do caso-base.

A Tabela 36 apresenta os custos incrementais médios, ganhos em QALY e ICERs. Os resultados foram consistentes entre a PSA (1.000 iterações) e os resultados determinísticos do caso-base. O ICER probabilístico foi de R\$ 220.513/QALY, em comparação a R\$ 220.608/QALY no caso-base determinístico, para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

A Figura 19 apresenta o diagrama de dispersão dos custos incrementais versus os ganhos incrementais em QALY para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina em comparação ao braço quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

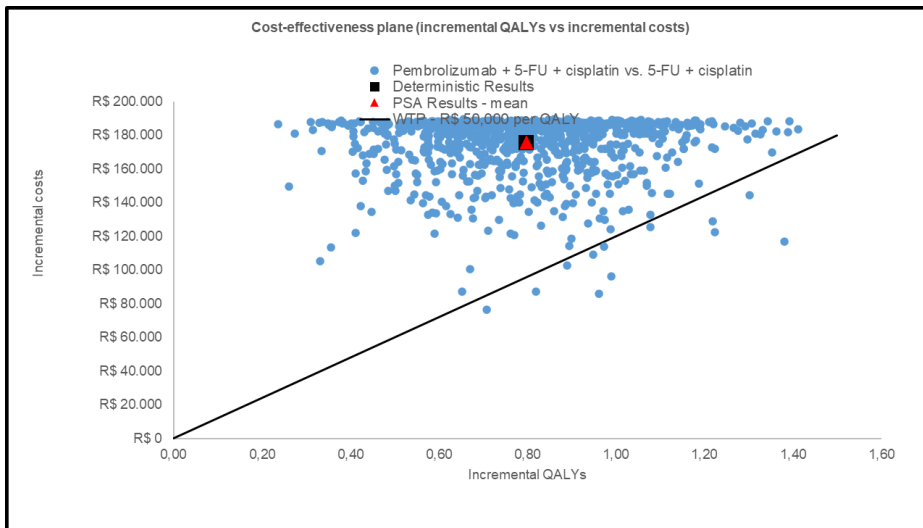
A Figura 20 apresenta a curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), mostrando a probabilidade de cada tratamento ser o mais custo-efetivo em diferentes limiares de disposição a pagar (WTP). A probabilidade de pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina ser custo-efetivo em um limiar de R\$ 120.000/QALY foi estimada em 0,7%.

Tabela 36. Resultados probabilísticos de custos, efetividade e custo-efetividade incremental (1.000 iterações), população PD-L1 PPC ≥ 10 , comparação pembrolizumabe em associação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

Parâmetros	Custos incrementais	QALYs incrementais	LYs incrementais	RCEI (Custo/QALY)	RCEI (Custo/LY)
Resultados determinísticos	R\$ 175.780	0,80	0,93	R\$ 220.608	R\$ 188.187
Resultados PSA - média	R\$ 175.904	0,80	0,93	R\$ 220.513	R\$ 188.176
Resultados PSA - IC (LI, US)	(R\$129760,383, R\$188637,153)	(0,00; 0,01)	(0,01; 0,01)	(R\$133665,812, R\$422678,606)	(R\$114320,597, R\$358218,439)

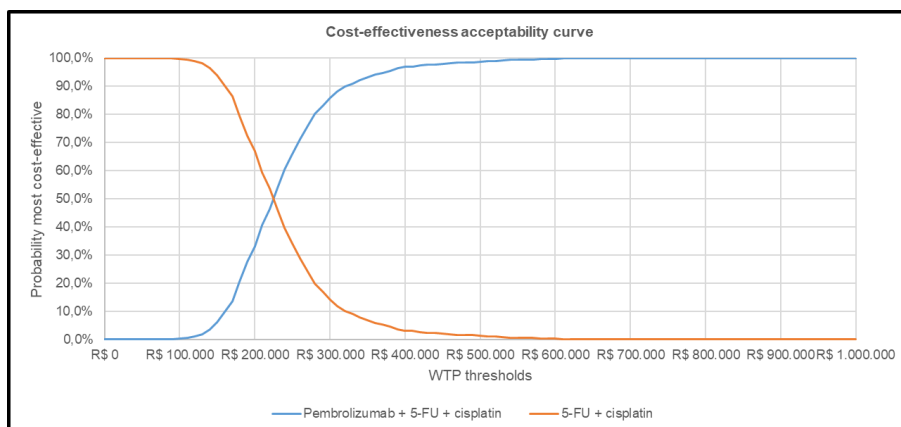
Fonte: Elaboração própria.

Figura 19. Diagrama de dispersão dos custos incrementais versus efetividade incremental (QALYs) para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥10.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 20. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, população PD-L1 PPC ≥10.



Fonte: Elaboração própria.

5.4.4 Resultados da análise de cenários

Uma série de análises de cenários foi realizada para explorar a incerteza associada às principais suposições do modelo e a escolhas metodológicas alternativas. A Tabela 37 descreve as análises de cenário conduzidas e apresenta o impacto estimado sobre a razão de custo-efetividade incremental para o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

As análises de cenário incluíram:

- Modelagem de sobrevida global: testaram-se funções alternativas de sobrevivência paramétrica para o braço com pembrolizumabe, incluindo os modelos Gompertz e gama generalizada em abordagem *piece-wise* com ponto de corte na semana 40, além dos modelos de melhor ajuste (*best-fitting*): log-logístico *piece-wise* com ponto de corte na semana 32 e log-logístico *one-piece*.
- Modelagem de sobrevida livre de progressão: testaram-se modelos *piece-wise* com ponto de corte na semana 37 (exponencial) e na semana 10.
- Tempo em tratamento: testaram-se os modelos *one-piece* de melhor ajuste para pembrolizumabe e 5-fluorouracila (gama generalizada e Weibull, respectivamente).
- Segurança: avaliou-se o uso de eventos adversos relacionados ao tratamento em alternativa aos eventos adversos de qualquer causa.

- Utilidades: foi testada a aplicação de utilidades baseadas em status de progressão como alternativa às utilidades baseadas em tempo até o óbito.
- Custos: foram explorados cenários assumindo 100% de intensidade relativa de dose e a exclusão dos custos de terapias subsequentes.
- Ajustes gerais do modelo: avaliou-se a aplicação de cenários sem correção de meio ciclo.

Os cenários que apresentaram maior impacto no ICER foram as escolhas alternativas de funções paramétricas para a modelagem de sobrevida global do esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, especificamente:

- o modelo log-logístico one-piece;
- o modelo Gompertz piece-wise com ponto de corte na semana 40.

Em seguida, observou-se impacto relevante na aplicação da hipótese de redução de efeito do tratamento (waning) no braço intervenção.

Tabela 37. Resultados da análise de cenários.

Parâmetros	Cenário base	Análise de cenário	ICER (vs 5-fluorouracila + cisplatina)
Base case ICER			R\$ 220.608,32
Correção de meio ciclo	Com correção de meio ciclo	Sem correção de meio ciclo	R\$ 220.432,97
Modelo de sobrevida paramétrico para OS - pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Piecewise com ponto de corte na semana 40 – log-logística	Piecewise com ponto de corte na semana 40 – Gompertz	R\$ 161.376,23
		Piecewise com ponto de corte na semana 40 – Gama generalizada	R\$ 240.910,46

Parâmetros	Cenário base	Análise de cenário	ICER (vs 5-fluorouracila + cisplatina)
		Piecewise com ponto de corte na semana 32 – log-logística	R\$ 319.322,95
		Piecewise com ponto de corte na semana 0 – log-logística	R\$ 218.437,68
Modelo de sobrevida paramétrico para OS - quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Piecewise com data de corte na semana 40 – log-normal	Modelo de sobrevida paramétrico para OS – Semana 40: Gama generalizada	R\$ 209.991,25
		Modelo de sobrevida paramétrico para OS: Semana 0 (one-piece)	R\$ 218.437,68
Modelo de sobrevida paramétrico para PFS - pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Piecewise data de corte na semana 37 – log-logística	Piecewise data de corte na semana 37 – Exponencial	R\$ 219.836,23
		Piecewise data de corte na semana 37 – log-logística	R\$ 220.725,45
Tipos de EAs	EAs de qualquer causa	EAs relacionados ao tratamento	R\$ 220.725,45
Utilidade	Tempo até óbito	Baseado em progressão	R\$ 240.639,49
ToT para pembrolizumabe	KM	One-piece – gama generalizada	R\$ 200.512,78
ToT para 5-fluorouracila em pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e	KM	One-piece – Weibull	R\$ 220.541,16

Parâmetros	Cenário base	Análise de cenário	ICER (vs 5-fluorouracila + cisplatina)
quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina			
ToT máximo para 5-fluorouracila no pembrolizumabe quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	Máximo de 35 ciclos	Sem máximo	R\$ 220.833,78
Intensidade relativa de dose para tratamentos em primeira linha			
	Aplicado	Não aplicado	R\$ 220.608,32
Custos com tratamentos subsequentes			
	Incluído	Excluído	R\$ 222.321,89

Fonte: Elaboração própria.

5.5 Discussão

5.5.1 Sumário dos resultados

O modelo demonstrou que o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina está associado a benefícios clínicos significativos em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

No horizonte de tempo de vida do modelo, o tratamento de primeira linha com pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina resultou em um ganho estimado de 0,80 QALYs e de 0,93 anos de vida (LYs) em relação a 5-fluorouracila + cisplatina,

em pacientes com câncer de esôfago irresssecável, localmente avançado ou metastático, com alta expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

O ICER do caso-base para pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, foi de R\$ 220.608,32 por QALY ganho e de R\$ 188.187,27 por LY.

Os resultados das análises de sensibilidade determinística (OWSA) e das análises de cenário corroboraram as conclusões do caso-base, sendo que a maior incerteza observada esteve relacionada à escolha do modelo paramétrico de sobrevida global (OS) para os braços pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina e 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

Os resultados probabilísticos (1.000 iterações) foram consistentes com os achados determinísticos do caso-base. A probabilidade de o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina ser custo-efetivo em um limiar de disposição a pagar de R\$ 120.000/QALY foi estimada em 1,8%.

5.5.2 Pontos fortes do modelo econômico

O modelo de análise de sobrevida particionada (*partitioned survival analysis*) é uma abordagem amplamente estabelecida e tem sido comumente utilizada em submissões prévias de ATS (avaliação de tecnologias em saúde) para tratamentos de câncer de esôfago avançado e outras indicações oncológicas.

Dados comparativos diretos, de ensaio clínico randomizado fase III (KEYNOTE-590), estavam disponíveis para embasar a avaliação econômica de pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. Os resultados observados no ensaio demonstraram que pembrolizumabe + 5-fluorouracila + cisplatina reduziu o risco de morte em 28% (HR = 0,72; IC95%: 0,62–0,84) e reduziu o risco de progressão da doença ou morte em 36% (HR = 0,64; IC95%: 0,54–0,75) em comparação ao braço controle. A demonstração de benefícios clinicamente relevantes e estatisticamente significativos em sobrevida global (OS) e sobrevida livre de progressão (PFS) fornece suporte robusto às projeções de ganho em expectativa de vida do modelo econômico.

Sempre que possível e apropriado, os parâmetros do modelo econômico foram derivados diretamente dos dados do ensaio KEYNOTE-590. Ressalta-se que as opções de tratamento para essa indicação são limitadas, e que a quimioterapia convencional apresenta desfechos clínicos insatisfatórios. Assim, o esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina representa a primeira imunoterapia para essa condição com benefícios comprovados e estatisticamente significativos em OS e PFS, configurando um impacto potencialmente transformador no manejo do câncer de esôfago avançado e metastático.

As entradas relacionadas à eficácia e duração do tratamento para os braços comparados foram baseadas em dados em nível de paciente do ensaio KEYNOTE-590. A seleção dos modelos paramétricos de sobrevivência para OS e PFS considerou a qualidade do ajuste aos dados observados, inspeção visual e plausibilidade clínica de longo prazo. Os dados de OS no ensaio são considerados maduros, reduzindo a incerteza na extrapolação de longo prazo. De forma semelhante, os dados de tempo em tratamento (ToT) Kaplan–Meier atingiram 0% dentro do período do estudo, permitindo a aplicação direta no modelo de caso-base e, consequentemente, a redução da incerteza.

As entradas de utilidade e desutilidade relacionadas a eventos adversos foram baseadas nos dados do questionário EQ-5D-5L coletados no ensaio KEYNOTE-590, alinhando-se à recomendação da CONITEC e de outras agências de ATS, que reconhecem o EQ-5D-5L como a medida preferencial de utilidade em saúde. Os valores de utilidade foram assumidos como iguais entre os braços de tratamento. As reduções em QALY associadas a eventos adversos foram consideradas em cada braço, com base na duração média dos eventos observada no estudo.

A avaliação econômica também incorporou, de forma adequada, as terapias subsequentes, por meio da inclusão dos custos ponderados de aquisição e administração de medicamentos, calculados de acordo com a participação relativa de mercado observada no ensaio KEYNOTE-590.

Por fim, as principais suposições do modelo e as definições do caso-base, em especial a escolha das curvas paramétricas de sobrevivência, foram validadas por especialistas clínicos, conferindo maior robustez e credibilidade à avaliação.

5.5.3 Limitações da análise econômica

Como em qualquer avaliação econômica, este modelo apresenta limitações inerentes.

Uma das principais limitações está relacionada à incerteza associada à extrapolação de longo prazo das curvas de sobrevivência paramétricas ajustadas. Esse aspecto é particularmente relevante para a sobrevida global (OS) do braço pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. Embora os dados das publicações do estudo sejam considerados maduros, uma ainda não há dados externos de longo prazo disponíveis para validação.

A escolha da curva de sobrevida no caso-base foi fundamentada em critérios de ajuste estatístico, inspeção visual, plausibilidade clínica de longo prazo e validação por especialistas clínicos. Ainda assim, permanece incerteza quanto às projeções além do período do ensaio clínico, conforme demonstrado nas análises de sensibilidade e de cenário.

6. Impacto orçamentário

6.1 Contexto

O pembrolizumabe em combinação com quimioterapia demonstrou melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) e na sobrevida global (OS) em comparação à quimioterapia isolada, como tratamento de primeira linha para pacientes com carcinoma de esôfago e de junção esofagogástrica localmente avançado irressecável ou metastático, conforme evidenciado no ensaio clínico randomizado de fase III KEYNOTE-590 (NCT03189719).

O advento das imunoterapias, como o pembrolizumabe, trouxe consigo a incerteza quanto ao seu impacto financeiro nos orçamentos de sistemas públicos de saúde.

Para apoiar a tomada de decisão no Sistema Único de Saúde (SUS), foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário (BIM) com o objetivo de estimar o impacto financeiro da incorporação de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia ao rol de tratamentos disponíveis no SUS para pacientes com câncer de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, com alta expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 .

No Brasil, o pembrolizumabe está aprovado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago ou adenocarcinoma da junção esofagogástrica, HER2-negativo, irressecável, localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentem expressão de PD-L1 com *combined positive score* PPC ≥ 10 .

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar as consequências financeiras da introdução do pembrolizumabe em combinação quimioterapia com baseada em platina e

fluoropirimidina (cenário de nova tecnologia) versus o tratamento de primeira linha já disponível quimioterapia com baseada em platina e fluoropirimidina.

Os custos totais considerados no modelo incluem:

- Aquisição de medicamentos de primeira e subseqüentes linhas de tratamento;
- Custos de manejo da doença (estados livre de progressão e progressão);
- Custos de imuno-histoquímica;
- Custos de manejo de eventos adversos Grau ≥ 3 .

6.2 Métodos

6.2.1 Estrutura do modelo

O modelo de impacto orçamentário (BIM) compara os custos esperados entre o cenário de referência (sem a disponibilidade de pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina) e o cenário de nova tecnologia (com a disponibilidade de pembrolizumabe com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina), em um horizonte temporal de 1 a 5 anos (sendo 5 anos considerados no caso-base), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo é estimar o impacto financeiro potencial da incorporação do pembrolizumabe ao rol de tratamentos disponíveis no SUS, em conformidade com as diretrizes metodológicas nacionais para avaliações de impacto orçamentário.⁽⁵⁴⁾

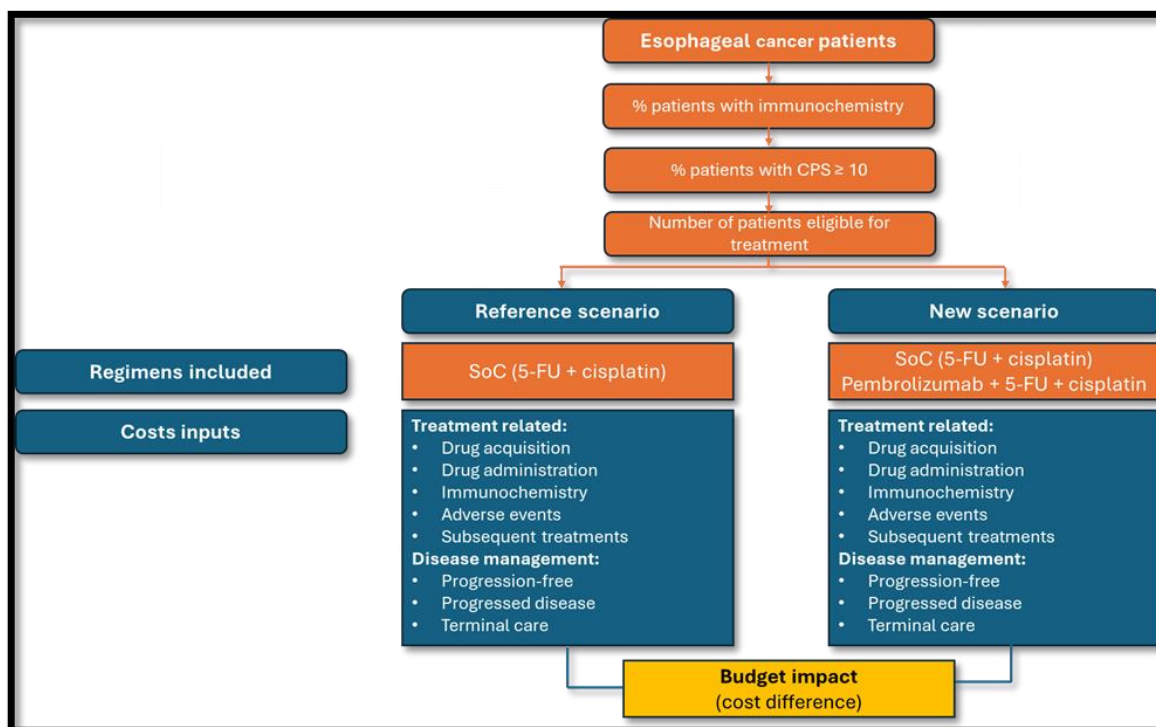
A Figura 21 apresenta uma visão geral da estrutura do modelo. Os custos estimados e o impacto orçamentário potencial são calculados ao longo do horizonte temporal selecionado. O cálculo segue as seguintes etapas:

- Número de pacientes iniciando tratamento de primeira linha: estimado com base na demanda verificada de pacientes com câncer de esôfago que iniciam tratamento, dados epidemiológicos e outros insumos relevantes.
- Custo por curso de tratamento: considera custos de aquisição de medicamentos, custos de administração, custos de manejo da doença (nos estados de saúde livre de progressão e progressão), custos de manejo de eventos adversos (EAs) e custos de imuno-histoquímica.

- Custo total: calculado como a soma ponderada dos custos de todas as opções terapêuticas em cada cenário, utilizando como pesos as participações de mercado (*market share*) de cada tratamento.
- Impacto orçamentário: estimado como a diferença entre os custos totais do cenário de nova tecnologia e do cenário de referência.

Cada cenário considera o tamanho da população-alvo (pacientes sem tratamento prévio com carcinoma de esôfago ou de junção esofagogástrica localmente avançado irresssecável ou metastático) e a velocidade de adoção do esquema pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. A população-alvo cresce gradualmente ao longo dos cinco anos, refletindo o aumento esperado da população geral. Esses pacientes entram no modelo e iniciam o tratamento de primeira linha com pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina ou quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.

Figura 21. Estrutura do modelo – Impacto orçamentário.



Fonte: Elaboração própria.

O número de pacientes em tratamento é multiplicado pelo custo anual por paciente, que inclui: aquisição de medicamentos, administração, terapias subsequentes, manejo de eventos adversos, custos de imuno-histoquímica e custos de manejo da doença.

Maiores detalhes sobre as abordagens de duração de tratamento encontram-se no relatório de custo-efetividade. Ressalta-se que os custos relacionados ao manejo de eventos adversos foram considerados como incorridos no momento da iniciação do tratamento de primeira linha.

Todos os custos foram expressos em Reais (R\$) de 2025, sem aplicação de desconto ao longo do horizonte temporal. No caso-base, foi adotado um horizonte de 5 anos.

6.2.2 População elegível

A população-alvo do modelo foi derivada a partir dos seguintes parâmetros:

- Número de pacientes com câncer de esôfago, obtido a partir do banco de dados APAC (procedimento: *quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma de esôfago avançado*);
- Curva de adoção para testagem de PD-L1, baseada na experiência de introdução dessa indicação no mercado privado;
- Percentual de pacientes com câncer de esôfago submetidos à imuno-histoquímica;
- Percentual de pacientes com PPC ≥ 10 .

Na análise, o modelo considerou 1.222 pacientes com câncer de esôfago no Ano 1, aumentando para 1.247 pacientes no Ano 5. Esse número foi obtido com base na contagem de pacientes únicos iniciando tratamento com o código APAC 03.04.02.017-6 – quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma de esôfago avançado, extraídos da base DATASUS/SIGTAP.

O percentual de pacientes submetidos à imuno-histoquímica foi projetado para aumentar de 50% no Ano 1 para 90% no Ano 5, de acordo com a experiência observada no mercado privado em relação à adoção de testagens ao longo da jornada do paciente com câncer de esôfago.

O percentual de pacientes com PPC ≥ 10 foi fixado em 50% ao longo de todo o horizonte temporal, com base em Sun et al. 2021.(31)

O número total de pacientes elegíveis por ano foi calculado como o produto dos quatro insumos descritos acima.

A população elegível ao longo do horizonte de 5 anos está apresentada na Tabela 38.

Tabela 38. Dados epidemiológicos e número de pacientes elegíveis ao pembrolizumabe na população-alvo.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com cancer de esôfago	1.222	1.228	1.234	1.240	1.247
% pacientes com imunohistoquímica	50%	60%	70%	80%	90%
Nº de pacientes testados com câncer de esôfago	611	737	864	992	1,122
% pacientes com PPC ≥ 10	50%	50%	50%	50%	50%
População elegível	306	368	432	496	561

Fonte: Elaboração própria.

6.2.3 Participação do mercado

Os parâmetros de participação de mercado representam o percentual de pacientes em cada esquema sistêmico dentro da população-alvo.

A análise de impacto orçamentário foi estruturada com base na distribuição de pacientes entre as opções de tratamento de primeira linha nos cenários de referência e de nova tecnologia.

O número anual de pacientes elegíveis ao uso de pembrolizumabe foi multiplicado pela participação de mercado de cada opção terapêutica, permitindo estimar o número de pacientes iniciando cada tratamento a cada ano.

A Tabela 39 apresenta as participações de mercado utilizadas na análise. Os valores foram definidos com base na prática clínica local brasileira.

Tabela 39. Participação de mercado dos tratamentos avaliados.

Cenário referência (Sem pembrolizumabe)						
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Pembrolizumabe+ quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Novo cenário (com pembrolizumabe)						
Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Pembrolizumabe +quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	30%	40%	50%	60%	70%	
Quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina	70%	60%	50%	40%	30%	

Fonte: Elaboração própria.

6.2.4 Dados de custo

O modelo considerou os seguintes componentes de custo: aquisição de medicamentos, custos de terapias subsequentes, custos de manejo da doença (estados livre de progressão e progressão), custos relacionados a eventos adversos (EAs), custos de imuno-histoquímica e custos de cuidados em fase terminal.

Todos os custos foram expressos em Reais de 2025 (R\$) ou ajustados por inflação para o ano de referência de 2025, quando necessário.

Detalhes adicionais sobre a estrutura de custos encontram-se descritos no relatório de custo-efetividade.

6.2.5 Cálculos do modelo

O orçamento total por ano foi estimado para os cenários com e sem pembrolizumabe.

Cada componente de custo, aquisição de medicamentos, terapias subsequentes, manejo da doença, eventos adversos, imuno-histoquímica e cuidados em fase terminal, foi calculado conforme descrito nas seções anteriores.

Os custos de cada componente foram multiplicados pelo número de pacientes em cada regime terapêutico, sendo então somados para estimar o custo total por ano e por regime, em ambos os cenários (com e sem a entrada do pembrolizumabe).

Por fim, o impacto orçamentário anual e o impacto orçamentário acumulado em cada ano foram estimados como a diferença entre os custos totais nos cenários com e sem pembrolizumabe.

6.3 Resultados

6.3.1 Impacto orçamentário – caso base

Entre os pacientes incidentes com câncer de esôfago no Brasil, em média 433 pacientes por ano foram considerados elegíveis para tratamento com pembrolizumabe em combinação com cisplatina e 5-fluorouracila nessa indicação, ao longo de um horizonte temporal de 5 anos.

A introdução de pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina como tratamento de primeira linha, no cenário de nova tecnologia, resultou em um impacto orçamentário anual variando entre R\$ 12.415.158 (Ano 1) e R\$ 66.426.927 (Ano 5), com uma média anual de R\$ 37.701.715.

O impacto orçamentário cumulativo estimado para o período de 5 anos foi de R\$ 188.508.575.

Tabela 40. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Média
Cenário referência (R\$)	4.316.961	5.680.077	6.761.304	7.827.063	8.895.018	6.696.084
Novo cenário (R\$)	16.732.120	29.669.757	42.533.100	57.732.076	75.321.945	44.397.799
Incremental (R\$)	12.415.158	23.989.680	35.771.796	49.905.013	66.426.927	37.701.715

6.3.2 Análise de cenários

Foi conduzida uma série de análises de cenário para explorar a incerteza associada às principais suposições do modelo e às alternativas metodológicas possíveis.

A Tabela 41 descreve as análises de cenário realizadas e apresenta os resultados anuais e cumulativos do impacto no ICER do esquema pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina em comparação a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, considerando essas variações de cenário.

Tabela 41. Sumário das análises de cenário de impacto orçamentário pareado (pembrolizumabe em associação à quimioterapia com baseada em platina e fluoropirimidina vs quimioterapia com baseada em platina e fluoropirimidina).

Cenários	Cenário base	Análise de cenário
Cenário 1: Testagem de PD-L1	50% pacientes testados no ano1 até 90% testados no ano 5.	100% testado
Cenário 2: Pacientes elegíveis ao tratamento pembrolizumabe + quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.	Qualquer histologia	Somente pacientes com histologia escamosa (73% de acordo com o estudo Keynote-590)

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 42. Sumário das análises de cenário e impacto orçamentário pareado (pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina versus 5 quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina).

Cenário	Impacto orçamentário (R\$)					
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Cumulativo
Cenário base	12.415.158	23.989.680	35.771.796	49.905.013	66.426.927	188.508.575
Cenário 1	24.830.317	36.400.752	46.402.286	56.504.928	66.711.858	227.869.963
Cenário 2	9.063.066	17.512.466	26.113.411	36.430.660	48.491.657	137.611.259

Fonte: Elaboração própria.

6.4 Limitações

A análise da introdução de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina como tratamento de primeira linha apresenta algumas limitações inerentes, que devem ser consideradas na interpretação dos resultados:

- Assume-se que todos os pacientes elegíveis ao tratamento são efetivamente tratados nos cenários de referência e de nova tecnologia. Entretanto, na prática clínica, as decisões de pacientes e médicos podem diferir e podem ainda ser influenciadas por aspectos como a estrutura de acesso ao tratamento e o desenho do benefício em saúde, os quais podem sofrer alterações com a introdução do pembrolizumabe como opção terapêutica.
- Sempre que possível, os insumos do modelo foram baseados em evidências publicadas e em pesquisas de mercado; entretanto, na ausência de determinados dados, hipóteses foram necessárias para parametrização do modelo.

7. 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.(24) 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.(55) 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.(56) Em outros países como Canadá e Reino Unido foram debatidas metodologias para lidar com tecnologias com a mesma natureza de multi-indicações.(57,58) 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.(59)

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.(58)

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.(57)

Ainda, em busca de alternativas respaldadas pela literatura, encontrou-se a publicação de O'Donnel et al (2020) (60) 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.(60)

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).(60)

Nessa perspectiva, considerando-se por exemplo as avaliações de pembrolizumabe nas indicações de (câncer de mama triplo negativo em estadió 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 22. Fórmula baseada no artigo de O'Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS

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

103

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica.

Onde j representa as indicações em análise e n_j 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 43. 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 de 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 ambas 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 participação de mercado 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 44. 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 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 expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 h) calculado pelos autores.

Ressalta-se que no cenário dos casos-base avaliado, o resultado da metodologia de ponderação para a razão de custo-efetividade incremental fica dentro do limiar de custo-efetividade incremental de R\$120.000.

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 (55–58). 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 (61). 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 (62,63).

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.

8. Considerações finais

O SUS preconiza a equidade, integralidade e universalidade, entretanto, 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 câncer de esôfago. 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 útero.

A análise dos resultados clínicos demonstra que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia como tratamento de primeira linha nesse cenário proporciona ganho clínico significativo em sobrevida global, especialmente na população com PPC de PD-L1 ≥ 10 , evidenciando robustez dos desfechos clínicos analisado, o que também foi reconhecido durante a recente avaliação da referida tecnologia na indicação proposta em avaliação realizada pelo Comitê de Medicamentos da Conitec.(19,31,32).

A síntese de evidências quanto a segurança e eficácia sobre o pembrolizumabe na indicação proposta - tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 – destacam o KEYNOTE-590 como um ECR maduro, com avaliação de desfechos primários e secundários robusta. Nas avaliações planejadas para esses desfechos, observa-se ganho de sobrevida global significativo relacionado à adição de pembrolizumabe à quimioterapia convencional em ambas as análises de seguimento (22,6 meses e 58,8 meses), comprovando uma redução de 36% no risco de óbito (HR 0,64; IC95% 0,52–0,80) e taxas de sobrevida em 5 anos de 12,8%. O benefício clínico também foi consistente para o desfecho de sobrevida livre de progressão com redução de 49% no risco de progressão da doença em ambas as análises de seguimento. O perfil de segurança do pembrolizumabe na indicação proposta é condizente com o esperado para terapias combinadas. Eventos imunomediados, incluindo pneumonite e disfunções tireoidianas, foram considerados manejáveis, reforçando que o ganho em sobrevida global supera os riscos associados, particularmente em pacientes com PPC ≥ 10 . Por fim, os dados de qualidade de vida relacionada à saúde mostram que a adição de pembrolizumabe não comprometeu significativamente a funcionalidade ou sintomas gerais da doença.

No que tange aos aspectos econômicos relacionados à incorporação de pembrolizumabe ao SUS, mostra que pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada

em platina e fluoropirimidina proporciona ganhos clínicos relevantes em LY e QALYs. O custo incremental de aquisição do pembrolizumabe é parcialmente compensado por reduções nos custos associados a terapias subsequentes, cuidados em fase terminal e eventos adversos, em comparação ao braço controle. As análises de sensibilidade específicas apresentaram resultados consistentes com o caso-base, reforçando a robustez das estimativas. Devido à uma prevalência moderada deste tipo de tumor, sobretudo em um subgrupo específico $PPC \geq 10$, o impacto orçamentário pode ser considerado relativamente modesto.

Por fim, sob o prisma da tomada de decisão por gestores públicos, considerando a característica de multiplicidade de indicações que o pembrolizumabe possui é 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 de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 $PPC \geq 10$ – 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 câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático que expressam PD-L1 $PPC \geq 1$.

Os resultados obtidos a 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.

9. Referências bibliográficas

1. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. Lancet [Internet]. 2017;390(10110):2383–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31462-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31462-9)
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2025 Oct 7]. Available from: <https://gco.iarc.fr/en>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
4. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 2023;69(1):2023–5.
5. Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>
6. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal Cancer: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Staging Workup and Treatment Modalities. World J Gastrointest Oncol. 2014;6(5):112–20.
7. Yang J, Liu X, Cao S, Dong X, Rao S, Cai K. Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade. Front Oncol. 2020;10(September):1–13.
8. Sheikh M, Roshandel G, McCormack V, Malekzadeh R. Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer. Cancers (Basel). 2023;15(3).
9. Arnold M, Ferlay J, Van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020;69(9):1564–71.
10. Meves V, Behrens A, Pohl J. Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. Visz Gastrointest Med Surg. 2015;31(5):315–8.
11. National Cancer Institute/ National Institute of Health. Cancer Stat Facts: Esophageal

- Cancer [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 8]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>
12. Cruz AIBM, Pinto LFR, Thuler LCS, Bergmann A. Perfil dos Pacientes com Câncer de Esôfago Diagnosticados entre 2001 e 2010 no Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(4):471–7.
 13. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer Part A.* 1997;33(8):1216–20.
 14. Lee SJ, Kim S, Kim M, Lee J, Park YH, Im YH, et al. Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized phase II study. *BMC Cancer [Internet].* 2015;15(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1716-9>
 15. Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2019;17(7):855–83.
 16. Walsh EM, Kelly RJ. Single agent anti PD-1 inhibitors in esophageal cancer - A first step in a new therapeutic direction. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1308–13.
 17. Kuang X, Xu R, Li J. Association of PD-L1 expression with survival benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced cancer: Systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol [Internet].* 2024;198(190):104357. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104357>
 18. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago [Internet]. 2014. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_carcinoma-esofago_2014.pdf/view
 19. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 [Internet]. Brasília; 2025. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1018-nivolumabe-e-pembrolizumabe>
 20. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Nota Técnica ATS/SBOC no 04 -

- Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 [Internet]. 2025. Available from: https://sboc.org.br/images/Nota_Tecnica_ATS_SBOC_no04.pdf
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. OPDIVO (Nivolumabe) [Internet]. [cited 2025 Oct 9]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101800408>
 22. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Keytruda® (pembrolizumabe) - [Bula]. 2022.
 23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. KEYTRUDA (Pembrolizumabe) [Internet]. [cited 2025 Oct 9]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101710209>
 24. 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
 25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:1–9.
 26. 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>
 27. 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
 28. 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.
 29. 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;
30. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetie R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Rev Man.* 2019;217–69.
 31. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* [Internet]. 2021;398(10302):759–71. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
 32. Mansoor W, Joo S, Norquist JM, Kato K, Sun JM, Shah MA, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-590: pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer. *Oncologist.* 2024;29(10):e1324–35.
 33. Shah MA, Sun JM, Shen L, Kato K, Enzinger PC, Adenis A, et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *J Clin Oncol.* 2024;42(3_suppl):250–250.
 34. CDA-AMC. Pembrolizumab [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-1>
 35. NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer | Guidance [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations>
 36. SMC. pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/>
 37. Woods BS, Sideris E, Palmer SJ, Latimer N, Soares MFO. NICE DSU technical support document 19:: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review [Internet]. NICE Decision Support Unit; 2017 [cited 2025 Oct 10]. Available from: <https://pure.york.ac.uk/portal/en/publications/nice-dsu-technical-support-document-19-partitioned-survival-analy>
 38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA378: Ramucirumab for

- treating advanced gastric cancer or gastro–oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy [Internet]. Londres; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta378/chapter/1-Recommendations>
39. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
 40. 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>
 41. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data. *Med Decis Mak* [Internet]. 2013 Aug 22;33(6):743–54. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X12472398>
 42. Helwick C. Long-Term Follow-up Affirms Benefit of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer - The ASCO Post [Internet]. [cited 2025 Oct 10]. Available from: <https://ascopost.com/issues/march-10-2024/long-term-follow-up-affirms-benefit-of-pembrolizumab-plus-chemotherapy-in-advanced-esophageal-cancer/>
 43. American Cancer Society. Key Statistics for Esophageal Cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/esophagus-cancer/key-statistics.html>
 44. American Cancer Society. Survival Rates for Esophageal Cancer [Internet]. [cited 2025 Oct 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/esophagus-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
 45. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Heal* [Internet]. 2012 Jul [cited 2025 Oct 10];15(5):708–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22867780/>
 46. 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>
47. Hatzwell 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/>
 48. 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>
 49. 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/>
 50. 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
 51. 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
 52. 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
 53. 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
54. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Brasília; 2012.
 55. 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/>
 56. 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>
 57. 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/>
 58. 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>
 59. 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/>
 60. 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/>
 61. 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-foam-gastos-com-cancer-no-SUS-mais-dados-ineditos-no-8-Big-Data-em-Oncologia>
62. 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>
63. 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-acoes-no-sus-prometem-ampliar-o-acesso-a-especialistas/>
64. Shi H, Tan Y, Ma C, Wei Y, Shi F, Wang J, et al. Efficacy and safety evaluation of first-line systemic treatments for unresectable esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;14(September):1–15.
65. Wang C, Cai T, Wei J, Huang Y, Xiao L, Li T, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitor combination therapies in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a network meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;14(November).
66. Tian JZ, Zhang L, Lin FY, He RJ, Tian WR, Yan L, et al. The efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy treatment for advanced esophageal cancer: a network meta-analysis. *Front Med.* 2024;11(January).
67. Gao Z, Huang S, Wang S, Tang D, Xu W, Zeng R, et al. Efficacy and safety of immunochemotherapy, immunotherapy, chemotherapy, and targeted therapy as first-line treatment for advanced and metastatic esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2023;38:100841. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100841>
68. Ma X, Ding Y, Qian J, Wan M, Chen X, Xu N. Comparison of Efficacy and Safety of First-Line Chemoimmunotherapy in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2023;2023.
69. Ma Y, Xin Y, Su D, Zhou Y, Li H, Zou H, et al. Comparative efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in combination with or without chemotherapy treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12(November):1–14.

70. Gu L, Huang T, Qiu S, Hong J, Fu R, Ni C, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced gastroesophageal cancer: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2022;13(October):1–15.
71. da Silva LL, Aguiar PN, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative efficacy and safety of programmed death-1 pathway inhibitors in advanced gastroesophageal cancers: A systematic review and network meta-analysis of phase iii clinical trials. *Cancers (Basel).* 2021;13(11).
72. Lu Y, Guan L, Xu M, Wang F. The efficacy and safety of antibodies targeting PD-1 for treatment in advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Transl Oncol* [Internet]. 2021;14(6):101083. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101083>
73. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2022;109(April).
74. Nian Z, Zhao Q, He Y, Xie R, Liu W, Chen T, et al. Efficacy and Safety of First-line Therapies for Advanced Unresectable Oesophageal Squamous Cell Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Oncol.* 2024;36(1):30–8.
75. Wu HX, Pan YQ, He Y, Wang ZX, Guan WL, Chen YX, et al. Clinical Benefit of First-Line Programmed Death-1 Antibody Plus Chemotherapy in Low Programmed Cell Death Ligand 1-Expressing Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of JUPITER-06 and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1735–46.

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

Para a avaliação de ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0 (26), que 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 “algumas preocupações”, não havendo um escore numérico derivado.

O risco de viés do ECR KEYNOTE-590 foi considerado baixo em todos os domínios avaliados para os desfechos de SG, SLP e EA grau ≥ 3 (Figura 23). Para o desfecho de QVRS, o risco de viés foi considerado com algumas preocupações. O processo de randomização e alocação foi adequado, com características basais semelhantes entre os grupos. Pacientes, equipe do estudo e investigadores eram cegos para os braços de tratamento, minimizando possíveis desequilíbrios em desvios de intervenções. A mensuração dos desfechos foi realizada de forma padronizada e cega em relação à alocação dos pacientes. A proporção de perdas foi baixa, com exceção do desfecho de QVRS na semana 18 que teve uma taxa de preenchimento dos questionários reduzida. Ainda que a adesão entre os pacientes ativos no estudo tenha permanecido alta, a redução da taxa de preenchimento tenha sido esperada e pré-especificada e, ainda, os dados ausentes tenham sido considerados nos métodos estatísticos, de forma conservadora, o risco de viés por dados incompletos foi classificado com algumas preocupações. Todos os desfechos analisados no estudo foram pré-especificados, reduzindo a possibilidade de viés de relato seletivo.

Figura 23. Avaliação do risco de viés do estudo KEYNOTE-590 por meio da ferramenta RoB2

Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Pembrolizumabe + QT	Placebo + QT	SG	+	+	+	+	+	+	Low risk
Pembrolizumabe + QT	Placebo + QT	SLP	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Pembrolizumabe + QT	Placebo + QT	EA ≥ 3	+	+	+	+	+	+	High risk
Pembrolizumabe + QT	Placebo + QT	QVRS	+	+	!	+	+	!	

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

Fonte: *RoB2 Development Group, 2019.*(44)

QT: quimioterapia; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: eventos adversos; 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. Shi et al.	2024	(64)	Revisão que inclui estudo de fase 2
2. Wang et al.	2024	(65)	Comparador outros inibidores de checkpoint imunológico (apenas KEYNOTE-590 com pembrolizumabe + QT)
3. Tian et al.	2024	(66)	População não PPC ≥ 10
4. Gao et al.	2023	(67)	Revisão que inclui estudo de fase 2
5. Ma et al.	2023	(68)	Comparador outros inibidores de checkpoint imunológico (apenas KEYNOTE-590 com pembrolizumabe + QT)
6. Ma et al.	2022	(69)	Intervenção inclui pembrolizumabe isolado
7. Gu et al.	2022	(70)	População inclui câncer gástrico e de junção gastroesofágica
8. Da Silva et al.	2021	(71)	População inclui câncer gástrico e de junção gastroesofágica
9. Lu et al.	2021	(72)	Intervenção inclui pembrolizumabe isolado
10. Li et al.	2022	(73)	Comparador outros inibidores de checkpoint imunológico (apenas KEYNOTE-590 com pembrolizumabe + QT)
11. Nian et al.	2024	(74)	Revisão que inclui estudo de fase 2
12. Wu et al.	2023	(75)	Intervenções agregadas

ANEXO 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

No of studies	Certainty assessment						Effect	Certainty
	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Relative (95% CI)	
Sobrevida Global								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	HR 0.57 (0.43 to 0.75) [Sobrevida Global]	⊕⊕⊕⊕ High
Sobrevida livre de progressão								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	HR 0.51 (0.41 to 0.65) [Sobrevida livre de progressão]	⊕⊕⊕⊕ High
EA grau ≥3								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^a	not serious	none	<ul style="list-style-type: none"> · Totais: 318 (86%) vs 308 (83%) · Relacionados ao tratamento: 266 (72%) vs 250 (68%) · Imuno-mediados e reações de infusão: 26 (7%) vs 8 (2%) · Grau 5 (óbito) relacionado ao tratamento: 9 (2%) vs 5 (1%) 	⊕⊕⊕⊕ High ^a
Qualidade de vida relacionada à saúde								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	<ul style="list-style-type: none"> · EORTC QLQ-C30 GHS (média/DP) · Diferença na mudança do baseline até semana 18 (LSM): -1,77 (IC95% -6,71 a 3,17); p=0,4810 · TTD: HR 1,04 (IC95% 0,72-1,50); p=0,8563 	⊕⊕⊕○ Moderate ^b

a. Apesar dos eventos adversos terem sido reportados na população total, foram considerados representativos do subgrupo de pacientes com PPC ≥10.

b. IC95% da estimativa abrange efeito tanto favorável quanto desfavorável.

