



Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

Medicamento

Pembrolizumabe para o tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ

Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna -NATS-IMS/UERJ

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - NATS-ISC/UFF

Marcus Paulo da Silva Rodrigues - NATS-IMS/UERJ

Tácio Lima - NATS-ISC/UFF

Tayna Felicissimo Gomes de Souza Bandeira – NATS-ISC/UFF

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes - NATS-IMS/UERJ

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/ SCTIE /MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/ SCTIE /MS

Propriedade intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/ SCTIE /MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/ SCTIE /MS

Perspectiva do Paciente

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

Teresa Raquel Tavares Serejo - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE /MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério

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

da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

Relatório preliminar

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

TABELAS

| | |
|--|-----|
| TABELA 1 PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO | 40 |
| TABELA 2 EVENTOS ADVERSOS POR TODAS AS CAUSAS..... | 47 |
| TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO DE TRATAMENTOS SUBSEQUENTES..... | 48 |
| TABELA 4 UTILIDADE USADAS NO CENÁRIO BASE | 49 |
| TABELA 5 CUSTO UNITÁRIO DE AQUISIÇÃO DOS MEDICAMENTOS..... | 49 |
| TABELA 6 FREQUÊNCIA DE MONITORAMENTO DA DOENÇA..... | 50 |
| TABELA 7 CUSTOS RECORRENTES DE MANEJO DA DOENÇA..... | 52 |
| TABELA 8 CUSTO POR EVENTO ADVERSO..... | 52 |
| TABELA 9 CUSTO DE FIM DE VIDA | 53 |
| TABELA 10. RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL PARA AS ESTRATÉGIAS EM COMPARAÇÃO..... | 53 |
| TABELA 11 PROJEÇÃO DE PACIENTES COM CCU PERSISTENTE, RECORRENTE OU METASTÁTICO | 58 |
| TABELA 12. PROJEÇÃO DE <i>MARKET SHARE</i> INCORPORAÇÃO ACELERADA..... | 58 |
| TABELA 13. PROJEÇÃO DE <i>MARKET SHARE</i> INCORPORAÇÃO LENTA | 58 |
| TABELA 14 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ADOÇÃO RÁPIDA COM FATOR DE CORREÇÃO DOS CUSTOS | 58 |
| TABELA 15 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ADOÇÃO RÁPIDA SEM FATOR DE CORREÇÃO DOS CUSTOS..... | 59 |
| TABELA 16 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ADOÇÃO LENTA COM FATOR DE CORREÇÃO DOS CUSTOS..... | 60 |
| TABELA 17 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ADOÇÃO LENTA SEM FATOR DE CORREÇÃO DOS CUSTOS | 61 |
| TABELA 18 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE VALORES MÁXIMO E MÍNIMO..... | 61 |
| TABELA 19 CUSTO DE AQUISIÇÃO DO MEDICAMENTO | 62 |
| TABELA 20 RCEI PONDERADA PARA O FATOR DE CORREÇÃO 2,8 | 89 |
| TABELA 21 RCEI PONDERADA SEM O FATOR DE CORREÇÃO 2,8 | 89 |
| TABELA 22 RCEI PONDERADA PARA O FATOR DE CORREÇÃO 2,8 ADOÇÃO LENTA..... | 90 |
| TABELA 23 RCEI PONDERADA SEM O FATOR DE CORREÇÃO 2,8, ADOÇÃO LENTA..... | 90 |
| TABELA 24 AJUSTE DE PREÇO PARA A RCEI PONDERADO COM O FATOR DE CORREÇÃO..... | 91 |
| TABELA 25 AJUSTE DE PREÇO PARA A RCEI PONDERADO COM O FATOR DE CORREÇÃO..... | 91 |
| TABELA 27 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO PARA ADOÇÃO RÁPIDA..... | 92 |
| TABELA 28 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO PARA ADOÇÃO RÁPIDA..... | 92 |
| TABELA 28 PORCENTAGEM DOS PACIENTES QUE INTERNAM NAS 5 INDICAÇÕES..... | 95 |
| TABELA 29. IDADE MÉDIA INICIAL DOS PACIENTES NOS ESTUDOS. | 102 |
| TABELA 30 HORIZONTE TEMPORAL DAS CURVAS EXTRAPOLADAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS | 102 |
| TABELA 31 RESULTADOS DE CUSTO E EFETIVIDADE DAS ALTERNATIVAS NÃO DOMINADAS. | 106 |
| TABELA 32 PREÇOS DAS AMPOLAS PARA O TRATAMENTO SER CUSTO-EFETIVO NAS DIFERENTES ESTRATÉGIAS ESTUDADAS..... | 109 |

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

QUADROS

| | |
|--|-----|
| QUADRO 1. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO CONFORME A <i>AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER</i> (TNM - TUMOR, LYMPH NODES (LINFONODOS) E METÁSTASE) E <i>INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS</i> (FIGO)..... | 8 |
| QUADRO 2. EVOLUÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO AVANÇADO NO BRASIL..... | 11 |
| QUADRO 3. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA. | 14 |
| QUADRO 4. PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA..... | 16 |
| QUADRO 5. PERGUNTA PICOS FEITA PELO DEMANDANTE..... | 17 |
| QUADRO 6. PERGUNTA PICOS REVISADA. | 17 |
| QUADRO 7. ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E RAZÕES PARA EXCLUSÃO..... | 22 |
| QUADRO 8. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ANALISADOS PELO DEMANDANTE E INCLUÍDOS NESTE PARECER. | 23 |
| QUADRO 9. RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS E REPORTADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... | 28 |
| QUADRO 10. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS POR MEIO DA FERRAMENTA GRADE..... | 34 |
| QUADRO 11. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE..... | 38 |
| QUADRO 12. SÍNTESE - INCORPORAÇÃO DO PEMBROLIZUMABE..... | 66 |
| QUADRO 13. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO (CERVICAL) PERSISTENTE, RECORRENTE OU METASTÁTICO.. | 67 |
| QUADRO 14 INDICAÇÕES DO PEMBROLIZUMABE E SUAS ESPECIALIDADES..... | 94 |
| QUADRO 15 RECURSOS UTILIZADOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO..... | 95 |
| QUADRO 16 VALORES E PROCEDIMENTOS DAS QUIMIOTERAPIAS REALIZADAS NAS 5 INDICAÇÕES..... | 96 |
| QUADRO 17. CUSTEIO DOS RECURSOS UTILIZADOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO..... | 96 |
| QUADRO 18 PREÇO DA AMPOLA DE 100MG DO PEMBROLIZUMABE EXTRAÍDO DO BPS. | 96 |
| QUADRO 19 PARÂMETROS DAS DISTRIBUIÇÕES DAS CURVAS DE EFETIVIDADES. | 101 |
| QUADRO 20 ALTERNATIVAS COMPARADAS NO MODELO..... | 104 |
| QUADRO 21 PREVALÊNCIAS UTILIZADAS NAS ANÁLISES DO DEMANDANTE E INSERIDAS NO PRESENTE ESTUDO. | 105 |
| QUADRO 22 VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA..... | 105 |
| QUADRO 23. PATENTES VIGENTES PARA A TECNOLOGIA PEMBROLIZUMABE DEPOSITADAS NO INPI..... | 117 |

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

FIGURAS

| | |
|---|-----|
| FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELO DEMANDANTE..... | 19 |
| FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS..... | 20 |
| FIGURA 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS UTILIZANDO A FERRAMENTA ROB-2..... | 32 |
| FIGURA 4 MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE..... | 40 |
| FIGURA 5 RISCO CUMULATIVO PARA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTO..... | 41 |
| FIGURA 6 EXTRAPOLAÇÃO DAS SLP APÓS O CORTE EM 37 SEMANAS..... | 42 |
| FIGURA 7 RISCO CUMULATIVO AO LONGO DO TEMPO PARA TAP..... | 42 |
| FIGURA 8 EXTRAPOLAÇÃO DAS FPS APÓS O CORTE EM 37 SEMANAS PARA TAP: PEMBROLIZUMABE..... | 43 |
| FIGURA 9 EXTRAPOLAÇÃO DAS FPS APÓS O CORTE EM 37 SEMANAS PARA TAP: TRATAMENTO PADRÃO..... | 44 |
| FIGURA 10 RISCO CUMULATIVO AO LONGO DO TEMPO..... | 45 |
| FIGURA 11. EXTRAPOLAÇÃO DAS FPS PEMBROLIZUMABE..... | 46 |
| FIGURA 12. EXTRAPOLAÇÃO DAS FPS TRATAMENTO PADRÃO..... | 46 |
| FIGURA 13 NÚMERO DE DOSES RECEBIDAS NO ESTUDO KN-826..... | 47 |
| FIGURA 14 ESQUEMA DA ÁRVORE DE UMA ALTERNATIVA DA ÁRVORE DE DECISÃO..... | 103 |

GRÁFICO

| | |
|---|-----|
| GRÁFICO 1 DIAGRAMA DE TORNADO ANÁLISE SEM CORREÇÃO..... | 54 |
| GRÁFICO 2 DIAGRAMA DE TORNADO ANÁLISE COM CORREÇÃO..... | 54 |
| GRÁFICO 3 RESULTADO INDIVIDUAL DA DISPERSÃO SEM CORREÇÃO..... | 55 |
| GRÁFICO 4 RESULTADO INDIVIDUAL DA DISPERSÃO COM CORREÇÃO..... | 56 |
| GRÁFICO 5 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CPNPC..... | 97 |
| GRÁFICO 6. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CPNPC..... | 98 |
| GRÁFICO 7 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO..... | 98 |
| GRÁFICO 8 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO..... | 99 |
| GRÁFICO 9 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO..... | 99 |
| GRÁFICO 10 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO..... | 100 |
| GRÁFICO 11 CUSTO-EFETIVIDADE COM TODAS AS ALTERNATIVAS COMPARADAS..... | 107 |
| GRÁFICO 12 CUSTO-EFETIVIDADE VARIAÇÃO NA FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA..... | 108 |
| GRÁFICO 13 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA SÓ MAMA E MAMA + PULMÃO..... | 110 |
| GRÁFICO 14 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA AC E ESTRATÉGIA ACE..... | 111 |
| GRÁFICO 15 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA ACBE E ESTRATÉGIA ACE..... | 111 |
| GRÁFICO 16 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA SÓ QUIMIOTERAPIA VS. ESTRATÉGIA D..... | 112 |
| GRÁFICO 17 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA CD VS. ESTRATÉGIA D..... | 113 |
| GRÁFICO 18 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA CDE VS. ESTRATÉGIA CD..... | 114 |

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

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 1 |
| 2 | CONFLITOS DE INTERESSE | 1 |
| 3 | RESUMO EXECUTIVO | 2 |
| 4 | INTRODUÇÃO | 5 |
| 4.1 | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA | 5 |
| 4.2 | DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA | 6 |
| 4.3 | TRATAMENTO RECOMENDADO | 9 |
| 5 | FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA | 12 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS GERAIS | 12 |
| 5.2 | PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO | 16 |
| 6 | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 17 |
| 6.1 | EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE | 17 |
| 6.1.1 | <i>Estratégia de busca e seleção dos estudos</i> | 18 |
| 6.1.2 | <i>Avaliação de risco de viés</i> | 20 |
| 6.1.3 | <i>Avaliação da certeza da evidência</i> | 21 |
| 6.1.4 | <i>Síntese da evidência</i> | 21 |
| 6.2 | CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 21 |
| 6.3 | EVIDÊNCIA CLÍNICA | 25 |
| 6.3.1 | <i>Efeitos desejáveis da tecnologia</i> | 25 |
| 6.3.1.1 | Sobrevida global | 25 |
| 6.3.1.2 | Sobrevida livre de progressão | 25 |
| 6.3.1.3 | Taxa de resposta objetiva | 26 |
| 6.3.1.4 | Duração da resposta | 26 |
| 6.3.1.5 | Resposta completa | 26 |
| 6.3.1.6 | Qualidade de vida | 27 |
| 6.3.2 | <i>Efeitos indesejáveis da tecnologia</i> | 27 |
| 6.3.2.1 | Eventos adversos | 27 |
| 6.3.3 | <i>Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis</i> | 30 |
| 6.3.4 | <i>Avaliação do risco de viés (ROB-2)</i> | 30 |
| 6.4 | CERTEZA GERAL DAS EVIDÊNCIAS (GRADE) | 33 |
| 7 | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS | 38 |
| 7.1 | AValiação ECONômICA | 38 |
| 7.1.1 | <i>População</i> | 39 |
| 7.1.2 | <i>Perspectiva</i> | 39 |

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

| | | |
|-----------|--|------------|
| 7.1.3 | <i>Horizonte temporal</i> | 39 |
| 7.1.4 | <i>Intervenção e comparador</i> | 39 |
| 7.1.5 | <i>Metodologia e Pressuposto</i> | 39 |
| 7.1.6 | <i>Parâmetros Utilidade e custo</i> | 48 |
| 7.1.6.1 | Utilidade..... | 48 |
| 7.1.6.2 | Custos..... | 49 |
| 7.1.7 | <i>Resultados</i> | 53 |
| 7.1.8 | <i>Análise de sensibilidade</i> | 54 |
| 7.1.8.1 | Análise de sensibilidade determinística..... | 54 |
| 7.1.8.2 | Análise de sensibilidade probabilística..... | 55 |
| 7.1.9 | <i>Limitações do modelo de custo efetividade</i> | 56 |
| 7.2 | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 57 |
| 7.2.1 | <i>Análise de sensibilidade</i> | 61 |
| 7.2.2 | <i>Limitações da análise de impacto orçamentário</i> | 61 |
| 7.2.3 | <i>Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha</i> | 62 |
| 7.3 | ANÁLISE PONDERADA MULTI-INDICAÇÃO | 63 |
| 7.3.1 | <i>Modelo Demandante</i> | 63 |
| 7.3.2 | <i>Modelo NATS</i> | 63 |
| 8 | RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 64 |
| 9 | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 66 |
| 10 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 69 |
| 11 | PERSPECTIVA DO PACIENTE | 70 |
| 12 | DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL | 72 |
| 13 | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 74 |
| 14 | REFERÊNCIAS | 75 |
| | ANEXO 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELOS PARECERISTAS | 82 |
| | ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO DEMANDANTE | 88 |
| | ANEXO 3 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO NATS | 94 |
| | ANEXO 4 –PATENTES VIGENTES | 117 |

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

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação pembrolizumabe no tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

A demanda foi submetida pela Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. A análise crítica foi elaborada pelo NATS do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em colaboração com o NATS-ISC/UFRJ.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Relatório preliminar

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pembrolizumabe

Indicação: Tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 .

Demandante: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda (MSD).

Introdução: O câncer do colo do útero (CCU) permanece importante problema de saúde pública, sendo o quarto câncer mais incidente em mulheres globalmente e no Brasil, com forte associação à infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) em mais de 99% dos casos. No Brasil, aproximadamente 82% dos diagnósticos ocorrem em estágios FIGO II a IV, com estimativa de 17.010 casos novos anuais (2023-2025) e sobrevida global em cinco anos de aproximadamente 15-17% na doença metastática. O diagnóstico baseia-se em confirmação histopatológica seguida de estadiamento FIGO/TNM, com testagem de PD-L1 (CPS) obrigatória para indicação de imunoterapia em doença persistente, recorrente ou metastática. Aproximadamente 89% das pacientes apresentam CPS ≥ 1 , porém o teste não se encontra disponível de forma padronizada no SUS, constituindo lacuna crítica para implementação. O tratamento historicamente limitava-se a quimioterapia à base de platina associada a paclitaxel, com ou sem bevacizumabe (não incorporado no SUS, Portaria nº 6/2017), resultando em sobrevida global mediana de aproximadamente 16 meses. Não há Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) que contemple tratamento sistêmico para doença avançada.

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

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura nas bases Medline via PubMed, Lilacs, Cochrane Library, Embase e Google Acadêmico, com buscas atualizadas até 27 de novembro de 2025. Foram incluídas publicações referentes ao ensaio clínico randomizado de fase III KEYNOTE-826, que avaliou eficácia e segurança do Pembrolizumabe associado à quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe, em comparação à quimioterapia isolada, em pacientes adultas com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, com expressão de PD-L1. Os resultados clínicos demonstraram benefício consistente da intervenção em desfechos de eficácia clinicamente relevantes, com redução significativa do risco de morte e de progressão da doença, refletida em ganhos de sobrevida global (HR ~ 0,58–0,64) e sobrevida livre de progressão (HR ~ 0,52–0,62), independentemente do nível de expressão de PD-L1, além de melhora na taxa de resposta objetiva, maior proporção de respostas completas e prolongamento da duração da resposta ao longo do seguimento. Em relação à qualidade de vida, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas variações médias dos escores globais ou de função física entre os grupos, embora tenha sido identificado benefício no tempo até deterioração verdadeira do estado geral de saúde em pacientes com PD-L1 ≥ 1 . Quanto à segurança, verificou-se incidência semelhante de eventos adversos de qualquer grau entre os grupos, porém foi observada uma maior frequência de eventos adversos grau 3–5, eventos adversos graves e eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe, achado consistente com seu mecanismo de ação. A avaliação do risco de viés pela ferramenta ROB-2 indicou baixo risco para a maioria dos domínios e desfechos avaliados, com algumas preocupações apenas para qualidade de vida em razão de dados faltantes ao longo do seguimento. A avaliação da certeza da evidência foi alta para sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, resposta completa e eventos imunomediados; moderada para duração da resposta, eventos adversos e eventos adversos graves; e baixa para qualidade de vida, devido a limitações metodológicas e imprecisão nas estimativas.

Avaliação econômica A avaliação de custo-utilidade, a partir de um modelo de Markov, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e um horizonte temporal de toda a vida, calculou um ganho de 1,85 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) para o pembrolizumabe mais quimioterapia (3,587 QALYs) em comparação com a quimioterapia isolada (1,732 QALYs). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) variou dependendo da inclusão do fator de correção para custos não federais: R\$ 163.410/QALY (Com fator de correção); e R\$ 152.489/QALY (Sem fator de correção). Independentemente do

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

uso ou não do fator, o resultado pode ser considerado não custo efetivo para um limiar de R\$ 120.000,00/QALY. A análise agregada proposta pelo demandante em todos os cenários avaliados a RCEI ficou acima do limiar de 120.000,00 R\$/QALY. Para que se atingisse o limiar, o preço do pembrolizumabe deveria ser reduzido entre 18% e 24% em relação ao preço de lista de R\$ 7.560,00 por frasco. A análise de custo-efetividade utilizando uma metodologia multi-indicação proposta pelo NATS, teve como resultado 4 alternativas não dominadas, onde apenas o câncer de mama mostrou-se a opção abaixo do limiar de custo-efetividade (105.000/anos de vida salvos) no preço proposto pelo demandante. Foram explorados preços em que a tecnologia poderia ser custo efetiva para o restante das alternativas somadas e encontrou-se valores na faixa entre R\$2.134,51 a R\$3.192 para a ampola de 100mg de Pembrolizumabe.

Análise de impacto orçamentário: O Impacto Orçamentário (IO) acumulado ao longo de cinco anos no SUS é dependente da velocidade de adoção e dos custos considerados. Para um cenário em que se teria um *market share* de 90% em cinco anos, o IO seria aproximadamente 988 milhões de reais e de 615 milhões para 50%, sem considerar o fator de correção. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03 bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida.

Recomendações internacionais: A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de Portugal aprovou por unanimidade em março de 2025, enquanto a Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicou parecer favorável em outubro de 2024 sem autorização de financiamento. O Scottish Medicines Consortium (SMC) emitiu recomendação favorável em janeiro/2023 e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) em dezembro/2023, ambos do Reino Unido. O Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) e o Comitê Consultivo de Farmacologia e Terapêutica da Nova Zelândia (PHARMAC, maio/2024) também recomendaram favoravelmente, todos condicionados a acordos comerciais confidenciais, desconto de preço, regra de interrupção após 2 anos ou 35 ciclos, com PHARMAC restringindo ao uso sem bevacizumabe. A Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) do Japão (2016) enfatizou monitoramento rigoroso de eventos adversos imunomediados, sem registro de incorporação no sistema público. Todas as agências convergem no reconhecimento do benefício clínico significativo em Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG) demonstrado no estudo KEYNOTE-826, condicionando as recomendações à viabilidade econômica através de compartilhamento de risco, padronização de testes PD-L1 e protocolos de farmacovigilância.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias potenciais para tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático. São elas: atezolizumabe, socazolimabe e zimberelimabe, inibidores do ligante 1 da morte celular programada (anti-PD-L1); cadonilimabe, inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico e anti-PD-L1. Nenhuma das tecnologias possui registro no FDA, EMA e Anvisa. Entretanto, cadonilimabe socazolimabe e zimberelimabe estão registrados na China para câncer de colo do útero.

Patentes vigentes: Foram identificados 22 documentos patentários, com destaque para: PI0812913 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028); BR122017025062 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028).

Considerações finais: As evidências disponíveis indicam que o uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe, no tratamento de pacientes adultas com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático com expressão de PD-L1, apresenta resultados clínicos mais favoráveis quando comparado à quimioterapia isolada. Esses benefícios são particularmente evidentes na sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, resposta completa e duração da resposta, mantendo-se ao longo do seguimento e de forma consistente entre os diferentes níveis de expressão de PD-L1. No que se refere à qualidade de vida, os dados sugerem manutenção de escores globais e de função física semelhantes entre os grupos, com evidência de benefício no tempo até deterioração verdadeira do estado geral de saúde em pacientes com PD-L1 ≥ 1 . O perfil de segurança foi caracterizado por maior incidência de eventos adversos grau 3–5, eventos adversos graves e eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe, embora a incidência de eventos adversos de qualquer grau tenha sido semelhante entre os grupos. Os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés para a maioria dos desfechos avaliados, e a certeza da evidência variou de baixa a alta conforme o desfecho, sendo elevada para os principais desfechos de eficácia. A avaliação econômica mostrou que o uso do pembrolizumabe não é custo efetivo e que o gasto estimado pelo impacto orçamentário seria em torno de um bilhão de reais.

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

Perspectiva do paciente: Chamada Pública nº 3/2026 esteve aberta durante o período de 05/01/2026 a 14/01/2026 e recebeu quatro inscrições. A participante relatou diagnóstico de câncer de colo do útero aos 43 anos, iniciado durante tentativa de FIV em 2024. O diagnóstico foi dificultado por exames inconclusivos e sintomas inicialmente atribuídos à endometriose. Após agravamento do quadro, incluindo hemorragia e abscesso uterino, a doença foi confirmada em fevereiro de 2024, já em estágio avançado. Inicialmente tratada com quimioterapia e radioterapia, apresentou resposta insuficiente e persistência tumoral. Diante da complexidade, iniciou novo tratamento com quimioterapia associada à imunoterapia (pembrolizumabe), após confirmação de elegibilidade por PD-L1. O tratamento resultou em redução do tumor, mas houve efeitos adversos importantes, como plaquetopenia e necessidade de suspensão da quimioterapia. Seguiu apenas com pembrolizumabe, desenvolvendo hipotireoidismo como efeito adverso, posteriormente controlado com tratamento específico. Em setembro de 2025, exames indicaram remissão completa da doença, permitindo o retorno às atividades profissionais. Atualmente, mantém imunoterapia a cada 21 dias, com previsão até outubro de 2026, e destaca a importância de ampliar o acesso a essa tecnologia

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O demandante fez a submissão para quatro indicações: câncer de mama, esôfago, colo do útero e pulmão, por este motivo aplicou na avaliação econômica a abordagem de multi-indicação. Em função da complexidade da temática e inovação metodológica, a pedido do DGITS, foi conduzida uma análise adicional alternativa. Após a apresentação de ambas, o Comitê de medicamentos discutiu o tema individualmente, ponderando os resultados apresentados da AVE e AIO com os diferentes métodos. Não foram apresentados questionamentos adicionais, uma vez que os tamanhos de efeito observados para as quatro indicações se mostraram consistentes, tendo sido reconhecido o benefício clínico do pembrolizumabe. As análises em abordagem multi-indicação, incluindo proposta do demandante e avaliação adicional do DGITS, evidenciaram resultados acima dos limiares de custo-efetividade, com necessidade de redução de preço, destacando-se que apenas a indicação para câncer de mama se mostrou custo-efetiva de forma isolada. Ressaltou-se, por fim, a importância da imunoterapia, condicionada à sustentabilidade do sistema de saúde.

Recomendação preliminar: Na 150ª Reunião Ordinária realizada em 09 de abril 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela abertura de consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento do câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 , devido às incertezas quanto à eficiência econômica, ao impacto orçamentário e à expectativa de nova proposta de preço.

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

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer do colo do útero (CCU) constitui neoplasia maligna de elevada relevância clínica e sanitária, configurando importante problema de saúde pública global, especialmente em países de baixa e média renda (1,2). A doença caracteriza-se por heterogeneidade histológica, curso clínico agressivo nos estágios avançados e prognóstico desfavorável nas apresentações persistentes, recorrentes ou metastáticas (3–5). Do ponto de vista histopatológico, predominam o carcinoma de células escamosas, responsável por aproximadamente 70–80% dos casos, e o adenocarcinoma, que representa cerca de 20–25% dos tumores (2,6). Evidências sugerem que o adenocarcinoma pode associar-se a pior prognóstico em estágios avançados quando comparado ao subtipo escamoso (2,7). Histologias menos frequentes, como carcinomas adenoescamosos, neuroendócrinos e tumores indiferenciados, embora raras, tendem a apresentar comportamento clínico mais agressivo e menor sobrevida (2,7).

A história natural da doença relaciona-se fortemente com a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV), presente em mais de 99% dos tumores cervicais invasivos, especialmente os subtipos oncogênicos HPV 16 e 18 (3,5). Apesar da disponibilidade de estratégias eficazes de prevenção primária e secundária, proporção expressiva das pacientes ainda recebe diagnóstico em estágios localmente avançados ou já metastáticos, sobretudo em contextos marcados por desigualdades no acesso ao rastreamento organizado e ao tratamento oportuno (1,2,5). A elevada mortalidade associa-se fortemente a fatores socioeconômicos e estruturais, configurando marcador das desigualdades em saúde, e decorre principalmente de falhas nos programas de rastreamento, baixa cobertura de citologia uterina e limitações na oferta de diagnóstico e tratamento oportuno (1,3,8,9).

Do ponto de vista clínico, a doença persistente define-se como aquela refratária ao tratamento inicial; a recorrência manifesta-se após período de resposta completa ou parcial; e a doença metastática caracteriza-se pela disseminação tumoral além da pelve (1,5,7). Essas apresentações compartilham curso clínico marcado por elevada carga sintomática, incluindo dor pélvica, sangramento vaginal, fadiga, perda ponderal e comprometimento funcional progressivo, com impacto substancial sobre a qualidade de vida (3). A sobrevida global em cinco anos para a doença metastática permanece extremamente limitada, situando-se em torno de 15–17%, mesmo com o emprego das terapias sistêmicas atualmente disponíveis (10–13).

No contexto da doença avançada, a expressão tumoral de PD-L1, avaliada mediante o escore combinado positivo (*Combined Positive Score* – CPS) por imunohistoquímica, emergiu como biomarcador clinicamente relevante. Estima-se que aproximadamente 89% das pacientes com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático apresentem expressão de PD-L1 com CPS ≥ 1 , fundamentando a utilização de terapias imunomoduladoras direcionadas ao eixo PD-1/PD-L1 (10,14). Dessa forma, o câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático em pacientes

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

com tumores PD-L1 positivos configura condição de alto risco, prognóstico reservado e elevada necessidade terapêutica não atendida. O reconhecimento dessa população mostra-se fundamental para adequada estratificação de risco, definição de estratégias terapêuticas baseadas em evidências e fundamentação das análises de valor clínico e econômico no âmbito do SUS (2,3,12).

Dados atuais da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) apontam para 641.000 novos casos estimados em mulheres entre 0-74 anos no mundo e 315.000 óbitos no ano de 2025 (15). A maioria dos casos (85%) é diagnosticada em países de baixa e média renda, onde os programas de rastreamento são insuficientes e mal estruturados, sendo responsáveis por quase nove em cada dez óbitos por câncer do colo do útero (15,16). Mesmo em regiões com sistemas de saúde mais estruturados, como a Europa, a doença ainda apresenta impacto expressivo. A sobrevida global em cinco anos situa-se em torno de 62%, com variações importantes entre países, piores desfechos em mulheres de maior idade e forte associação com o estadiamento ao diagnóstico (2,5).

No Brasil, o número estimado de casos novos para cada ano do triênio 2023-2025 é de 17.010, correspondendo ao risco de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (16,17). Em 2019, observaram-se 10 mortes por câncer cervical a cada 100.000 mulheres no Brasil, em comparação com 4,8 mortes por 100.000 mulheres nos Estados Unidos (16,17). Aproximadamente 81,8% das mulheres recebem diagnóstico em estágios FIGO II a IV, incluindo doença localmente avançada, persistente, recorrente ou metastática (5). Adicionalmente, cerca de 30% das pacientes tratadas em estágios iniciais evoluem com recidiva, sendo que até 75% dessas recorrências manifestam-se nos primeiros três anos após o diagnóstico, predominantemente em sítios pélvicos e linfonodais para-aórticos (3,12). Esse perfil epidemiológico evidencia a elevada carga de doença avançada no contexto brasileiro e reforça a relevância de estratégias terapêuticas eficazes para essa população.

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), o diagnóstico do câncer do colo do útero constitui processo articulado em rede, iniciando-se na Atenção Primária à Saúde (APS) mediante rastreamento e identificação de sinais de alarme, consolidando-se no nível especializado com confirmação histopatológica. O diagnóstico inicial das alterações precursoras e das lesões invasivas baseia-se nas recomendações das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero, que orienta o uso da citologia oncótica como principal método de rastreamento, com avaliação colposcópica e biópsia dirigida para investigação de achados anormais. Esse documento estabelece fluxos assistenciais e rotinas de manejo de lesões precursoras na Rede de Atenção à Saúde (RAS), mas não contempla recomendações terapêuticas específicas para a doença invasiva avançada (5). As Diretrizes Brasileiras de Rastreamento estabelecem que mulheres sintomáticas, particularmente aquelas com sangramento vaginal anormal ou pós-coito, devem ser prontamente avaliadas para exclusão de doença avançada e encaminhadas ao serviço especializado, independentemente do intervalo desde o último exame de rastreamento (5). Contudo, a Diretriz brasileira vigente aborda exclusivamente rastreamento e

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

manejo de lesões precursoras, não contemplando recomendações terapêuticas específicas para doença invasiva avançada, o que resulta em conduta assistencial heterogênea entre instituições (5).

As diretrizes internacionais da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e a diretriz nacional da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) descrevem fluxo clínico bem estabelecido: suspeita clínica ou rastreio alterado, seguido de colposcopia com biópsia dirigida ou conização em situações específicas para confirmação de doença invasiva, a partir da qual se definem extensão tumoral e conduta terapêutica (2,5). A confirmação histológica deve fornecer informações essenciais para tomada de decisão clínica, incluindo tipo histológico, grau tumoral, profundidade de invasão e fatores prognósticos como invasão linfovascular (LVSI), além de subsidiar a avaliação de biomarcadores necessários ao planejamento terapêutico (2,5).

Na doença persistente, recorrente ou metastática, a confirmação diagnóstica deve ser acompanhada de avaliação da extensão da doença e de critérios padronizados de mensuração tumoral para seguimento terapêutico. Diretrizes e avaliações internacionais caracterizam esses cenários como condições de alto ônus clínico e prognóstico desfavorável, nas quais os objetivos do tratamento são predominantemente paliativos, voltados ao alívio de sintomas, estabilização ou melhora da qualidade de vida e, quando possível, extensão da sobrevida (2,3,7,18). Ensaios clínicos contemporâneos em primeira linha adotaram critérios RECIST v1.1 para avaliação de resposta e progressão em terapias sistêmicas, incluindo imunoterapia, aspecto particularmente relevante para alinhamento metodológico em Avaliação de Tecnologias em Saúde e interpretação de desfechos clínicos (10,19–21).

Quanto ao estadiamento, o câncer do colo do útero segue a 8ª edição do sistema TNM do *American Joint Committee on Cancer* e da *Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC), integrando dados de imagem e patologia para definição do estágio clínico (22). Este sistema avalia três componentes: T (tumor primário – tamanho e extensão local), N (linfonodos regionais – presença e localização de metástases) e M (metástases à distância), correlacionando-se com a classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), conforme Quadro 1 (3,22). A estratificação prognóstica deve integrar variáveis clínicas e patológicas adicionais, como tamanho tumoral, profundidade de invasão, status linfonodal, invasão linfovascular (Lymphovascular Space Invasion – LVSI) e subtipo histológico, sendo o comprometimento linfonodal um dos fatores prognósticos mais relevantes (1–3,5,21). Para operacionalizar o estadiamento em cenários localmente avançados e metastáticos, as diretrizes reconhecem a necessidade de complementação por métodos de imagem, incluindo Tomografia por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada (PET-CT) para melhor definição da extensão da doença em contextos selecionados (2,3).

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

Quadro 1 . Estadiamento do câncer do colo de útero conforme a *American Joint Committee on Cancer* (TNM - Tumor, Lymph nodes (Linfonodos) e Metástase) e *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO)

| Estágio FIGO | T | N | M |
|--------------|------|-----------------|----|
| I | T1 | N0 | M0 |
| IA | T1a | N0 | M0 |
| IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| IA2 | T1a2 | N0 | M0 |
| IB | T1b | N0 | M0 |
| IB1 | T1b1 | N0 | M0 |
| IB2 | T1b2 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| IIA | T2a | N0 | M0 |
| IIA1 | T2a1 | N0 | M0 |
| IIA2 | T2a2 | N0 | M0 |
| IIB | T2b | N0 | M0 |
| III | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T3a | N0 | M0 |
| IIIB | T3b | N0 | M0 |
| IIIC | T1-3 | N0-1 | M0 |
| IIIC1 | T1-3 | N1 pélvico | M0 |
| IIIC2 | T1-3 | N1 para-aórtico | M0 |
| IVA | T4 | N0-1 | M0 |
| IVB | T1-3 | N0-1 | M1 |

Fonte: (3,22)

A diretriz da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), disponibilizada como atualização rápida centrada predominantemente em terapia sistêmica, reforça que suas recomendações aplicam-se a pacientes com câncer cervical persistente, recorrente ou metastático elegíveis para tratamento sistêmico de primeira linha em contextos classificados como "enhanced" ou "maximal", enquadramento particularmente relevante para padronização da população-alvo em processos de incorporação de tecnologias no âmbito da Avaliação de Tecnologias em Saúde (18).

Para pacientes com doença persistente, recorrente ou metastática, a mensuração de PD-L1 deve ser realizada por método reprodutível, validado e clinicamente aplicável. No estudo KEYNOTE-826, o escore combinado positivo (Combined Positive Score – CPS) foi definido como a razão entre o número de células com marcação para PD-L1 (incluindo células tumorais, linfócitos e macrófagos) e o total de células tumorais viáveis, multiplicado por 100, sendo considerado positivo o valor $CPS \geq 1$ (10,12,22). A determinação foi realizada de forma centralizada utilizando imunohistoquímica com o kit de diagnóstico PD-L1 22C3 pharmDx™ (10,22,23). Esse corpo de evidência indica que a maioria das pacientes incluídas apresentava PD-L1 $CPS \geq 1$ (aproximadamente 89% em cada braço), reforçando tratar-se de biomarcador amplamente aplicável nessa população, ainda que não universal (1,14,18,23).

A elegibilidade clínica para terapias imunomoduladoras integra: (i) confirmação histológica de câncer cervical invasivo; (ii) caracterização do cenário clínico (doença persistente, recorrente ou metastática) e estadiamento; (iii)

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

avaliação da extensão e mensurabilidade da doença com critérios padronizados como RECIST v1.1, quando aplicável; e (iv) testagem de PD-L1 (CPS) em amostra tumoral adequada, utilizando método alinhado ao corpo de evidências que fundamenta a indicação avaliada (3,12,18). A integração entre diagnóstico histológico, estadiamento preciso e avaliação molecular mostra-se fundamental para definir o prognóstico e orientar a elegibilidade para tratamentos sistêmicos modernos (1,2,8)

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento do CCU persistente, recorrente ou metastático apresenta caráter predominantemente paliativo, com objetivos centrados no prolongamento da sobrevida, controle da progressão da doença, alívio de sintomas e preservação da qualidade de vida. As diretrizes internacionais da ESMO e da ASCO reconhecem que, até recentemente, as opções terapêuticas disponíveis eram limitadas e baseadas principalmente em quimioterapia citotóxica, com ganhos modestos de sobrevida global (1,2).

No SUS, o tratamento de primeira linha da doença avançada historicamente baseia-se em esquemas de quimioterapia combinada à base de platina, associando cisplatina ou carboplatina a agentes como paclitaxel ou gemcitabina, conforme histologia tumoral e tolerabilidade (4,24). Posteriormente, estudos demonstraram que a adição de bevacizumabe — anticorpo monoclonal anti-VEGF — à quimioterapia baseada em platina resultou em melhora de sobrevida global em comparação à quimioterapia isolada, com incremento mediano de 3,2 meses, embora ainda associada a prognóstico reservado e maior incidência de eventos adversos significativos, incluindo hipertensão, eventos tromboembólicos e fístulas gastrointestinais (3). No Brasil, bevacizumabe não foi incorporado ao SUS para esta indicação, conforme Portaria nº 6, de 31 de janeiro de 2017, que determinou a não incorporação com base em análise de custo-efetividade desfavorável e impacto orçamentário substancial (4).

A introdução de inibidores de checkpoint imunológico representou mudança relevante nesse cenário terapêutico. O pembrolizumabe constitui anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao receptor de morte programada 1 (PD-1), cujo mecanismo de ação consiste no bloqueio da interação entre PD-1 e seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), restaurando a atividade antitumoral mediada por linfócitos T citotóxicos. Para doença persistente, recorrente ou metastática, o esquema recomendado consiste em 200 mg por infusão intravenosa a cada três semanas, com tratamento mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por período máximo de 35 ciclos (aproximadamente 24 meses), conforme protocolo do estudo KEYNOTE-826. Para doença localmente avançada, o esquema consiste em 200 mg a cada três semanas por 5 ciclos durante a quimiorradioterapia, seguido de 400 mg a cada 6 semanas por 15 ciclos adicionais como manutenção, totalizando também aproximadamente 24 meses de tratamento (10,14,19,20,25).

O ensaio clínico KEYNOTE-826 demonstrou que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia baseada em platina, com ou sem bevacizumabe, em primeira linha para doença persistente, recorrente ou metastática, resulta em ganhos

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

estatística e clinicamente significativos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão, particularmente em pacientes com tumores que expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 , sem comprometimento desproporcional de segurança (10,19,20). Para doença localmente avançada de alto risco (estádios FIGO IB2-IIB com linfonodos positivos ou estádios III-IVA), o ensaio KEYNOTE-A18 demonstrou que a adição de pembrolizumabe à quimiorradioterapia concomitante resulta em melhora significativa na sobrevida global (*hazard ratio* 0,67; $p=0,0040$) e sobrevida livre de progressão (*hazard ratio* 0,70; $p=0,0020$), com perfil de segurança manejável, estabelecendo esta estratégia como novo padrão de cuidado nesta população (26).

Com base nesse conjunto de evidências, a ASCO passou a recomendar, em ambientes classificados como "enhanced" ou "maximal", a oferta de pembrolizumabe associado à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, como tratamento sistêmico de primeira linha para doença persistente, recorrente ou metastática, destacando maior magnitude de benefício no subgrupo com expressão tumoral de PD-L1 CPS ≥ 1 (1). De forma convergente, as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2025 reconhecem o regime pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina e taxano, com ou sem bevacizumabe, como padrão terapêutico preferencial em primeira linha para pacientes com doença persistente, recorrente ou metastática e expressão tumoral de PD-L1 (CPS ≥ 1), desde que apresentem status funcional ECOG 0–1 (nível de evidência FORTE, força de recomendação FORTE). Para doença localmente avançada de alto risco (estádios FIGO III e IV), a SBOC 2025 recomenda pembrolizumabe associado à quimiorradioterapia como estratégia preferencial, independentemente da expressão de PD-L1 (3). O Quadro 2 sintetiza a evolução das recomendações terapêuticas no contexto brasileiro.

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

Quadro 2. Evolução das recomendações para tratamento do câncer do colo do útero avançado no Brasil

| Estágio | INCA (2000) | SBOC (2025) – Primeira Linha |
|--|---|--|
| IIB - IVA (Localmente avançado) | <ul style="list-style-type: none"> • Quimiorradioterapia concomitante • Cisplatina 40 mg/m² semanal durante RT externa • Braquiterapia (dose total no ponto A: 80-85 Gy) • Tratamento cirúrgico paliativo para IVA (derivações) • Exenteração pélvica para fístulas (conforme performance status) | <p>PREFERENCIAL (estádios III e IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT + Cisplatina 40 mg/m² semanal + braquiterapia + Pembrolizumabe 200 mg D1 q3w × 5 ciclos → 400 mg q6w × 15 ciclos <p>Alternativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT + Cisplatina + braquiterapia (sem imunoterapia) • QT indução: Carboplatina AUC 2 + Paclitaxel 80 mg/m² semanal × 6 semanas (estudo INTERLACE) • Extensão de campo RT para linfonodos para-aórticos quando indicado • Exenteração pélvica em casos selecionados |
| IVB (Metastático/Recorrente) | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentos considerados paliativos e controversos • QT, RT e cirurgia com indicação individualizada • RT anti-hemorrágica • Restrição: não usar QT se escórias elevadas | <p>PD-L1 CPS ≥ 1 (PREFERENCIAL - estudo KEYNOTE-826):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatina 50 mg/m² (ou Carboplatina AUC 5) + Paclitaxel 175 mg/m² D1 por 6 ciclos + Pembrolizumabe 200 mg D1 q3w por até 35 ciclos ± Bevacizumabe 15 mg/kg D1 q3w até progressão <p>PD-L1 CPS < 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatina 50 mg/m² (ou Carboplatina AUC 5) + Paclitaxel 175 mg/m² + Bevacizumabe 15 mg/kg D1 q3w (fortemente recomendado) <p>Outras opções 1ª linha:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatina + Vinorelbine • Cisplatina + Gemcitabina • Cisplatina + Topotecano • Topotecano + Paclitaxel + Bevacizumabe (alternativa quando contra-indicação a platina) |

Fonte: (3,24).

No Brasil, até dezembro de 2024, a imunoterapia com inibidores de PD-1/PD-L1 não se encontrava incorporada para uso rotineiro no SUS para esta indicação, o que reforça a importância de análises estruturadas de Avaliação de Tecnologias em Saúde para subsidiar decisões de incorporação. A SBOC ressalta que, na ausência de acesso à imunoterapia, a quimioterapia combinada à base de platina permanece alternativa disponível no SUS, embora associada a menores ganhos de sobrevida quando comparada aos esquemas com pembrolizumabe, evidenciando necessidade terapêutica não atendida no sistema público de saúde brasileiro (3).

A incorporação do pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático enfrenta desafios operacionais significativos no SUS. A principal barreira refere-se à

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

padronização e disponibilidade universal do teste de PD-L1 utilizando o escore CPS na rede pública, aspecto fundamental para adequada seleção de pacientes elegíveis ao tratamento com imunoterapia (10,12,14,20,26). No estudo KEYNOTE-826, a determinação de PD-L1 foi realizada de forma centralizada mediante imunohistoquímica com o kit validado PD-L1 IHQ 22C3 pharmDx™. Aproximadamente 89% das pacientes apresentaram CPS ≥ 1 , critério de elegibilidade para pembrolizumabe (10,26,27). Sem acesso universal ao teste de PD-L1, a incorporação da imunoterapia no SUS pode resultar em subutilização da tecnologia ou uso inadequado em pacientes não elegíveis, comprometendo tanto a equidade quanto a eficiência alocativa dos recursos públicos (10,12,14,20,26).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O pembrolizumabe constitui anticorpo monoclonal humanizado (IgG4/kappa) que bloqueia o receptor de morte programada 1 (PD-1) expresso na superfície de linfócitos T, impedindo sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2 e restaurando a resposta imune antitumoral. É produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e classificado como inibidor de checkpoint imunológico (28). Em condições fisiológicas, a ligação do PD-1 aos seus ligantes — PD-L1 e PD-L2, presentes em células apresentadoras de antígenos e em diversos tecidos — atua como freio imunológico, reduzindo a proliferação de linfócitos T, a secreção de citocinas e a atividade citotóxica. O câncer do colo do útero frequentemente explora esse mecanismo ao superexpressar PD-L1, promovendo anergia ou exaustão dos linfócitos T e evitando o reconhecimento imune (28). Ao ligar-se com alta afinidade ao PD-1, o pembrolizumabe interrompe a sinalização inibitória e restaura a atividade efetora dos linfócitos T. Essa reativação resulta em aumento da infiltração tumoral por células T CD8+, maior produção de interferon- γ e destruição de células neoplásicas que expressam antígenos tumorais (29–32). Diferentemente de terapias citotóxicas, cujo efeito é direto sobre células em proliferação, o efeito antitumoral do pembrolizumabe depende da presença prévia de uma resposta imune específica contra o tumor. Por essa razão, a expressão tumoral de PD-L1, medida pelo escore combinado positivo (CPS), funciona como biomarcador preditivo de eficácia clínica no contexto de doença metastática ou recorrente (29–32).

De acordo com a bula brasileira e documentos regulatórios da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o pembrolizumabe é indicado no câncer do colo do útero para (28,33):

(i) Em combinação com quimiorradioterapia (CRT): tratamento de pacientes com CCU em estágio FIGO 2014 III-IVA (doença localmente avançada);

(ii) Em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe: tratamento de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 com escore combinado positivo (CPS) ≥ 1 , conforme determinado por teste validado.

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

Quanto à posologia e forma de administração, o KEYTRUDA® é recomendado em dosagem de 200 mg IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitante com cisplatina 40 mg/m² IV semanalmente (5 ciclos, uma sexta infusão opcional pode ser administrada de acordo com a prática local) e radioterapia (*External Beam Radiation Therapy* - EBRT em português Radioterapia por Feixe Externo, seguida de braquiterapia - BT), seguida de KEYTRUDA® 400 mg IV a cada 6 semanas (15 ciclos) (28).

O dossiê do fabricante descreve a posologia da seguinte forma: pembrolizumabe, 200 mg a cada três semanas ou 400 mg a cada seis semanas em combinação com paclitaxel, 175 mg/m² de área de superfície corporal (ASC) mais cisplatina, 50 mg/m² ou carboplatina, 5 AUC (*Area Under the Curve* ou Área Sob a Curva) por mililitro por minuto a cada três semanas. As pacientes podem receber bevacizumabe, 15 mg/Kg a cada três semanas. O pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa, durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia (34).

O medicamento possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sob o número 1017102090017 (Keytruda®), de titularidade da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (CNPJ: 03.560.974/0001-18), com autorização para uso em diversas neoplasias. Trata-se de um produto biológico. Apresenta-se como solução para diluição e infusão intravenosa contendo 100 mg/4 mL (25 mg/mL) em frascos-ampola de dose única (28,35).

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

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

| | |
|---|--|
| Tipo | Medicamento biológico – anticorpo monoclonal IgG4 |
| Princípio ativo | Pembrolizumabe |
| Nome comercial | Keytruda® |
| Apresentação | Solução para diluição e infusão IV 100 mg/4 mL (25 mg/mL) |
| Detentor do registro | Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Registro: 1017102090017. Vencimento 10/2026 |
| Fabricante | MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (BRINNY) |
| Indicação aprovada pela ANVISA | <ul style="list-style-type: none"> • Melanoma • Câncer de pulmão de células não pequenas • Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero <p>KEYTRUDA®, em combinação com quimiorradioterapia (CRT), é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo de útero, com estágio FIGO 2014 III-IVA.</p> <p>KEYTRUDA®, em combinação com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer cervical, também chamado de câncer do colo do útero, persistente, recorrente ou metastático cujos tumores expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1, conforme determinado por exame validado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesotelioma Pleural Maligno • Carcinoma urotelial • Câncer gástrico • Linfoma de Hodgkin Clássico • Carcinoma de células renais • Câncer de cabeça e pescoço • Câncer esofágico • Câncer com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) <p>Câncer Colorretal (CCR) Câncer não-colorretal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Câncer endometrial • Câncer de mama triplo-negativo • Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero • Carcinoma do Trato Biliar • Carcinoma cutâneo de células escamosas • Câncer de alta carga mutacional tumoral |
| Indicação proposta | Tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 . |
| Posologia e Forma de Administração | <p>Bula: KEYTRUDA. 200 mg IV a cada 3 semanas (5 ciclos) concomitante com cisplatina 40 mg/m² IV semanalmente (5 ciclos, uma sexta infusão opcional pode ser administrada de acordo com a prática local) e radioterapia (EBRT seguida de BT), seguida de KEYTRUDA. 400 mg IV a cada 6 semanas (15 ciclos) (28).</p> <p>Dossiê: KEYTRUDA, 200 mg a cada três semanas ou 400 mg a cada seis semanas em combinação com paclitaxel, 175 mg/m² de ASC mais cisplatina, 50 mg/m² ou carboplatina, 5 AUC por mililitro por minuto</p> |

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

| | |
|----------------|--|
| | a cada três semanas. As pacientes podem receber bevacizumabe, 15 mg/Kg a cada três semanas. O pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa, durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia (34). |
| Patente | PI0812913 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028); BR122017025062 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028). |

Fonte: (28,34).

Seu perfil de segurança inclui como reações adversas mais frequentes fadiga, prurido, rash cutâneo, artralgia e eventos imunomediados como pneumonite, colite, hepatite e endocrinopatias (hipo/hipertireoidismo), que podem exigir corticosteroides e suspensão temporária ou definitiva da terapia (28).

As informações relativas às contra indicações, cuidados e reações adversas, foram retiradas diretamente da bula do fabricante (28).

Contraindicações

De acordo com a bula profissional brasileira do pembrolizumabe (Keytruda®), o medicamento apresenta contraindicação absoluta em casos de hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação (28). Essa orientação decorre do risco de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, que podem ocorrer mesmo após doses anteriores bem toleradas.

Cuidados e precauções

Segundo a bula, o uso de pembrolizumabe requer monitoramento rigoroso devido ao risco de eventos imunomediados potencialmente graves ou fatais (28). Recomenda-se:

- Avaliação clínica prévia – exame físico completo e exames laboratoriais (função hepática, tireoidiana, renal e hemograma) antes do início da terapia e periodicamente durante o tratamento.
- Doenças autoimunes pré-existentes – pacientes com histórico de doenças autoimunes ou em uso crônico de imunossuppressores devem ser tratados com cautela, pois há maior risco de exacerbação.
- Transplantes de órgãos ou de células-tronco alogênicas – risco de rejeição, doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD) ou complicações fatais.
- Gravidez e lactação – contraindicado durante a gestação e lactação, pois pode causar dano fetal; mulheres em idade fértil devem utilizar método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por pelo menos 4 meses após a última dose.
- Eventos imunomediados – vigilância para sinais/sintomas de pneumonite, colite, hepatite, nefrite, endocrinopatias (hipo ou hipertireoidismo, insuficiência adrenal, hipofisite, diabetes mellitus tipo 1), reações

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

cutâneas graves (incluindo necrólise epidérmica), uveíte, miocardite, síndrome de Guillain-Barré. Interrupção temporária ou definitiva e uso de corticosteroides sistêmicos são recomendados de acordo com a gravidade.

- Reações à infusão – monitorar durante a administração; em casos graves, interromper a infusão e instituir tratamento adequado.

Reações adversas

As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 10\%$ dos pacientes em estudos clínicos) incluem:

· *Muito comuns ($\geq 10\%$)*

Fadiga, prurido, rash cutâneo, náusea, diarreia, artralgia, dor musculoesquelética, perda de apetite.

Alterações laboratoriais: aumento de enzimas hepáticas (AST/ALT), fosfatase alcalina, creatinina.

· *Comuns ($\geq 1\%$ a $< 10\%$)*

Pneumonite, colite, hepatite, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, hipofisite, nefrite, uveíte, pirexia, tosse, dispneia.

Reações à infusão (calafrios, febre, hipotensão).

· *Incomuns/Raras ($< 1\%$)*

Reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).

Miocardite, encefalite, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré.

A maioria dos eventos adversos imunomediados é grau 1–2 e manejável com corticosteroides e interrupção temporária da terapia, mas eventos grau 3–4 podem exigir suspensão definitiva (28).

5.2 Preço proposto para incorporação

Realizou-se consultas nas plataformas Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se os menores preços de compras públicas, bem como o preço do pembrolizumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 4).

Quadro 4. Preço da tecnologia proposta

| Medicamento | Preço unitário proposto pelo fabricante | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ² | Preço médio praticado em compras públicas (BPS) ³ em 08/01/2025 |
|----------------|---|---|--|
| Pembrolizumabe | R\$7.560,00 ¹ | R\$15.997,21/100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4 ML R\$14.283,22 R\$31.994,42/100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 4 ML | R\$ 12.485,00 |

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

1 - Preço sugerido pelo demandante por frasco-ampola. Para o preço de referência do pembrolizumabe, foi considerado o valor ofertado publicamente pela MSD Brasil, de R\$7.560,00 por frasco-ampola. O custo do pembrolizumabe foi contabilizado por até 24 meses de tratamento, conforme aprovado em bula no Brasi (34). 2- PMVG 18% (Lista CMED de 08/12/2025) - 100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4 ML R\$14.283,22, produzido pela MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA (36). 3- Código CATMAT do medicamento Pembrolizumabe (solução injetável 25 mg/mL, frasco-ampola 4 mL) é **440269**. Painel de Preços da Saúde consultado em 08/01/2026. Valores pagos pelo pembrolizumabe de julho a dezembro de 2025. Menor valor: R\$12.485. Mediana: R\$14.818,82. Maior valor: R\$26.805,10 (37).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências clínicas apresentadas a seguir considera as informações fornecidas pelo demandante e submetidas à análise crítica pelos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ) e do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal Fluminense (ISC/UFF).

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências com base no acrônimo PICOS (Quadro 5).

Quadro 5. Pergunta PICOS feita pelo demandante

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

Fonte: Dossiê demandante (34). Legenda: CCU: câncer de colo do útero; PPC: pontuação positiva combinada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. 1- Indica que o tumor apresenta expressão de PD-L1 medida pelo método PPC $\geq 1\%$.

A pergunta PICOS proposta pelo demandante foi considerada adequada em sua estrutura fundamental. Os pareceristas realizaram ajustes metodológicos, estratificando os desfechos em primários (críticos) e secundários (importantes), conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente (38) e da iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) (39). Adicionalmente, restringiu-se a inclusão a ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III e/ou revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta de ECR, conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6. Pergunta PICOS revisada.

| | |
|--------------------|---|
| População | Pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em primeira linha de tratamento. |
| Intervenção | Pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe. |

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

| | |
|-----------------------------|--|
| Comparador | Quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe. |
| Desfechos (Outcomes) | <u>Desfechos Primários (Críticos):</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global ● Sobrevida livre de progressão ● Eventos adversos graves <u>Desfechos secundários (Importantes):</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Taxa de resposta objetiva ● Duração da resposta ● Qualidade de vida ● Qualquer evento adverso |
| Desenho de estudo | Ensaio clínico randomizado de fase III Revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta de ensaios clínicos randomizados de fase III |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CCU: câncer de colo do útero; PPC: pontuação positiva combinada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. 1- Indica que o tumor apresenta expressão de PD-L1 medida pelo método PPC $\geq 1\%$; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPC: *Combined Positive Score*

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

Critérios de inclusão: O demandante estabeleceu como elegíveis ECR e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), incluindo pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em 1ª linha de tratamento em uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe. Os pareceristas refinaram esses critérios, restringindo a inclusão a: ECR de fase III e revisões sistemáticas com metanálise (direta ou indireta) de ECR fase III envolvendo pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em primeira linha de tratamento.

Critérios de exclusão: O demandante excluiu estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, resumo de congresso, pré-prints, ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica e revisão sistemática desatualizada. Além disso, não foi feita restrição por fase do ECR, número de pacientes ou tempo de acompanhamento. Os pareceristas expandiram os critérios de exclusão para: revisões sistemáticas baseadas exclusivamente em resumos de congressos ou publicações não revisadas por pares; revisões sistemáticas fundamentadas em apenas um estudo primário; registros de ensaios em andamento; estudos avaliando intervenções fora do escopo PICO; ensaios não randomizados ou sem grupo comparador; análises de subgrupos, post-hoc ou exploratórias não pré-especificadas; publicações disponíveis exclusivamente como resumos; e estudos formalmente retratados.

6.1.1 Estratégia de busca e seleção dos estudos

O demandante conduziu buscas sistemáticas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase, com data-limite de agosto de 2025.

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

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. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. 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 considerado 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. O fluxograma de seleção segundo os estudos é apresentado na Figura 1.

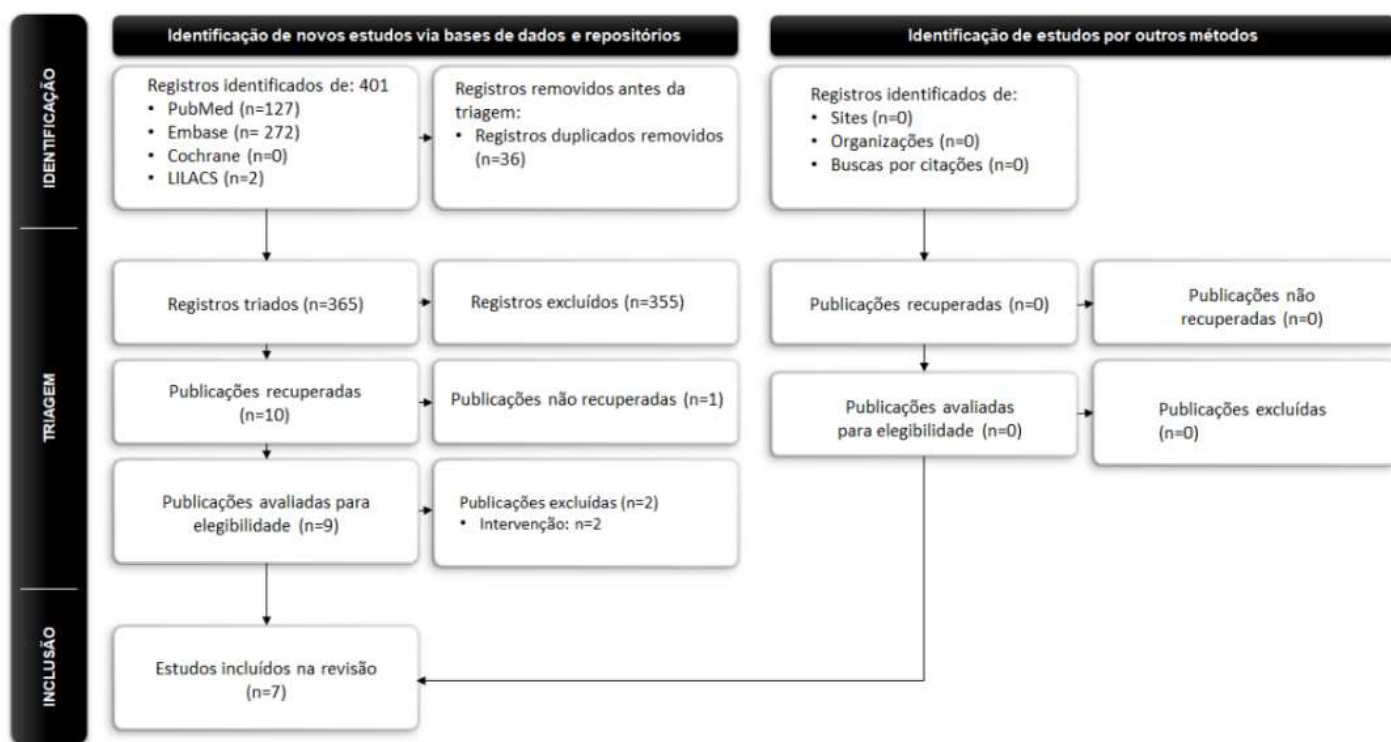


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

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

A estratégia foi ampliada pelos pareceristas com a inclusão do motor de busca Google Acadêmico. Todas as buscas foram atualizadas até 27 de novembro de 2025. As estratégias completas encontram-se disponíveis no Anexo 1. A seleção dos estudos foi conduzida independentemente por dois revisores, seguindo as recomendações metodológicas da *Cochrane Collaboration*. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os registros foram importados para o software Rayyan QCRI (<https://www.rayyan.ai/>)(40) para remoção de duplicatas e triagem por títulos e resumos. Estudos

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

potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura em texto completo, aplicando-se rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos. O fluxograma PRISMA correspondente é apresentado na Figura 2.

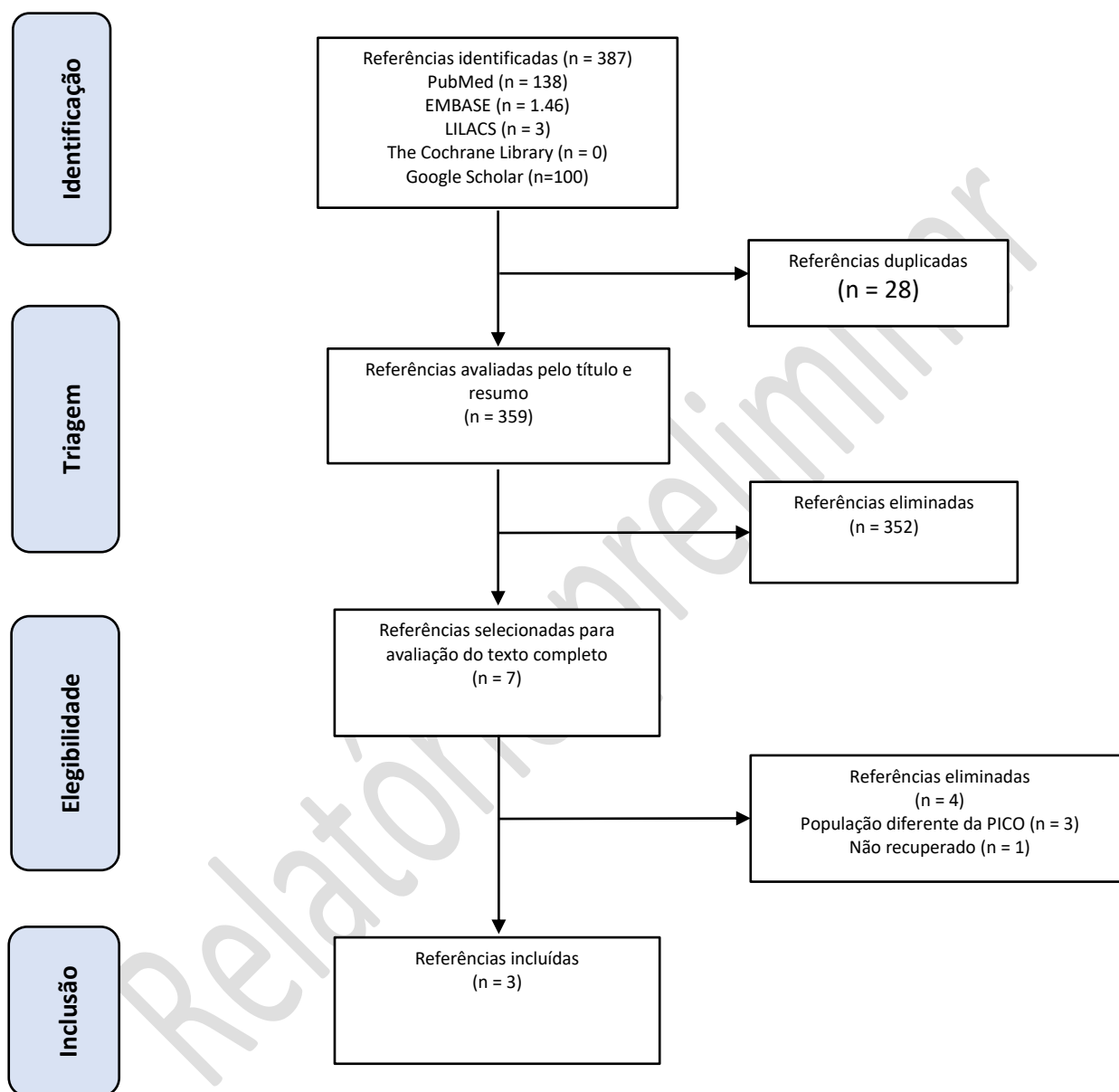


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelos pareceristas.

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

6.1.2 Avaliação de risco de viés

O risco de viés dos ECR foi avaliado utilizando-se a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (41). Este instrumento estruturado abrange cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido a dados incompletos dos desfechos;

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

(4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção dos resultados relatados. Para cada domínio, perguntas sinalizadoras (*signalling questions*) são respondidas com as opções: SIM, PROVAVELMENTE SIM, PROVAVELMENTE NÃO, NÃO ou NENHUMA INFORMAÇÃO. O julgamento final pode classificar o ensaio clínico em três categorias: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ensaio é considerado de baixo risco de viés quando todos os cinco domínios são avaliados como de baixo risco. A avaliação foi realizada por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discrepâncias resolvidas por consenso.

6.1.3 Avaliação da certeza da evidência

A certeza geral da evidência foi avaliada mediante o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (42). Os desfechos foram graduados em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios de rebaixamento da qualidade: (1) limitações metodológicas (risco de viés); (2) evidência indireta (*indirectness*); (3) inconsistência entre estudos; (4) imprecisão das estimativas de efeito; e (5) viés de publicação. A avaliação GRADE foi conduzida por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discrepâncias resolvidas por consenso.

6.1.4 Síntese da evidência

Metanálise não foi conduzida, considerando que todos os dados disponíveis derivam exclusivamente do estudo KEYNOTE-826. Os estudos de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023a; 2023b)(10,25) representam análises sucessivas da mesma coorte, com diferentes tempos de seguimento, sem incorporação de novos participantes ou braços de tratamento independentes. Esta configuração impossibilita síntese quantitativa convencional devido à ausência de unidades de análise independentes. Os resultados foram, portanto, sintetizados narrativamente, destacando-se a consistência entre as análises interina, intermediária e final.

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando a variabilidade metodológica entre os estudos identificados na busca sistemática, foram selecionados exclusivamente ECR de fase III para análise quantitativa. Foram excluídas revisões sistemáticas baseadas em ECR já incluídos neste parecer, estudos observacionais, bem como análises de subgrupo, análises *post-hoc* e análises de dados agrupados (*pooled analyses*) provenientes de múltiplos ensaios clínicos, devido ao potencial de duplicação de dados e heterogeneidade metodológica. O Quadro 7 apresenta os estudos inicialmente selecionados pelo demandante, com os respectivos motivos de inclusão ou exclusão.

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

Quadro 7. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão

| Estudos selecionados pelo demandante | Incluído neste parecer | Motivo(s) da exclusão |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Colombo et al., 2021 (14) | x | |
| Nishio et al., 2022 (43) | | Análise de subgrupo |
| Mok et al., 2023a (25) | x | |
| Mok et al., 2023b (10) | x | |
| Tewari et al., 2024 (27) | | Análise de subgrupo |
| Lorusso et al., 2025 (20) | | Análise de subgrupo |
| Kim et al., 2025 (19) | | Análise de subgrupo |

Fonte: Elaboração própria.

As características detalhadas de todos os estudos incluídos neste parecer estão apresentadas nos Quadros 8

Relatório preliminar

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

Quadro 8. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.

| <i>Estudo (Autor, ano)</i> | <i>Cenário</i> | <i>Desenho do estudo (período)</i> | <i>População (n)</i> | <i>Intervenção</i> | <i>Comparador</i> | <i>Desfechos</i> | <i>Financiamento</i> |
|----------------------------|----------------|---|--|---|--|--|----------------------|
| Colombo et al., 2021 (14) | Multicêntrico | ERC fase III duplo cego (25 de junho de 2019 a 08 de maio de 2021). | Mulheres ≥18 anos diagnosticada com carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou adenoescamoso do colo do útero, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1, doença mensurável de acordo com os RECIST versão 1.1 e ter fornecido uma biópsia recentemente obtida (preferencialmente) ou uma amostra arquivada de tecido tumoral coletada de uma lesão não irradiada para determinação do status de PD-L1 (617 total - 548 PD-L1 ≥1 e 317 PD-L1 ≥10) | Pembrolizumabe 200 mg IV, a cada 3 semanas, por até 35 ciclos, associado à quimioterapia baseada em platina: Paclitaxel 175 mg/m ² + cisplatina 50 mg/m ² ou carboplatina AUC 5 6 ciclos, a cada 3 semanas, com ou sem bevacizumabe 15 mg/kg IV, a cada 3 semanas | Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia ± bevacizumabe | SG, SLP, TRO, RC, DRE, estado geral de saúde (EQ-5D-5L – VAS), EA | Merck Sharp & Dohme |
| Monk et al., 2023 (25) | Multicêntrico | ERC fase III duplo cego (25 de junho de 2019 a 08 de maio de 2021). | Mulheres ≥18 anos diagnosticada com carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou adenoescamoso do colo do útero, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1, doença mensurável de acordo com os RECIST versão 1.1 e ter fornecido uma biópsia recentemente obtida (preferencialmente) ou uma amostra arquivada de tecido tumoral coletada de uma lesão não irradiada para determinação do status de PD-L1 (587 total - 548 PD-L1 ≥1) | Pembrolizumabe 200 mg IV, a cada 3 semanas, por até 35 ciclos, associado à quimioterapia baseada em platina: Paclitaxel 175 mg/m ² + cisplatina 50 mg/m ² ou carboplatina AUC 5 6 ciclos, a cada 3 semanas, com ou sem bevacizumabe 15 mg/kg IV, a cada 3 semanas | Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia ± bevacizumabe | QV global (EORTC QLQ-C30 – GHS/QoL), função física (QLQ-C30), estado geral de saúde (EQ-5D-5L – VAS), sintomas específicos do câncer cervical (QLQ-CX24) | Merck Sharp & Dohme |

| Estudo (Autor, ano) | Cenário | Desenho do estudo (período) | População (n) | Intervenção | Comparador | Desfechos | Financiamento |
|------------------------|---------------|---|---|---|--|--|---------------------|
| Monk et al., 2023 (10) | Multicêntrico | ERC fase III duplo cego (25 de junho de 2019 a 3 de outubro de 2022). | Mulheres ≥ 18 anos diagnosticada com carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou adenoescamoso do colo do útero, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1, doença mensurável de acordo com os RECIST versão 1.1 e ter fornecido uma biópsia recentemente obtida (preferencialmente) ou uma amostra arquivada de tecido tumoral coletada de uma lesão não irradiada para determinação do status de PD-L1 (617 total - 548 PD-L1 ≥ 1 e 317 PD-L1 ≥ 10) | Pembrolizumabe 200 mg IV, a cada 3 semanas, por até 35 ciclos, associado à quimioterapia baseada em platina: Paclitaxel 175 mg/m ² + cisplatina 50 mg/m ² ou carboplatina AUC 5 6 ciclos, a cada 3 semanas, com ou sem bevacizumabe 15 mg/kg IV, a cada 3 semanas | Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia \pm bevacizumabe | SG, SLP, TRO, DRE, EA, Eventos imunomediados | Merck Sharp & Dohme |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ERC: Ensaio clínico randomizado; DRE: Duração da resposta; EA: Eventos adversos; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*; QV: Qualidade de vida; RC: Resposta completa; RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; TRO: Taxa de resposta objetiva.

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

6.3 Evidência Clínica

Os desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes avaliados foram: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DRE), resposta completa (RC), qualidade de vida (QV) e evento adverso (EA). Porém, é importante frisar que os dados referentes aos desfechos de segurança foram extraídos da população total, pois os estudos não disponibilizaram dados estratificados.

As revisões sistemáticas de Hinojosa-Gonzalez et al. (2025) (44), Qi et al. (2022)(45) e Zhang et al. (2024) (46) não foram incluídas neste parecer, uma vez que os estudos por elas analisados não restringem nem estratificam suas populações de acordo com a expressão de PD-L1.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1.1 Sobrevida global

Dois publicações reportaram dados de SG. Os estudos de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023)(10), correspondentes ao estudo KEYNOTE-826, demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe melhorou significativamente a SG em comparação à quimioterapia ± bevacizumabe, independentemente do nível de expressão PD-L1, na mediana de seguimento de 22 meses (**PD-L1 ≥1: HR = 0,64 [IC95% 0,50–0,81], p < 0,001** e **PD-L1 ≥10: HR = 0,61 [IC95% 0,44–0,84], p = 0,001**) e 39,1 meses (**PD-L1 ≥1: HR = 0,60 [IC95% 0,49–0,74]** com mediana de 28,6 meses (IC 22,1-38,0) para pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe *versus* 16,5 meses (IC 14,5-20,0) para quimioterapia ± bevacizumabe e **PD-L1 ≥10: HR = 0,58 [IC95% 0,44–0,78]**) com mediana de 29,6 meses (IC 20,6-NR) para pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe *versus* 17,4 meses (IC 14,0-24,7) para quimioterapia ± bevacizumabe, respectivamente.

6.3.1.2 Sobrevida livre de progressão

Dois publicações reportaram dados de SLP. Os estudos de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023)(10) demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe melhorou significativamente a SLP em comparação a quimioterapia ± bevacizumabe, independentemente do nível de expressão PD-L1, na mediana de seguimento de 22 meses (**PD-L1 ≥1: HR = 0,62 [IC95% 0,50–0,77], p < 0,001** e **PD-L1 ≥10: HR = 0,58 [IC95% 0,44–0,77], p < 0,001**) e 39,1 meses (**PD-L1 ≥1: HR = 0,58 [IC95% 0,47-0,71]** com mediana de 10,5 meses (IC 9,7-12,3) para pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe *versus* 8,2 meses (IC 6,3-8,5) para quimioterapia ± bevacizumabe e **PD-L1 ≥10: HR = 0,52 [IC95% 0,40-0,68]**) com mediana de 10,4 meses (IC 8,9-15,1) para pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe *versus* 8,1 meses (IC 6,2-8,8) para quimioterapia ± bevacizumabe, respectivamente.

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

6.3.1.3 Taxa de resposta objetiva

Dois estudos incluídos no parecer avaliaram a TRO. Os estudos de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023)(10) observaram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe proporcionou melhora na TRO em comparação a quimioterapia ± bevacizumabe, independentemente do nível de expressão PD-L1, na mediana de seguimento de 22 meses (**PD-L1 ≥1: 68,1% vs 50,2% e PD-L1 ≥10: 69,6% vs 49,1%**) e 39,1 meses (**PD-L1 ≥1: 68,5% vs 50,9% e PD-L1 ≥10: 69,6% vs 50,3%**), respectivamente.

6.3.1.4 Duração da resposta

As publicações de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023)(10) demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe prolongou a DRE em comparação à quimioterapia ± bevacizumabe, independentemente do nível de expressão PD-L1, aos 22 meses de seguimento (**PD-L1 ≥1: 18 meses vs 10,4 meses e PD-L1 ≥10: 21,1 meses vs 9,4 meses**) e 39,1 meses de seguimento (**PD-L1 ≥1: 19,2 meses vs 10,4 meses e PD-L1 ≥10: 28,3 meses vs 10,1 meses**).

6.3.1.5 Resposta completa

Os estudos de Colombo et al. (2021)(14) e Monk et al. (2023)(10) observaram uma maior RC do pembrolizumabe associado a quimioterapia ± bevacizumabe em comparação à quimioterapia ± bevacizumabe, independentemente do nível de expressão PD-L1, aos 22 meses de seguimento (**PD-L1 ≥1: 22,7% vs 13,1% e PD-L1 ≥10: 22,2% vs 11,3%**) e 39,1 meses de seguimento (**PD-L1 ≥1: 25,6% vs 14,5% e PD-L1 ≥10: 24,7% vs 12,6%**).

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

6.3.1.6 Qualidade de vida

Um estudo reportou dados de QV em pacientes com expressão de PD-L1 ≥ 1 . Monk et al. (2023) (25) não observaram diferença significativa entre os grupos na mudança média do estado geral de saúde mensurado por meio do questionário EQ-5D-5L – VAS até semana 30 (+0,3 vs -1,5; diferença média: +1,8 [-1,6 a 5,1], p = 0,29), porém com tempo até deterioração verdadeira significativamente favorável (**HR = 0,75 [IC95% 0,58–0,97], p = 0,027**). Adicionalmente, Monk et al. (2023) (25) não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à mudança média na QV global, avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 até a semana 30 (-0,6 vs. -0,8; diferença média: +1,3; diferença média.: -2,6 a 5,2], p = 0,60), nem no tempo até a deterioração verdadeira (HR = 0,84 [IC95%: 0,65–1,09], p = 0,19). Da mesma forma, não houve diferença significativa na mudança média da função física medida pelo QLQ-C30 até a semana 30 (-8,3 vs. -6,1; diferença média: -2,1 [IC95%: -6,0 a 1,8], p = 0,28) nem no tempo até a deterioração verdadeira (HR = 1,11; [IC95%: 0,87–1,42], p = 0,39). Por fim, Monk et al. (2023) (25) observaram uma melhora e/ou estabilidade em ambos os grupos em relação aos sintomas específicos do câncer cervical medidos pelo questionário QLQ-CX24.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.2.1 Eventos adversos

As publicações de Colombo et al. (2021) (14) e Monk et al. (2023) (10) reportaram dados de segurança para todos os pacientes tratados e demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia \pm bevacizumabe apresentou incidência semelhante de EAs de qualquer grau em comparação à quimioterapia \pm bevacizumabe: 99,3% vs 99,4% aos 22 e 39,1 meses de seguimento. Para EAs de grau 3–5, o pembrolizumabe associado a quimioterapia \pm bevacizumabe demonstrou perfil de segurança inferior: 81,8% vs 75,1% aos 22 meses e 82,4% vs 75,4% aos 39,1 meses de seguimento. Os eventos imunomediados apresentaram maior incidência no grupo do pembrolizumabe associado a quimioterapia \pm bevacizumabe em comparação à quimioterapia \pm bevacizumabe: 33,9% vs 15,2% (22 meses de seguimento) e 34,5% vs 16,5% (39,1 meses). Apenas Colombo et al. (2021) apresentou resultados de EA grave, apontando uma incidência maior no grupo do pembrolizumabe associado a quimioterapia \pm bevacizumabe em comparação à quimioterapia \pm bevacizumabe: 49,8% vs 42,4% (22 meses de seguimento).

Os desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos são apresentados no Quadro 9.

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

Relatório preliminar

Quadro 9. Resultados dos desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos

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

| Desfechos | Estudos incluídos (pembrolizumabe 200 mg + quimioterápico ± bevacizumabe vs placebo + quimioterápico ± bevacizumabe) | | |
|-----------|--|---|---|
| | Colombo et al., 2021(14) (MS = 22 meses) | Monk et al., 2023a(25) (MS = 22 meses) | Monk et al., 2023b(10) (MS = 39,1 meses) |
| SG | PD-L1 ≥1: HR = 0,64 (IC95% 0,50–0,81), p < 0,001 PD-L1 ≥10: HR = 0,61 (IC95% 0,44–0,84), p = 0,001 | - | PD-L1 ≥1: HR = 0,60 (IC95% 0,49–0,74) PD-L1 ≥10: HR = 0,58 (IC95% 0,44–0,78) |
| SLP | PD-L1 ≥1: HR = 0,62 (IC95% 0,50–0,77), p < 0,001 PD-L1 ≥10: HR = 0,58 (IC95% 0,44–0,77), p < 0,001 | - | PD-L1 ≥1: HR = 0,58 (IC95% 0,47–0,71) PD-L1 ≥10: HR = 0,52 (IC95% 0,40–0,68) |
| TRO | PD-L1 ≥1: 68,1% vs 50,2% PD-L1 ≥10: 69,6% vs 49,1% | - | PD-L1 ≥1: 68,5% vs 50,9% PD-L1 ≥10: 69,6% vs 50,3% |
| DRE | PD-L1 ≥1: 18 meses vs 10,4 meses PD-L1 ≥10: 21,1 meses vs 9,4 meses | - | CPS ≥1: 19,2 meses vs 10,4 meses PD-L1 ≥10: 28,3 meses vs 10,1 meses |
| RC | PD-L1 ≥1: 22,7% vs 13,1% PD-L1 ≥10: 22,2% vs 11,3% | - | PD-L1 ≥1: 25,6% vs 14,5% PD-L1 ≥10: 24,7% vs 12,6% |
| QV | - | PD-L1 ≥1: EORTC QLQ-C30: mudança média até semana 30 = -0,6 vs -0,8 (Dif.: +1,3 [-2,6 a 5,2]), p = 0,60; TTD: HR = 0,84 (IC95% 0,65–1,09), p = 0,19 QLQ-C30: mudança média até semana 30 = -8,3 vs -6,1 (Dif.: -2,1 [-6,0 a 1,8]), p = 0,28; TTD: HR = 1,11 (IC95% 0,87–1,42), p = 0,39 EQ-5D-5L: mudança média até semana 30 = +0,3 vs -1,5 (Dif.: +1,8 [-1,6 a 5,1]), p = 0,29; TTD: HR = 0,75 (IC95% 0,58–0,97), p = 0,027 QLQ-CX24: mudança média até semana 30 = melhora/estável (ambos) | - |

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

| Desfechos | Estudos incluídos (pembrolizumabe 200 mg + quimioterápico ± bevacizumabe vs placebo + quimioterápico ± bevacizumabe) | | |
|-----------------------|--|---|---|
| | Colombo et al., 2021(14) (MS = 22 meses) | Monk et al., 2023a(25) (MS = 22 meses) | Monk et al., 2023b(10) (MS = 39,1 meses) |
| EA | 99,3% vs 99,4% | - | 99,3% vs 99,4% |
| EAs grau 3-5 | 81,8% vs 75,1% | - | 82,4% vs 75,4% |
| EAs graves | 49,8% vs 42,4% | - | - |
| Eventos imunomediados | 33,9% vs 15,2% | - | 34,5% vs 16,5% |

Legenda: DP: Desvio padrão; EA: eventos adversos; EORTC QLQ-C30: avaliação da qualidade de vida global; EQ-5D-5L: avaliação geral da saúde; DRE: duração da resposta; HR: razão de risco em relação ao tempo; IC: intervalo de confiança; MS: mediana de seguimento; NA: não alcançada; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Função física; QLQ-CX24: sintomas específicos do câncer cervical; QV: qualidade de vida; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; TTD: Tempo até deterioração verdadeira.

6.3.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre benefícios e riscos do pembrolizumabe associado à quimioterapia ± bevacizumabe foi avaliado considerando os desfechos de eficácia e segurança do estudo KEYNOTE-826 (10,14,25). O tratamento demonstrou benefícios clínicos, com redução do risco de morte e de progressão da doença, traduzida em ganhos de SG e SLP, além de aumento na TRO, maior proporção de RC e prolongamento da DRE, independentemente do nível de expressão de PD-L1. Em relação à QV, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas variações médias dos escores globais ou de função física entre os grupos, embora tenha sido evidenciado benefício no tempo até deterioração verdadeira do estado geral de saúde em pacientes com PD-L1 ≥ 1 . Por outro lado, o perfil de segurança indicou maior incidência de EAs de grau 3 a 5 e de eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe associado à quimioterapia ± bevacizumabe, além de maior ocorrência de EAs graves em comparação ao controle. Apesar disso, a incidência de EAs de qualquer grau foi semelhante entre os grupos, indicando um aumento de toxicidade associado à intervenção (10,14,25).

6.3.4 Avaliação do risco de viés (ROB-2)

A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2.0 (47) é apresentada na Figura 3. Foram considerados os desfechos relacionados à SG, SLP, TRO, DRE, RC, QV, EAs, EAs grau 3-5 e eventos imunomediados.

Os resultados do estudo KEYNOTE-826 (10,14,25) indicam baixo risco de viés na maioria dos domínios e desfechos avaliados. Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido com randomização centralizada e estratificada, adequada ocultação da alocação e análise por intenção de tratar (ITT). Essas características metodológicas contribuem para a minimização de potenciais vieses relacionados ao processo de randomização, a desvios da intervenção pretendida e à análise dos dados. As características basais dos participantes se mostraram balanceadas entre os grupos, e as perdas de seguimento foram baixas e distribuídas de forma semelhante entre os grupos intervenção e controle. Os desfechos objetivos — incluindo SG, SLP, TRO, DRE, RC e EAs — apresentaram baixo risco de viés. Em relação ao desfecho de qualidade de vida, o domínio 3 (viés decorrente de dados faltantes) suscitou

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

algumas preocupações, principalmente em razão do aumento de dados ausentes ao longo do seguimento; esse desfecho foi avaliado por meio de instrumentos validados e análises apropriadas. Embora esse desfecho tenha sido avaliado por meio de instrumentos validados e análises estatísticas apropriadas, a população de análise foi restrita às participantes que completaram os questionários de QV e apresentavam dados disponíveis para avaliação, o que pode introduzir viés de seleção e comprometer a representatividade dos resultados.

Relatório preliminar

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

| Estudo | Intervenção | Comparador | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Geral |
|---------------------------|---|--|----|----|----|----|----|-------|
| KEYNOTE-826 - SG | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - SLP | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - TRO | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - DRE | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - RC | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - QV | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - EA | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - EA grau 3-5 | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |
| KEYNOTE-826 - EI | Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe | Placebo + quimioterapia ± bevacizumabe | | | | | | |

Figura 3. Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2.

Legenda: D1 = Viés do processo de randomização; D2 = Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3 = Viés devido a dados faltantes dos desfechos; D4 = Viés na mensuração dos desfechos; D5 = Viés na seleção dos resultados relatados. Julgamento: Amarelo = algumas preocupações; Verde = baixo risco de viés; Vermelho = alto risco de viés.

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

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada utilizando a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (48). O Quadro 11 apresenta a síntese da avaliação para os desfechos críticos e importantes na comparação entre pembrolizumabe associado à quimioterapia ± bevacizumabe e quimioterapia isolada.

Para os desfechos críticos, a certeza foi classificada como:

- **Alta** para SG e SLP.
- **Moderada** para EAs grave (devido à imprecisão - Diferença pequena; IC não apresentado; incerteza sobre efeito real).
- **Baixa** para QV (devido a preocupações metodológicas e imprecisão).

Para os desfechos importantes, a certeza foi classificada como:

- **Alta** para TRO, RC e Eventos imunomediados.
- **Moderada** para qualquer EA e duração de resposta (devido à imprecisão - diferença pequena entre os grupos, IC não apresentado gerando incertezas sobre efeito real).


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

Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE



Contexto: Pembrolizumabe + quimioterapia ± bevacizumabe versus placebo + quimioterapia ± bevacizumabe para o tratamento de pacientes adultas com CCU persistente, recorrente ou metastático com tumores que expressam PD-L1 (PPC ≥ 1) em primeira linha de tratamento

| Avaliação da certeza da evidência | | | | | | | Efeito | Certeza | Importância |
|---|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------------------------------------|--------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Relativo (95% CI) | | |
| Sobrevida Global (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1(*) | ECR | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | PD-L1 ≥1: HR = 0,60 (IC95% 0,49–0,74) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | CRÍTICO |
| Sobrevida Livre de Progressão (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1(*) | ECR | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | PD-L1 ≥1: HR = 0,58 (IC95% 0,47–0,71) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | CRÍTICO |
| Taxa de Resposta Objetiva (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1(*) | ECR | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | PD-L1 ≥1: 68,5% vs 50,9% | ⊕⊕⊕⊕ | IMPORTANTE |




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

| | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---|--|---------|
| | | | | | | | | Alta | |
| Qualidade de vida (22 meses) | | | | | | | | | |
| 1 (**) | ECR | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | <p>PD-L1 ≥1:</p> <p>EORTC QLQ-C30: mudança média até semana 30 = -0,6 vs -0,8 (Dif.: +1,3 [-2,6 a 5,2]), p = 0,60; TTD: HR = 0,84 (IC95% 0,65- 1,09), p = 0,19</p> <p>QLQ-C30: mudança média até semana 30 = -8,3 vs -6,1 (Dif.: -2,1 [-6,0 a 1,8], p = 0,28; TTD: HR = 1,11 (IC95% 0,87-1,42), p = 0,39</p> <p>EQ-5D-5L: mudança média até semana 30 = +0,3 vs -1,5 (Dif.: +1,8 [-1,6 a 5,1], p = 0,29; TTD: HR = 0,75 (IC95%</p> |  Baixa | CRÍTICO |

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

| | | | | | | | | | |
|--|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------------------|---|------------|
| | | | | | | | 0,58–0,97), p = 0,027 | | |
| QLQ-CX24: mudança média até semana 30 = melhora/estável (ambos) | | | | | | | | | |
| Resposta Completa (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1(*) | ECR | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | PD-L1 ≥1: 22,5% vs 14,5% |  Alta | IMPORTANTE |
| Eventos adversos graves (22 meses) | | | | | | | | | |
| 1 (***) | ECR | não grave | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | 49,8% vs 42,4% |  Moderada | CRÍTICO |
| Qualquer Evento adverso (39,1 meses) | | | | | | | | | |

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

| | | | | | | | | | |
|---|-----|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|----------------------------------|---|------------|
| 1 (*) | ECR | não grave | não grave | não grave | grave ^c | nenhum | 99,3% vs 99,4% |  Moderada | IMPORTANTE |
| Duração da resposta (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1 (*) | ECR | não grave | não grave | não grave | grave | nenhum | CPS ≥1: 19,2 meses vs 10,4 meses |  Moderada | IMPORTANTE |
| Eventos Imunomediados (39,1 meses) | | | | | | | | | |
| 1(*) | ECR | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 34,5% vs 16,5% |  Alta | IMPORTANTE |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ECR - Ensaio Clínico Randomizado

(*) Monk et al., 2023b(10)

(**) Monk et al., 2023a (25)

(***) Colombo et al., 2021 (14)

Explicações: a -RoB2 aponta algumas preocupações por dados faltantes em QV (perda crescente ao longo do seguimento; disponibilidade ~85–90% inicialmente); b- Estimativas principais de mudança média com IC cruzando nulidade (ex.: EQ-5D VAS diferença média +1,8 [-1,6 a 5,1]; QLQ-C30 global +1,3 [-2,6 a 5,2]), gerando incerteza quanto à direção/magnitude. c- Diferença pequena; IC não apresentado; incerteza sobre efeito real.

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

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica e o impacto orçamentário apresentadas a seguir consideram as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelo NATS IMS/UERJ.

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 11 mostra as principais características do estudo de custo-efetividade para avaliar o Pembrolizumabe para o tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 em comparação quimioterapia (paclitaxel + cisplatina **ou** carboplatina).

Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

| Parâmetro | Especificação | Comentários |
|---|--|--|
| Tipo de estudo | Custo-utilidade | Adequado. |
| Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) | Intervenção: pembrolizumabe associado à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com possibilidade de bevacizumabe. Comparador: quimioterapia isolada (paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), com possibilidade de bevacizumabe. | Adequado. |
| População em estudo e Subgrupos | Mulheres adultas com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, elegíveis para tratamento sistêmico de primeira linha, com PD-L1 positivo (PPC ≥ 1). | Adequado. |
| Desfecho(s) de saúde utilizados | Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY) e Anos de vida | Adequado |
| Horizonte temporal | Toda vida (Horizonte de vida 50 anos) | Adequado. |
| Taxa de desconto | 5% para custos e qualidade de vida | Adequado. |
| Perspectiva da análise | Sistema Único de Saúde | Adequado. |
| Medidas da efetividade | Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY) (com utilidades estimadas por regressão/tempo até óbito) | Adequado, mas existem incertezas sobre a transparência/validação das equações e covariáveis da regressão. |
| Estimativa de recursos despendidos e de custos | Custos diretos médicos: aquisição e administração de medicamentos, manejo da doença, eventos adversos e cuidados terminais. Aplicação de fator multiplicativo de 2,8 aos valores do SIGTAP para estimativa de custos reais. | Parcialmente Adequado. O fator 2,8 é uma escolha crítica e deve ser sempre testada em cenários, dada sua influência direta no resultado incremental. |
| Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável) | Real (R\$) | Adequado. |
| Método de modelagem | Modelo de transição de estados semi-Markoviano. | Adequado. |
| Pressupostos do modelo | Parâmetros clínicos derivados do estudo KEYNOTE-826; extrapolação de sobrevida com funções paramétricas selecionadas; ausência de correção de meio ciclo. | Adequado |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Análise de sensibilidade determinística e probabilística e de cenários. | Adequado. |

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

7.1.1 População

A população considerada na avaliação econômica corresponde a mulheres adultas com câncer do colo do útero (CCU) persistente, recorrente ou metastático, candidatas a tratamento sistêmico de primeira linha, com expressão positiva de PD-L1, definida como PPC (*Combined Positive Score*) ≥ 1 .

7.1.2 Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, em conformidade com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (49).

7.1.3 Horizonte temporal

O modelo adota uma coorte hipotética, iniciada com idade média de 51 anos, acompanhada por um horizonte temporal de vida (50 anos de projeção).

7.1.4 Intervenção e comparador

Intervenção: Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia padrão, seguido de pembrolizumabe em monoterapia, conforme o esquema do estudo KEYNOTE-826, especificamente:

- Pembrolizumabe 200 mg administrado a cada 3 semanas (Q3W) por no máximo 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) associado à quimioterapia baseada em platina, composta por: Paclitaxel + cisplatina ou Paclitaxel + carboplatina

Comparador: Quimioterapia isolada, correspondente ao tratamento padrão vigente, composta por: Paclitaxel + cisplatina ou Paclitaxel + carboplatina.

7.1.5 Metodologia e Pressuposto

Foi utilizado um modelo de sobrevida particionada com riscos dependentes do tempo, estruturalmente equivalente a um modelo semi-Markov simplificado com três estados: (i) sem progressão da doença; (ii) progressão; e (iii) Morte; (Figura 4). O estado progressão da doença não permite o retorno à condição sem progressão, podendo apenas permanecer no próprio estado ou ir a óbito. A duração do ciclo foi definida como semanal, tanto os custos, quanto efetividade foram descontados a 5% ao ano.

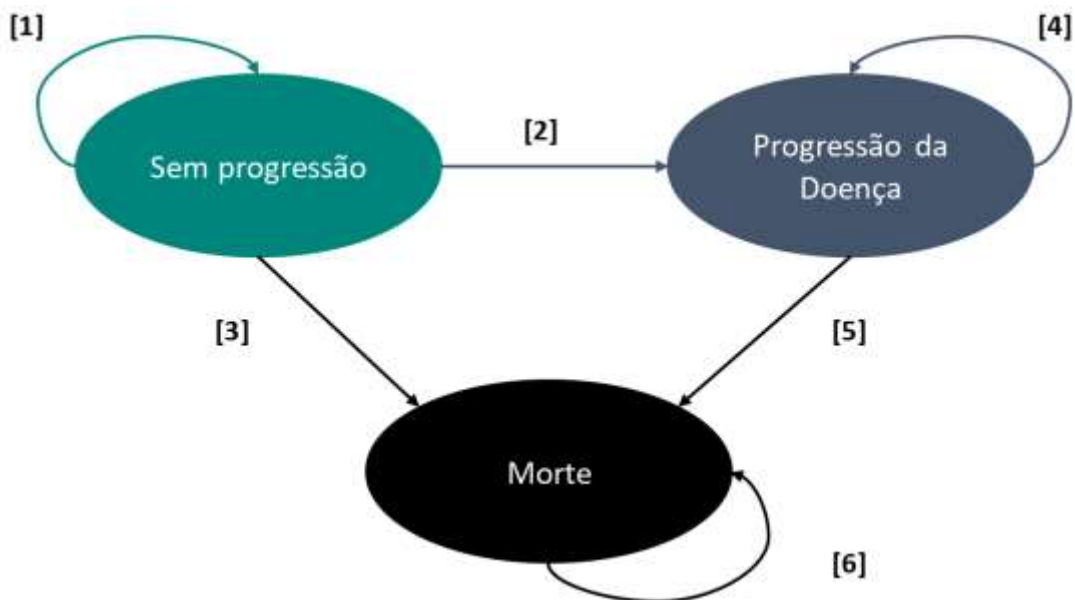


Figura 4 Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade.

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

A Tabela 1 apresenta as probabilidades de transição entre os estados de saúde considerados no modelo econômico — livre de progressão, doença progressiva e morte — calculadas para cada ciclo semanal do modelo. Essas probabilidades são derivadas diretamente das curvas paramétricas de sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) estimadas a partir do estudo KEYNOTE-826.

As probabilidades variam ao longo do tempo, refletindo riscos, e descrevem a permanência dos pacientes em cada estado de saúde ou sua progressão para estados subsequentes. Embora denominadas “probabilidades de transição”, essas estimativas não correspondem a probabilidades condicionais típicas de modelos Markov ou semi-Markov clássicos. Elas representam uma operacionalização numérica das curvas de sobrevida, utilizada para permitir o cálculo do acúmulo de custos e desfechos ao longo dos ciclos do modelo, sem alterar sua lógica estrutural baseada em sobrevida.

Tabela 1 Probabilidades de transição

| Transição | Descrição | Probabilidade (de t para t+1) |
|-----------|---------------------------|--|
| [1] | Livre de progressão | $SLP(t+1, intervenção)/SLP(t, intervenção)$ |
| [2] | Progressão da doença | $1-TAP(t+1, intervenção)/AP(t, intervenção)$ |
| [3] | Morte Livre de progressão | $1-[1]-[2]$ |
| [4] | Permanece em progressão | $SPP(t+1, intervenção)/SPP(t, intervenção)$ |
| [5] | Morte após progressão | $1-[4]$ |
| [6] | Morte | 1 |

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

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34) Legenda: SLP: Sobrevida livre de progressão; TAP: Tempo até progressão, SPP: Sobrevida pós progressão. Nota: SLP(t, intervenção), TAP (t, intervenção) e PPS(t, intervenção) refere-se às funções de sobrevida no período t para a intervenção avaliada.

O modelo tem como pressuposto estrutural a definição adotada no ensaio KEYNOTE-826 que considera um aumento $\geq 20\%$ na soma dos diâmetros das lesões alvo, e um incremento absoluto ≥ 5 mm. O surgimento de uma ou mais novas lesões também foi considerado como progressão da doença. Diversos modelos paramétricos (exponencial, Weibull, lognormal, log-logística, Gompertz, gamma e gamma generalizada) foram testados para extrapolar as SLP, TAP e SPP.

Para a modelagem da SLP foi apresentada diferentes estratégias de ajuste e extrapolação das curvas de SLP, uma vez que os riscos de SLP para pembrolizumabe e tratamento padrão não eram proporcionais (Figura 5). O uso de Kaplan–Meier no período observado seguido de extrapolação paramétrica (*approach piecewise*) foi utilizado para ajustes independentes para cada braço.

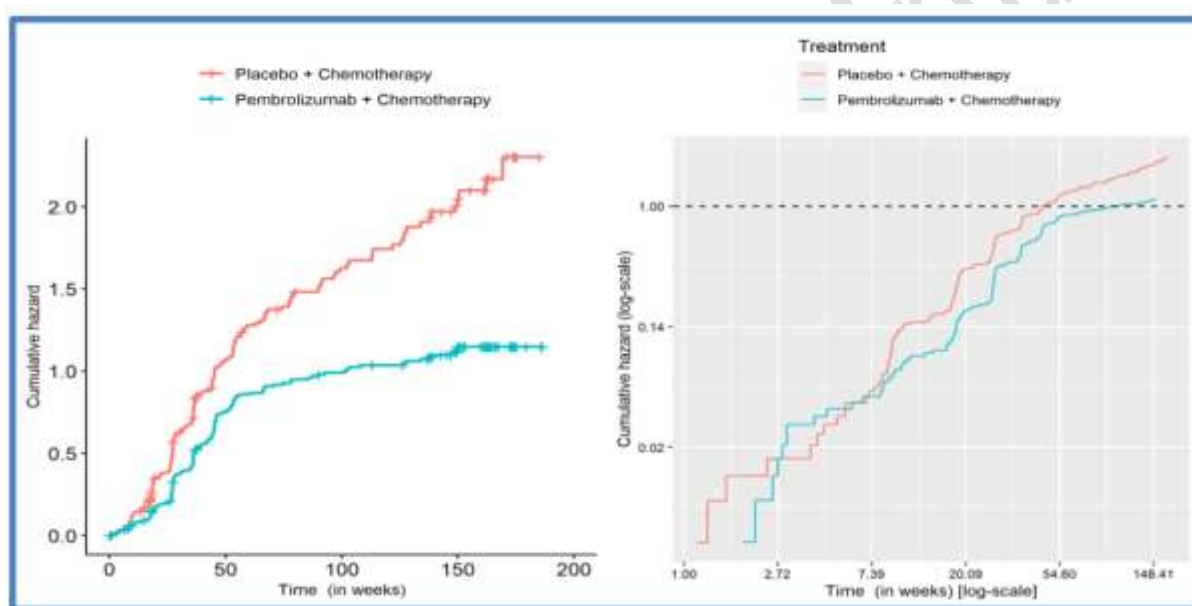


Figura 5 Risco cumulativo para sobrevida livre de evento.

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34).

A seleção foi baseada nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC), plausibilidade clínica e inspeção visual. O caso base utilizou um modelo *Piecewise* (por partes) com um ponto de corte na semana 37. Embora para o ramo do pembrolizumabe, a distribuição gamma generalizada tenha apresentado um melhor ajuste estatístico, a log-logística foi usada para a extrapolação em ambos os braços por apresentar um resultado clinicamente aceitável e mais conservador.

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

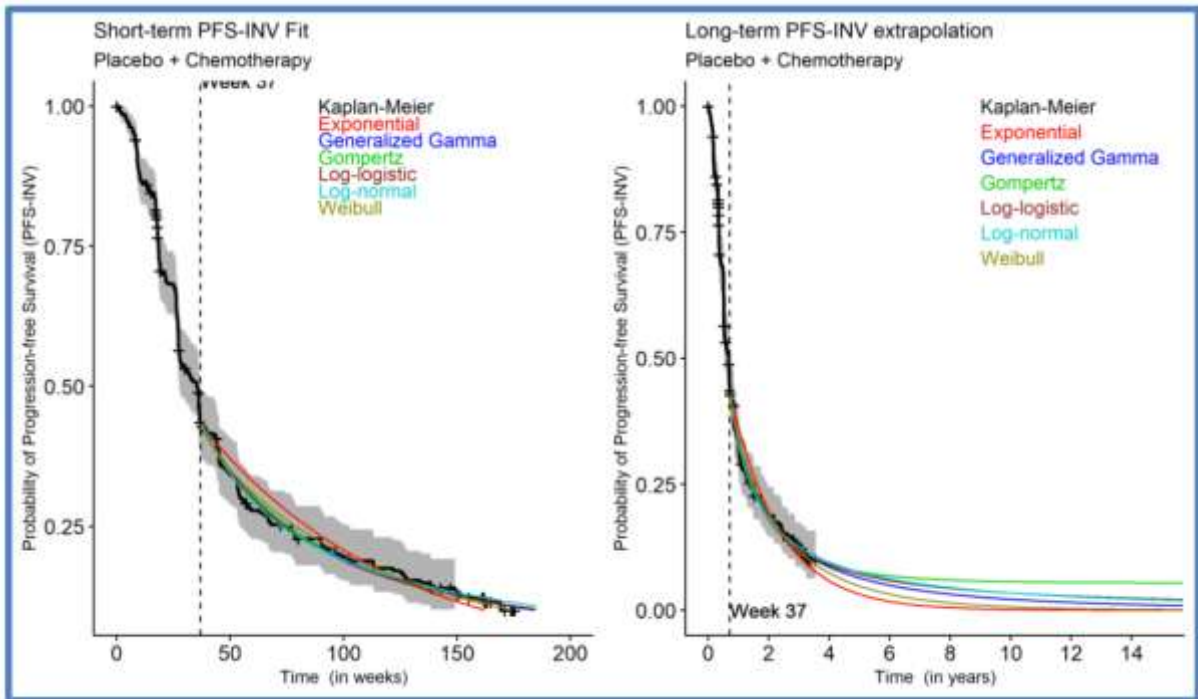


Figura 6 Extrapolação das SLP após o corte em 37 semanas

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (33). Legenda MK- 3475

As curvas de Kaplan–Meier para TAP indicaram que, embora exista maior grau de maturidade quando comparados aos dados de sobrevivência global, especialmente no braço controle, a maturidade no braço tratado com pembrolizumabe permanece parcial, sobretudo nas caudas das curvas. Testes formais de proporcionalidade de riscos, complementados por avaliação visual das curvas de Kaplan–Meier e dos resíduos de Schoenfeld, demonstraram violação da suposição de riscos proporcionais entre os braços de tratamento (Figura 7).

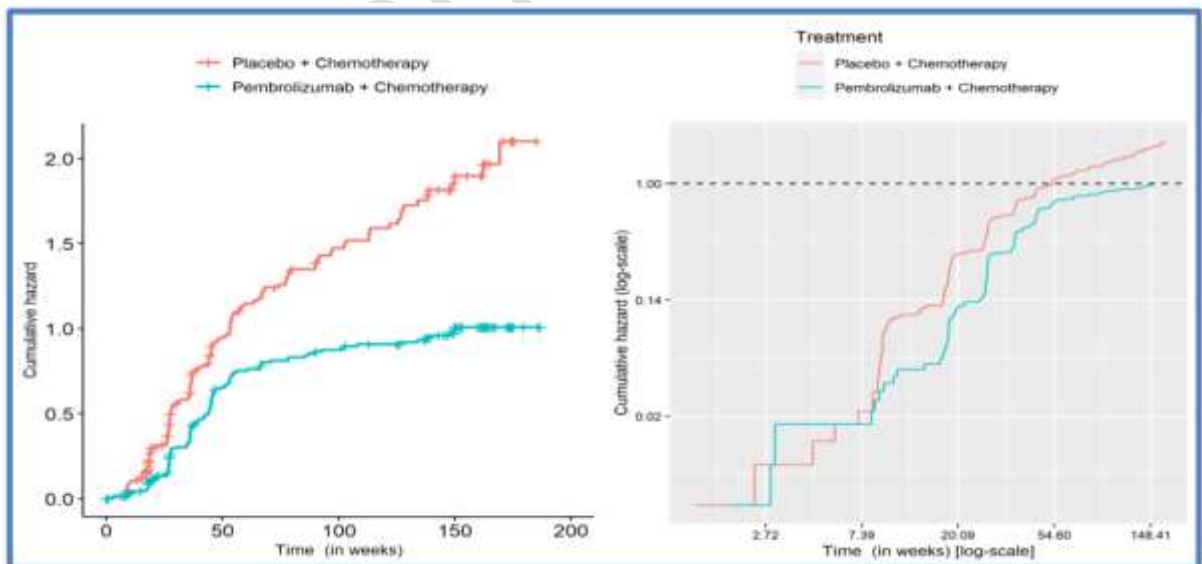


Figura 7 Risco cumulativo ao longo do tempo para TAP

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34).

Essa característica impôs a necessidade de extrapolação paramétrica para estimar os desfechos além do período observado no ensaio clínico, introduzindo incerteza adicional associada ao comportamento de longo prazo das curvas.

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

Em decorrência disso, foram ajustados modelos independentes para cada braço, evitando a imposição de uma razão de riscos constante ao longo do tempo.

Foram avaliadas múltiplas funções paramétricas de sobrevida, incluindo exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gama e gama generalizada. A seleção dos modelos considerou critérios estatísticos (AIC e BIC), ajuste visual às curvas observadas, comportamento das funções de risco ao longo do tempo e plausibilidade clínica das extrapolações. Embora a distribuição gama generalizada tenha apresentado, de forma recorrente, melhor desempenho estatístico global, as funções paramétricas isoladas mostraram limitações relevantes na representação visual dos dados observados, particularmente no braço pembrolizumabe, sugerindo inadequação para extrapolações diretas de longo prazo.

Diante dessas limitações, foram exploradas abordagens por partes, combinando dados observados de Kaplan-Meier até pontos de corte predefinidos (37 e 46 semanas) com extrapolação paramétrica para os períodos subsequentes. Essas abordagens demonstraram melhor ajuste visual e maior plausibilidade clínica quando comparadas às funções paramétricas aplicadas de forma isolada. No caso base, adotou-se a estratégia de Kaplan-Meier até 37 semanas seguida de extrapolação pela distribuição log-logística, para de manter coerência estrutural entre os desfechos TAP e SLP, devido a sua interdependência (Figura 8 e 9).

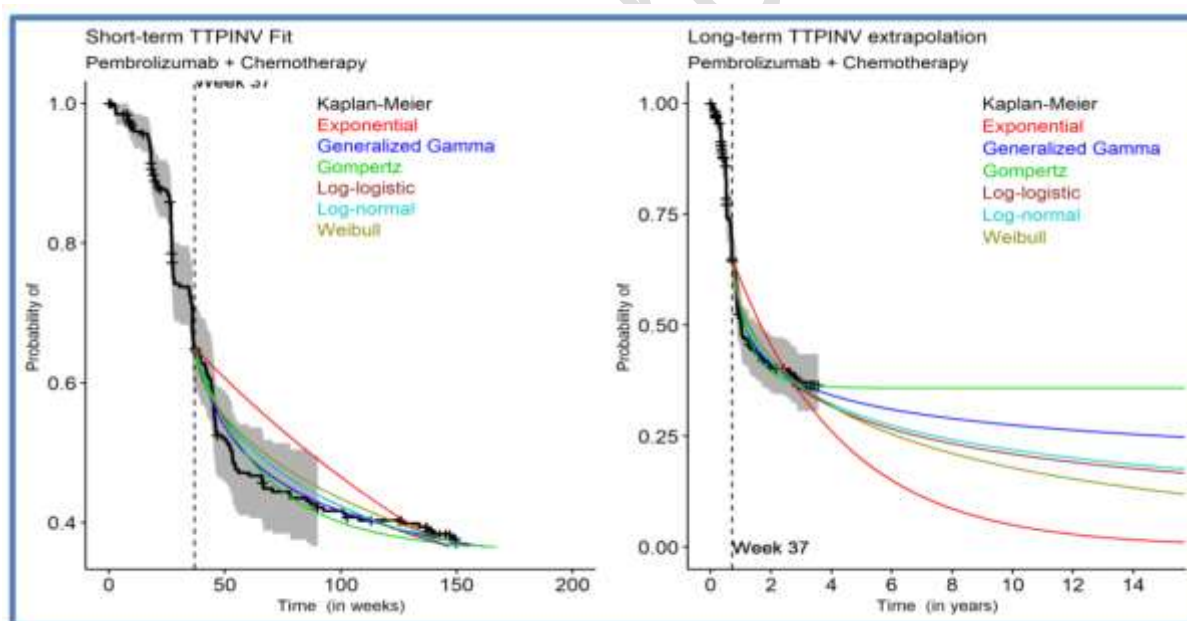


Figura 8 Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas para TAP: Pembrolizumabe

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34).

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

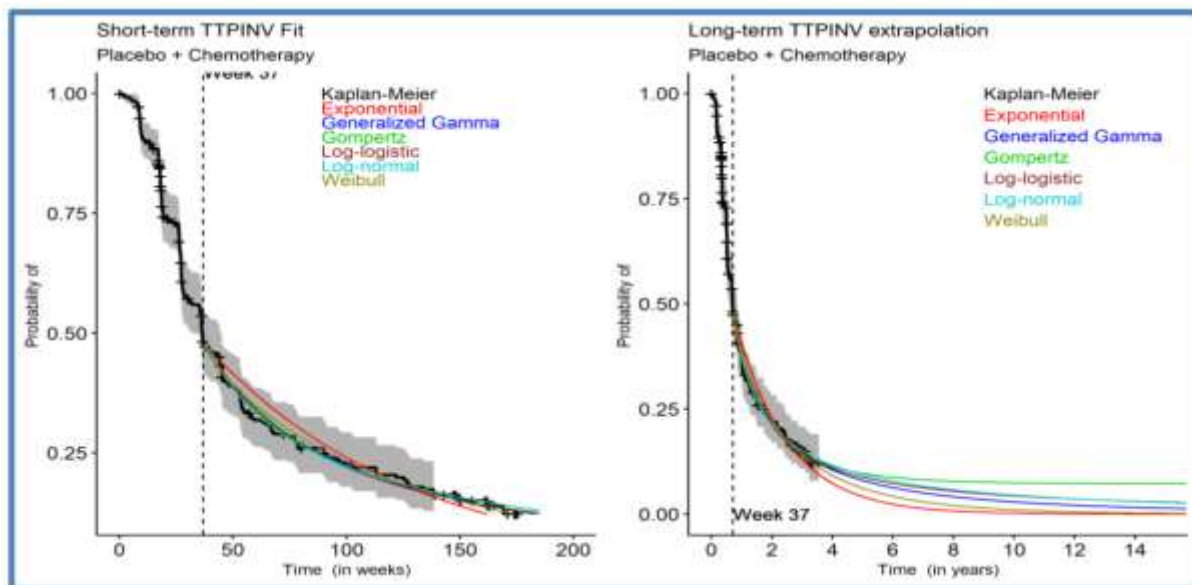


Figura 9 Extrapolação das FPS após o corte em 37 semanas para TAP: tratamento padrão
 Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (34).

A Sobrevida pós-progressão (SPP) foi incluída no modelo econômico como desfecho clínico fundamental para representar o intervalo temporal entre a progressão da doença e o óbito, refletindo o prognóstico e o manejo terapêutico dos pacientes após falha da terapia de primeira linha. Diferentemente de abordagens que derivam a SPP de forma residual a partir da diferença entre sobrevida global e sobrevida livre de progressão, esta análise modelou a SPP de maneira explícita, em consonância com a estrutura de estados de saúde semi-Markoviana adotada, na qual a progressão constitui um estado intermediário com dinâmica própria.

As curvas de Kaplan–Meier para SPP indicaram que os dados observados apresentavam grau de maturidade superior ao verificado para outros desfechos intermediários, com número substancial de eventos de óbito ocorridos após a progressão durante o período de seguimento do ensaio. Testes formais de proporcionalidade de riscos, aliados à inspeção visual das curvas de Kaplan–Meier e do risco cumulativo ao longo do tempo, evidenciaram violação da suposição de riscos proporcionais entre os braços de tratamento para SPP. Em resposta a essa característica dos dados, foram ajustados modelos de sobrevivência independentes para cada braço, evitando a imposição de um efeito de tratamento constante ao longo do tempo e permitindo maior flexibilidade na representação do impacto do pembrolizumabe sobre a sobrevida após a progressão.

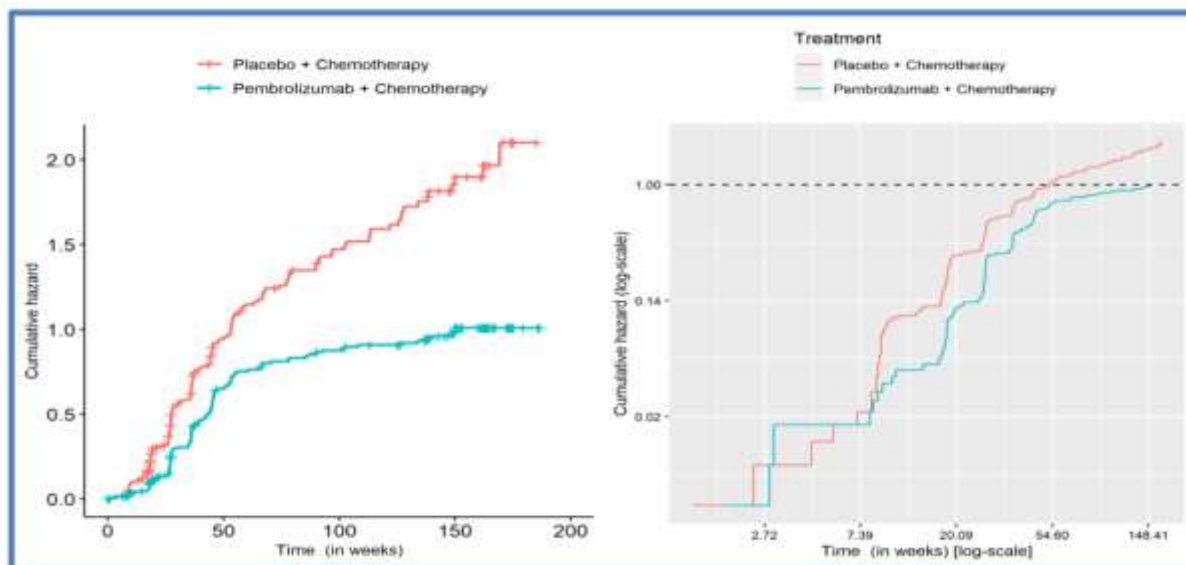


Figura 10 Risco cumulativo ao longo do tempo

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

Diversas funções paramétricas de sobrevivência foram avaliadas, incluindo exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz, gama e gama generalizada, considerando critérios estatísticos de ajuste (AIC e BIC), adequação visual aos dados observados e plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo. Para o braço tratado com pembrolizumabe, a distribuição gama generalizada apresentou o melhor desempenho estatístico global, além de extrapolações consideradas clinicamente plausíveis. Para o braço de tratamento padrão, a distribuição log-logística mostrou-se superior segundo os critérios de ajuste e inspeção visual. A adoção de distribuições distintas por braço reflete diferenças no padrão temporal de mortalidade após a progressão entre os tratamentos, mas introduz maior complexidade estrutural ao modelo (Figura 11 e 12).

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

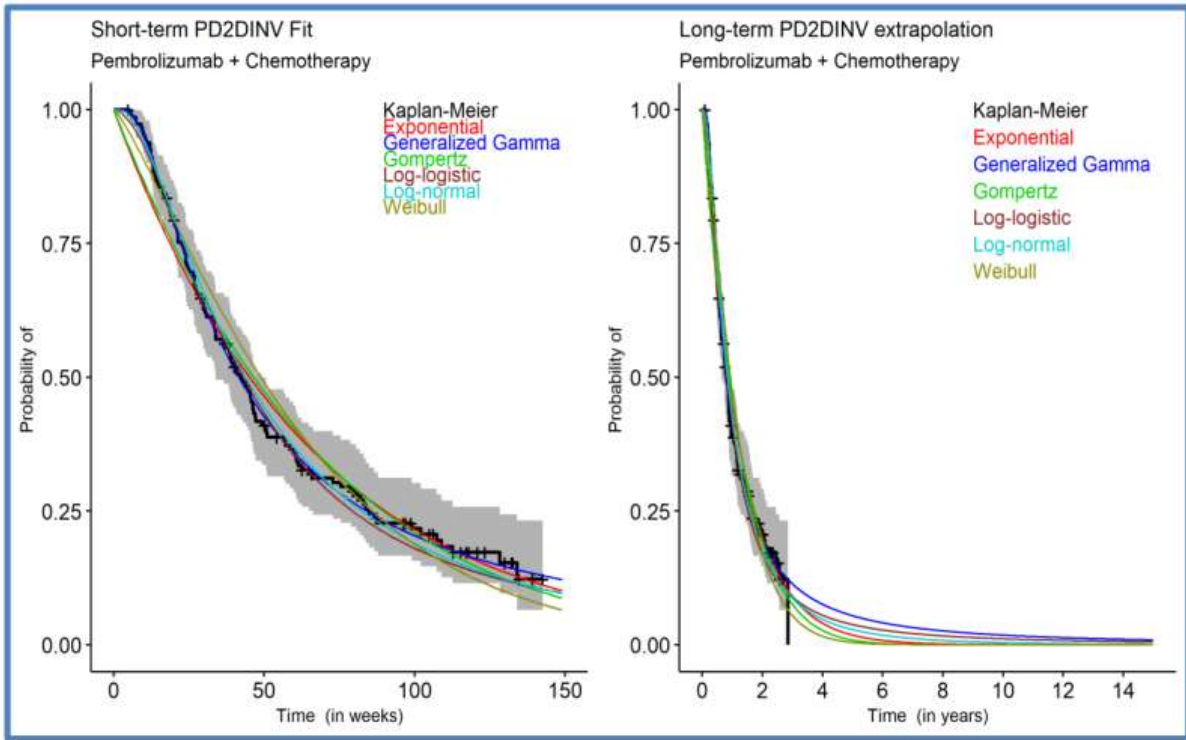


Figura 11. Extrapolação das FPS pembrolizumabe
 Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

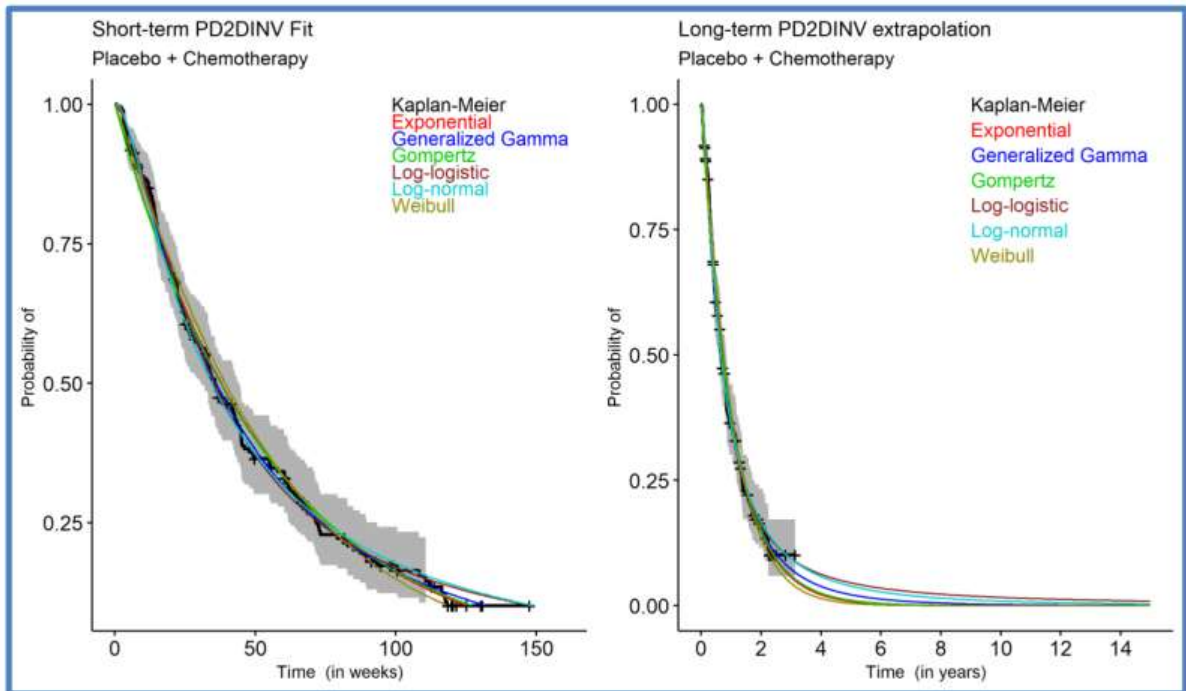


Figura 12. Extrapolação das FPS tratamento padrão
 Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

A estimativa do Tempo em Tratamento (TET) baseou-se nas curvas de Kaplan-Meier observadas no estudo KEYNOTE-826 (Figura 13), ajustadas pela Intensidade Relativa de Dose (RDI), permitindo avaliar o padrão de

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

descontinuação do tratamento ao longo do tempo (33). O modelo considerou regras de parada específicas para os quimioterápicos paclitaxel, cisplatina e carboplatina, limitados a seis ciclos, bem como o limite máximo de 35 doses para o pembrolizumabe, em conformidade com o protocolo do estudo e com a bula aprovada (14,28).

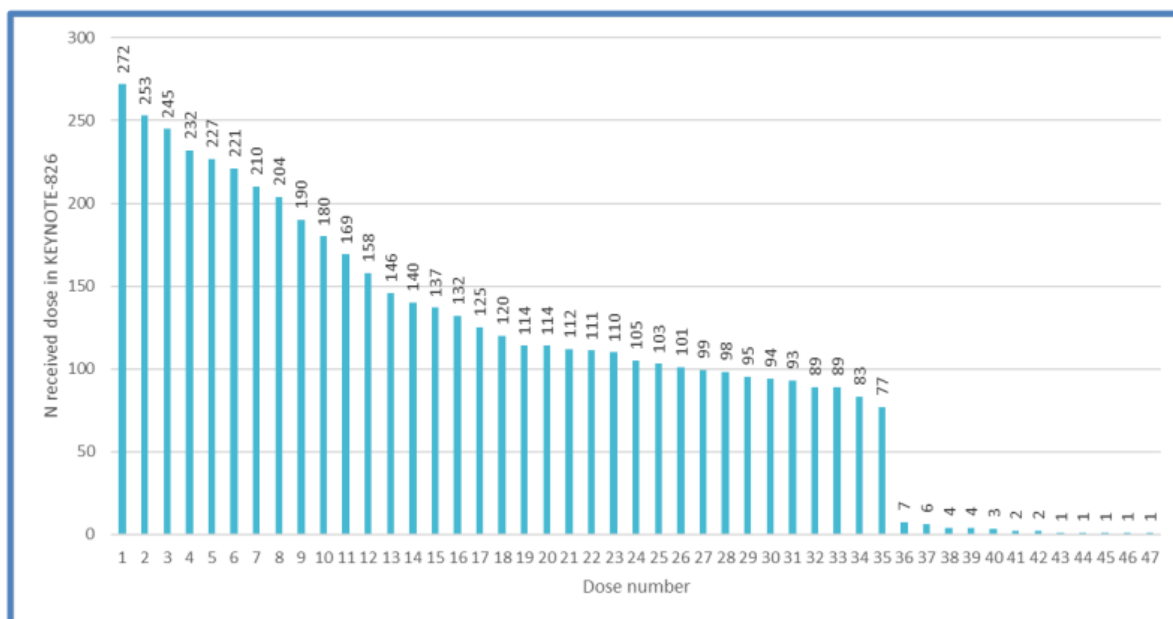


Figura 13 Número de doses recebidas no estudo KN-826.

Fonte: Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

Para os eventos adversos (EA), considerou-se os de grau 3- 5 por todas as causas e com incidência superior a 5% (Tabela 2).

Tabela 2 Eventos adversos por todas as causas

| EA grau 3 - 5 | Pembrolizumabe (n=272) Incidência n (%) | Tratamento Padrão (n=275) Incidência n (%) |
|------------------------------------|--|---|
| Anemia | 77 (28,31%) | 74 (27,01%) |
| Redução da contagem de neutrófilos | 37 (13,60%) | 22 (8,03%) |
| Neutropenia | 36 (13,24%) | 28 (10,22%) |
| infecção do trato urinário | 27 (9,93%) | 23 (8,39%) |
| Hipertensão | 29 (10,66%) | 34 (12,41%) |
| Trombocitopenia | 19 (6,99%) | 12 (4,38%) |
| Neutropenia Febril | 20 (7,35%) | 12 (4,38%) |
| Redução da contagem de plaquetas | 21 (7,72%) | 13 (4,74%) |
| Redução da contagem de leucócitos | 19 (6,99%) | 11 (4,01%) |
| Qualquer EA | 225 (82,72%) | 206 (75,18%) |

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

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

No estudo KEYNOTE-826, os tratamentos subsequentes foram administrados após a progressão da doença de acordo com a prática clínica local e a decisão do investigador, não sendo objeto de padronização no protocolo do ensaio (14). No modelo, os efeitos dos tratamentos subsequentes foram capturados de forma implícita por meio da sobrevida pós-progressão (SPP), a partir dos dados observados no ensaio clínico. Não foram atribuídos custos ou efeitos específicos a linhas terapêuticas subsequentes individuais, assumindo-se que o padrão médio de tratamento pós-progressão observado no estudo é representativo do manejo clínico global das pacientes incluídas. O percentual de pacientes que receberam algum tratamento subsequente está detalhado na tabela a seguir.

Tabela 3 Distribuição de tratamentos subsequentes

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

PPC: pontuação positiva combinada; ep: Erro padrão.

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

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

Deve-se observar que a redistribuição proporcional da participação do bevacizumabe entre os demais esquemas constitui uma premissa operacional do modelo, adotada em função da ausência de reembolso desse medicamento no SUS. Embora essa abordagem permita manter a consistência do mix terapêutico observado no ensaio clínico, trata-se de uma hipótese simplificadora que assume substituição neutra entre esquemas, não refletindo necessariamente a prática clínica real. Tal premissa introduz incerteza estrutural adicional, devendo ser interpretada com cautela.

7.1.6 Parâmetros Utilidade e custo

7.1.6.1 Utilidade

Os desfechos clínicos utilizados como base para a valoração da efetividade foram derivados diretamente do estudo KEYNOTE-826 por meio do questionário genérico EQ-5D-5L (14,33), por meio da modelagem dos estados de saúde livres de progressão, pós-progressão e óbito. A estimativa de QALYs foi realizada por meio da aplicação de valores de utilidade associados ao tempo até o óbito (time-to-death approach), obtidos a partir de modelos de regressão que relacionam a qualidade de vida ao tempo remanescente de sobrevida, independentemente do estado clínico específico (50).

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

Adicionalmente, o modelo incorporou o impacto negativo dos eventos adversos de grau ≥ 3 sobre a qualidade de vida por meio de uma desutilidade aplicada de forma pontual, refletindo a perda média de QALYs associada a esses eventos. Os valores de utilidade utilizados na análise de caso base estão apresentados na Tabela 4, utilizando como fonte os valores de referência da população dos Estados Unidos.

Tabela 4 Utilidade usadas no cenário base

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

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34). 1 - valores em QALYs.

7.1.6.2 Custos

O modelo inclui os seguintes componentes de custo: Medicamentos; Quimioterapia; monitoramento da doença; eventos adversos associados; Tratamento subsequente; e fim da vida. Os custos estão apresentados sem a correção do fator 2,8 relacionados aos gastos das outras esferas públicas não federais. Os valores unitários dos medicamentos estão na Tabela 5.

Tabela 5 Custo unitário de aquisição dos medicamentos.

| Medicamento | Apresentação | Unidade (ml ou frasco) | Custo unitário (R\$, 2025) |
|----------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| pembrolizumabe | 25 mg/ml | 4 ml | 7.560 |
| Carboplatina | 450 mg/ml | 1 ml | 91,90 |
| Paclitaxel | 6 mg/ml | 50 ml | 88,50 |
| Cisplatina | 1 mg/ml | 100 ml | 69,00 |
| Gencitabina | 1.000 mg/frasco | 1 frasco | 61,90 |

Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (34)

Os tratamentos que utilizam dosagem de acordo com o peso corporal se baseou nas características basais médias da população brasileira (51), como desvio padrão do estudo KEYNOTE-826 corrigido por esta média. Considerou-se o fracionamento de frascos no modelo: o menor custo por mg entre os diferentes frascos disponíveis para cada medicamento foi multiplicado pela dose total por administração, a fim de estimar o custo total de aquisição por administração.

Para o tratamento padrão, a quimioterapia considerou o custo do procedimento 03.04.02.018-4 - Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo ou do corpo uterino avançado de R\$ 571,50 (52).

Os custos de monitoramento da doença nos estados sem e com progressão referem-se aos recursos utilizados para o acompanhamento clínico das pacientes ao longo do tratamento e do seguimento, incluindo consultas médicas, exames laboratoriais e exames de imagem necessários para avaliação da resposta terapêutica, detecção de progressão

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

da doença e manejo clínico contínuo. A frequência e o tipo de recursos considerados foram definidos com base no protocolo do estudo KEYNOTE-826 e nas recomendações usuais de prática clínica para pacientes com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático. A Tabela 6 traz a frequência usada na estimativa dos custos.

Tabela 6 Frequência de monitoramento da doença

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

Fonte: Opinião de especialistas.

No modelo, assumiu-se que o padrão de monitoramento da doença é semelhante entre os braços de tratamento, não sendo atribuídas diferenças relevantes na intensidade ou no tipo de acompanhamento em função da intervenção avaliada. Dessa forma, os custos de monitoramento contribuem de maneira equivalente para ambos os grupos e exercem impacto limitado sobre o custo incremental, embora componham o custo total ao longo do horizonte temporal adotado. Os valores unitários estão na

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

Tabela 7, a seguir.

Relatório preliminar

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

Tabela 7 Custos recorrentes de manejo da doença

| Recurso | Custos Unitário (R\$, 2025) | Código SIGTAP |
|----------------------------|-----------------------------|--|
| Consulta | 10,00 | 03.01.01.007-2 |
| Tomografia computadorizada | 138,63 | 02.06.03.003-7 |
| Hemograma | 4,11 | 02.02.02.038-0 |
| Função hepática | 11,04 | 02.02.01.020-1, 02.02.01.046-5, 02.02.01.042-2, 02.02.01.009-0 |
| Função renal | 7,40 | 02.02.01.020-1, 02.02.01.046-5, 02.02.01.042-2, 02.02.01.009-0 |
| Função da tireoide | 55,19 | 02.02.06.025-0, 02.02.06.037-3, 02.02.06.038-1, 02.02.06.039-0, 02.02.03.062-8 |
| Complicações | 584,67 | 04.07.02.010-1, 04.09.01.028-6, 04.16.05.009-3 |
| Complicações | 377,44 | 03.01.41.001-4, 03.01.01.007-2, 03.04.10.002-1 |

Fonte: SIGTAP (52).

O custo dos EAs foi aplicado com o valor único de R\$ 45,93 relacionado à terapias oncológicas - SIGTAP 03.04.10.001-3 Tratamento de Intercorrências Clínicas de Paciente Oncológico (52). Além deste valor, também se considerou demandas específicas de tratamento complementar, por exemplo para anemia, neutropenia entre outros, de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8 Custo por evento adverso

| Recurso | Custos Unitário (R\$, 2025) | Código SIGTAP |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Anemia | 62,41 | 03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8 |
| Redução da contagem de neutrófilos | 62,41 | 03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8 |
| Neutropenia | 62,41 | 03.04.10.001-3, 03.06.02.006-8 |
| Infecção do trato urinário | 45,93 | 03.04.10.001-3 |
| Hipertensão | 45,93 | 03.04.10.001-3 |
| Trombocitopenia | 45,93 | 03.04.10.001-3 |
| Neutropenia Febril | 45,93 | 03.04.10.001-3 |
| Redução da contagem de plaquetas | 45,93 | 03.04.10.001-3 |
| Redução da contagem de leucócitos | 45,93 | 03.04.10.001-3 |

Fonte: SIGTAP (52).

A distribuição e o tempo do tratamento da quimioterapia em segunda linha baseou-se no estudo KN-826 (14). Utilizou-se o mesmo código SIGTAP do uso da quimioterapia na primeira linha, 03.04.02.018-4, no valor de R\$ 571,50.

O modelo aplica um custo único para pacientes que evoluem para óbito em qualquer estado (livre de evento, RL ou MD). Esse valor inclui hospitalização, quimioterapia paliativa, consultas médicas, exames laboratoriais e de diagnóstico. O custo utilizado foi R\$ 791,64 (34).

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

Tabela 9 Custo de fim de vida

| Recurso | Quantidade | % de uso | Custos Unitário (R\$) | Código SIGTAP |
|---|------------|----------|-----------------------|----------------|
| Consulta | 1 | 100% | 10,00 | 03.01.01.007-2 |
| tratamento clínico de paciente oncológico | 10 | 100% | 367,44 | 03.04.10.002-1 |
| Hospitalização (enfermaria) | 10 | 100% | 20,06 | 08.02.01.019-9 |
| Hospitalização (UTI) | 5 | 20% | 139,00 | 08.02.01.010-5 |
| Hemograma | 5 | 100% | 4,11 | 02.02.02.038-0 |
| Dosagem de glicose | 5 | 100% | 1,85 | 02.02.01.047-3 |
| Dosagem de ureia | 5 | 100% | 1,85 | 02.02.01.069-4 |
| Dosagem de anticoagulante circulante | 5 | 100% | 4,11 | 02.02.02.016-9 |
| Dosagem de creatinina | 5 | 100% | 1,85 | 02.02.01.031-7 |
| Hemocultura | 1 | 50% | 11,49 | 02.02.08.015-3 |

Fonte: SIGTAP (52).

7.1.7 Resultados

Para estimativa da razão de custo-efetividade foi considerado o preço do pembrolizumabe com o desconto proposto pelo demandante (Quadro 3). Os valores foram calculados com e sem o fator de correção de 2,8 utilizado como hipótese de compatibilização dos gastos públicos não federais (33).

O uso do pembrolizumabe mais quimioterapia acumulou 3,587 contra 1,732 QALYs da quimioterapia. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 163.410/QALY com o fator de correção e de R\$ 152.489/QALY sem o fator de correção. A utilização ou não do fator de correção dos custos não altera o resultado ficando a RCEI, nas duas situações, acima do limiar de custo efetividade de R\$ 120.000/QALY, conforme apresentado na tabela abaixo.

Tabela 10. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.

| Tecnologia | Custo do tratamento (R\$) | Efetividade (QALY) | Custo incremental (R\$) | Efetividade incremental (QALY) | RCEI (R\$/QALY) |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Com fator de correção | | | | | |
| Quimioterapia | 60.295 | 1,732 | - | - | - |
| Pembrolizumabe + Quimioterapia | 363.420 | 3,587 | 303.125 | 1,855 | 163.410 |
| Sem fator de correção | | | | | |
| Quimioterapia | 21.534 | 1,732 | - | - | - |
| Pembrolizumabe + Quimioterapia | 304.402 | 3,587 | 282.868 | 1,855 | 152.489 |

Fonte: Elaboração própria

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

7.1.8 Análise de sensibilidade

7.1.8.1 Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros foram variados de acordo com o intervalo de Confiança de 95%, derivado do erro padrão. Na ausência destes valores, estimou-se uma faixa de 20%. Os Diagramas de Tornado a seguir mostram as alternativas sem e com o fator de correção dos custos. As principais variáveis que influenciaram o resultado foram os valores da duração média do tratamento subsequente para a quimioterapia e para o ramo pembrolizumabe - Carboplatina. Independente do uso do fator de correção, em nenhuma condição a RCEI ficou abaixo do limiar de custo-efetividade.

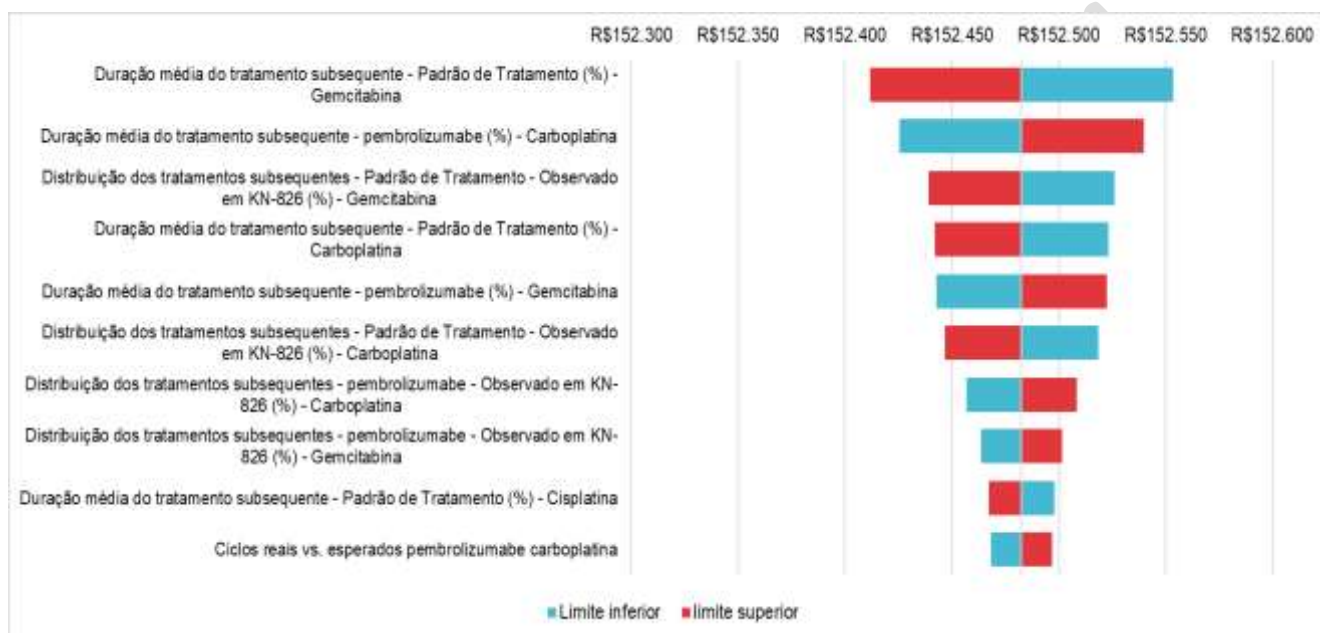


Gráfico 1 Diagrama de tornado análise sem correção

Fonte: adaptado de (34)

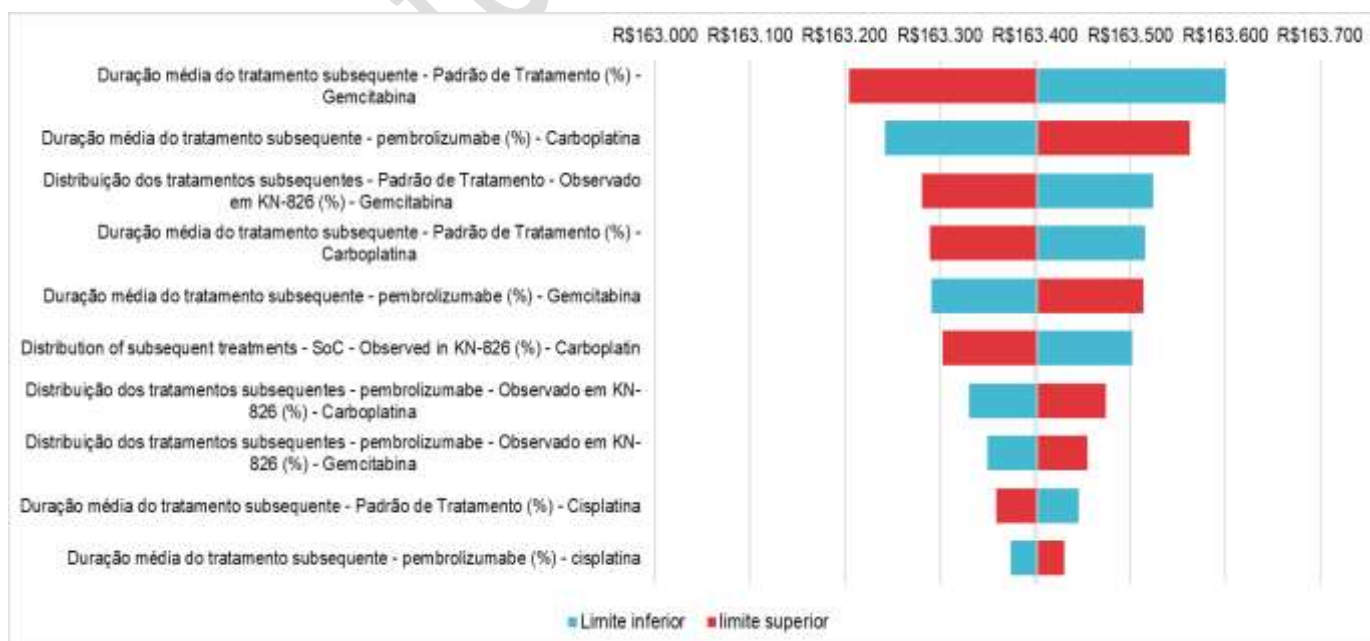


Gráfico 2 Diagrama de tornado análise com correção

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

7.1.8.2 Análise de sensibilidade probabilística

Foram realizadas 1.000 iterações nos parâmetros do modelo de acordo com as distribuições baseadas nos valores informados do ensaio KEYNOTE 822 e, na ausência de dados, assumiu-se um erro padrão de 10%. Para a avaliação sem correção nos custos, a alternativa pembrolizumabe + quimioterapia torna-se custo efetiva em 6,0% dos casos (**Erro! Fonte d e referência não encontrada.**), enquanto na hipótese do uso do fator de correção este percentual é de 1,1%.

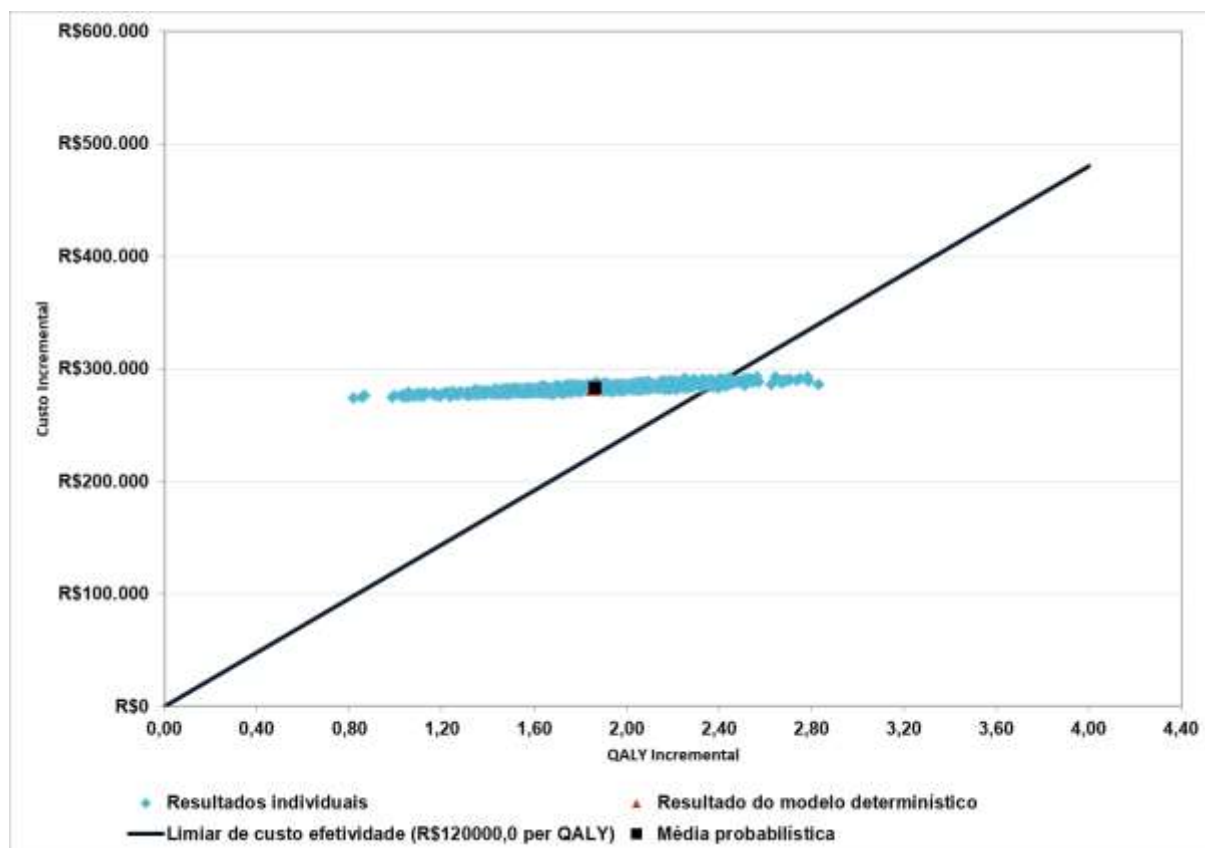


Gráfico 3 Resultado individual da dispersão sem correção

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

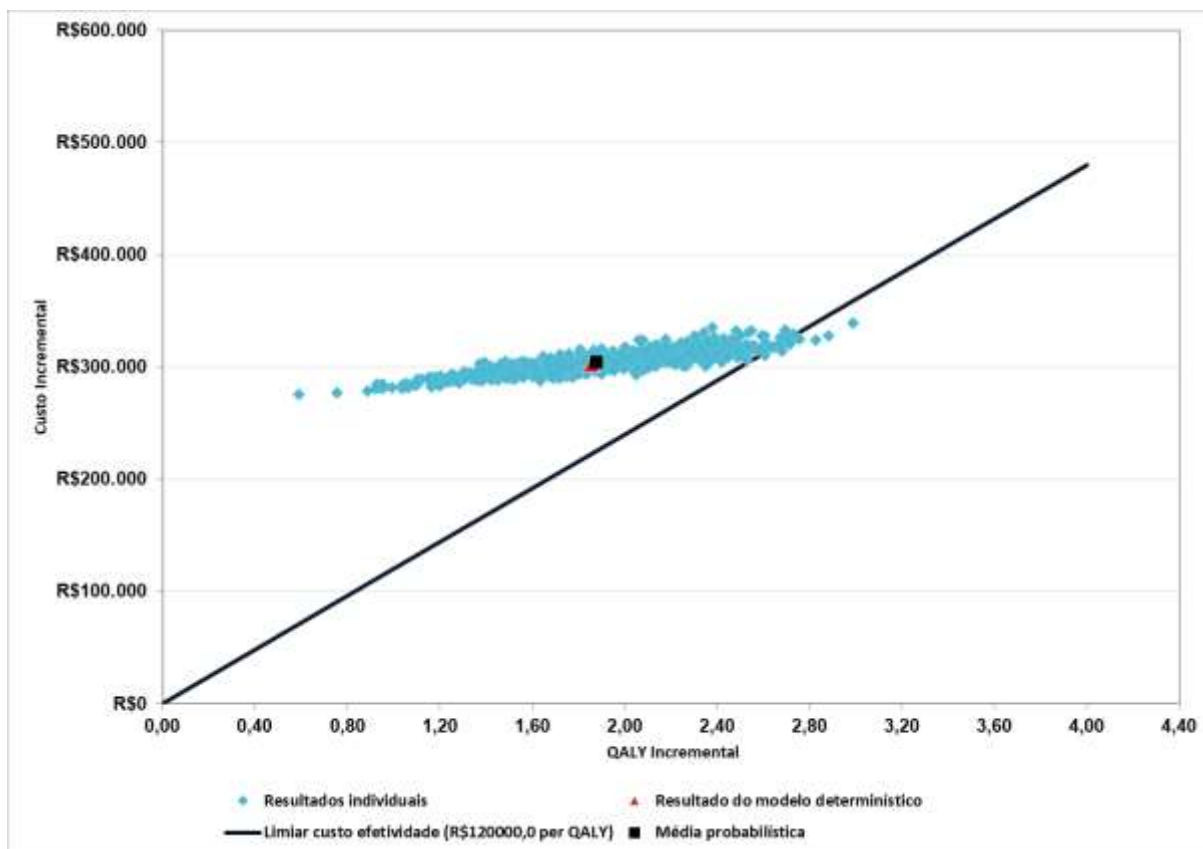


Gráfico 4 Resultado individual da dispersão com correção

7.1.9 Limitações do modelo de custo efetividade

A eficácia clínica do pembrolizumabe em associação à quimioterapia foi derivada majoritariamente do estudo KEYNOTE-826, cujo desenho e população podem não refletir plenamente a prática clínica brasileira. Observa-se heterogeneidade relevante no tratamento subsequente após progressão, com redistribuição proporcional dos esquemas terapêuticos, uma vez que determinados medicamentos, como o bevacizumabe, não possuem reembolso no SUS. Essa abordagem, embora pragmática, introduz incerteza adicional sobre a representatividade dos desfechos de sobrevida pós-progressão.

Adicionalmente, a extrapolação de desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo em tratamento baseou-se em ajustes paramétricos que, apesar de tecnicamente adequados, permanecem sensíveis à escolha da função estatística, sobretudo em horizontes temporais longos. A ausência de dados observacionais nacionais para validação externa limita a robustez dessas projeções.

A mensuração da qualidade de vida foi baseada em instrumentos genéricos (EQ-5D-5L), com utilidades estimadas a partir de dados do estudo clínico e, quando necessário, complementadas por fontes secundárias. Essa abordagem pode não capturar plenamente o impacto da doença e do tratamento em aspectos específicos da população brasileira, especialmente considerando as diferenças socioculturais e de acesso ao cuidado. Além disso, a aplicação de valores de

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

utilidade constantes por estado de saúde desconsidera possíveis variações temporais associadas à duração do tratamento, à toxicidade cumulativa e à progressão da doença.

O modelo econômico adotou um ciclo semanal, o que aumenta a granularidade da simulação, porém exige maior número de pressupostos e pode amplificar incertezas associadas à transição entre estados de saúde. A idade inicial da coorte modelada e outras características demográficas foram baseadas no estudo clínico, podendo não refletir com precisão o perfil epidemiológico das pacientes com câncer do colo do útero no Brasil, o que afeta a validade externa dos resultados.

Os custos de monitoramento da doença, manejo de eventos adversos e tratamentos subsequentes foram estimados a partir de protocolos clínicos e fontes secundárias, não havendo dados empíricos nacionais detalhados que permitam confirmar a aderência dessas estimativas à prática assistencial real. Em especial, o manejo de eventos adversos de graus mais elevados pode variar substancialmente entre serviços, influenciando os custos totais.

Embora análises de sensibilidade tenham sido conduzidas para explorar parte das incertezas identificadas, permanece um grau residual de incerteza estrutural e paramétrica, especialmente relacionado à extrapolação de longo prazo, à representatividade da população modelada e à estimativa de custos no contexto do SUS. Tais limitações devem ser consideradas no processo deliberativo da Conitec, particularmente na avaliação da relação custo-efetividade e do impacto orçamentário da incorporação da tecnologia.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário, incluíram-se os custos diretos médicos, abrangendo aquisição de medicamentos, administração, monitoramento do tratamento e manejo de eventos adversos relevantes e foram extraídos da análise de custo-efetividade para uma projeção de 5 anos a partir de 2025 a uma taxa anual de crescimento de 0,52%. A estimativa da população alvo foi calculada com base no método de demanda aferida sobre a cobertura (acesso) do SUS. Estimou-se que 63,44% das pacientes tratadas do procedimento 03.04.02.018-4 (Quimioterapia do carcinoma epidermóide / adenocarcinoma do colo ou do corpo uterino avançado) e 03.04.04.004- 5 (Quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma do colo uterino) fariam quimioterapia sistêmica de primeira linha (34).

Essa abordagem, no entanto, apresenta limitações, uma vez que os códigos utilizados não permitem identificar de forma inequívoca a linha de tratamento (1ª linha versus subsequentes), o histórico terapêutico prévio (tratamento local curativo anterior) e a situação clínica real (doença primariamente avançada vs. recidiva), podendo resultar em viés na estimativa da população-alvo. O demandante também não apresentou nenhuma validação deste indicador.

A elegibilidade clínica das pacientes considerou o status funcional avaliado pela escala ECOG, sendo pacientes com ECOG > 2 consideradas inelegíveis ao tratamento sistêmico. Utilizou-se a proporção de 61,76% obtida do estudo de Espenel et al., 2019 (53).

A indicação do pembrolizumabe depende da expressão da proteína PD-L1 seja positiva, maior ou igual a 1. A sensibilidade do teste foi considerada igual ao percentual de 88,6% encontrado no estudo KEYNOTE 826 (10,14) e a

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

especificidade igual a 100%. A taxa de adoção proposto pelo demandante seria de 50% no primeiro ano e 90% no quinto. Estes percentuais foram aplicados no total de pacientes tratados no SUS, supondo uma taxa de crescimento populacional de 0,52% (34,54), conforme mostrado na Tabela 11 a seguir.

Tabela 11 Projeção do total de pacientes com CCU persistente, recorrente ou metastático.

| Parâmetros | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|--|------|------|------|------|------|
| CCU persistente, recorrente ou metastático | 5329 | 5357 | 5413 | 5497 | 5613 |
| Tratados com terapia sistêmica | 3381 | 3398 | 3434 | 3488 | 3561 |
| ECOG ≤ 2 | 2088 | 2099 | 2121 | 2154 | 2199 |
| PD-L1 PPC ≥ 1 (50% ano 1) | 925 | 1116 | 1315 | 1527 | 1754 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34)

A proposta de *market share* é de 30% no primeiro ano evoluindo até 70% no quinto ano (Tabela 12).

Tabela 12. Projeção de Market Share incorporação acelerada

| Tratamentos | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | Total |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Cenário Referência | | | | | | |
| Pembrolizumabe + quimioterapia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quimioterapia | 925 | 1116 | 1315 | 1527 | 1754 | 6.637 |
| Cenário Projetado | | | | | | |
| Pembrolizumabe + quimioterapia | 278 | 446 | 658 | 916 | 1228 | 2.298 |
| Quimioterapia | 648 | 669 | 658 | 611 | 526 | 3.112 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34)

Por sua vez, a adoção dos medicamentos incorporados pela Conitec não tem seguido este padrão (16,55). Como alternativa, construiu-se um cenário de adoção lenta, supondo 10% no primeiro ano e 50% ao fim do quinto ano (Tabela 13)

Tabela 13. Projeção de Market Share incorporação lenta

| Tratamentos | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | Total |
|--------------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Cenário Referência | | | | | | |
| Pembrolizumabe + quimioterapia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Quimioterapia | 925 | 1116 | 1315 | 1527 | 1754 | 6.637 |
| Cenário Projetado | | | | | | |
| Pembrolizumabe + quimioterapia | 93 | 223 | 395 | 611 | 877 | 2.199 |
| Quimioterapia | 833 | 893 | 921 | 916 | 877 | 4.440 |

Fonte Elaboração própria

Para ambas as alternativas em análise foram incluídos os custos do tratamento neoadjuvante e adjuvante, da cirurgia, da radioterapia, do tratamento da doença metastática, do manejo da doença, de eventos adversos, de cuidados terminais e do teste diagnóstico. Os cenários de adoção rápida e lenta também se calculou o impacto orçamentário considerando ou não o fator de correção dos custos.

Para o cenário de adoção rápida o impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente 980 milhões de reais (Tabela 14) utilizando o fator de correção para os custos e de 989,6 milhões sem correção (Tabela 15).

Tabela 14 Impacto orçamentário adoção rápida com fator de correção dos custos

| Ano | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|-----|------|------|------|------|------|
|-----|------|------|------|------|------|

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

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cenário de Referência | 24.982.696,88 | 40.685.880,56 | 54.391.044,87 | 67.573.736,85 | 80.964.468,03 |
| Cenário Projetado | 101.094.138,85 | 163.648.824,91 | 236.486.300,44 | 322.425.913,19 | 423.950.742,69 |
| IO Líquido | 76.111.441,97 | 122.962.944,35 | 182.095.255,56 | 254.852.176,34 | 342.986.274,66 |
| Total acumulado | 76.111.441,97 | 199.074.386,32 | 381.169.641,89 | 636.021.818,22 | 979.008.092,89 |
| Custo teste | 1.351.683,48 | 1.358.712,24 | 1.372.879,58 | 1.394.408,07 | 1.423.638,77 |
| Total acumulado com teste | 77.463.125,45 | 200.433.098,56 | 382.542.521,47 | 637.416.226,29 | 980.431.731,66 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário. Nota: Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027.

Tabela 15 Impacto orçamentário adoção rápida sem fator de correção dos custos

| Ano | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cenário de Referência | 8.922.391,74 | 14.530.671,63 | 19.425.373,17 | 24.133.477,45 | 28.915.881,44 |
| Cenário Projetado | 86.377.783,70 | 139.300.652,63 | 203.601.898,92 | 281.109.794,95 | 373.796.545,04 |
| IO Líquido | 77.455.391,96 | 124.769.981,00 | 184.176.525,75 | 256.976.317,50 | 344.880.663,60 |
| Total acumulado | 77.455.391,96 | 202.225.372,96 | 386.401.898,71 | 643.378.216,21 | 988.258.879,81 |
| Custo teste | 1.351.683,48 | 1.358.712,24 | 1.372.879,58 | 1.394.408,07 | 1.423.638,77 |
| Total acumulado com teste | 78.807.075,44 | 203.584.085,20 | 387.774.778,29 | 644.772.624,28 | 989.682.518,58 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário. Nota: Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027.

Para o cenário de adoção lenta o impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente 610 milhões de reais (Tabela 16) utilizando o fator de correção para os custos e de 617 milhões sem correção (

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

Tabela 17)

Tabela 16 Impacto orçamentário adoção lenta com fator de correção dos custos

| Ano | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cenário de Referência | 24.982.696,88 | 40.685.880,56 | 54.391.044,87 | 67.573.736,85 | 80.964.468,03 |
| Cenário Projetado | 50.353.177,54 | 102.075.454,41 | 163.338.132,64 | 236.847.150,01 | 324.941.695,36 |
| IO Líquido | 25.370.480,66 | 61.389.573,84 | 108.947.087,76 | 169.273.413,16 | 243.977.227,33 |
| Total acumulado | 25.370.480,66 | 86.760.054,50 | 195.707.142,26 | 364.980.555,42 | 608.957.782,75 |
| Custo teste | 1.351.683,48 | 1.358.712,24 | 1.372.879,58 | 1.394.408,07 | 1.423.638,77 |
| Total acumulado com teste | 26.722.164,14 | 88.118.766,74 | 197.080.021,84 | 366.374.963,49 | 610.381.421,52 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário. Nota: Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027.

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

Tabela 17 Impacto orçamentário adoção lenta sem fator de correção dos custos

| Ano | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Cenário de Referência | 8.922.391,74 | 14.530.671,63 | 19.425.373,17 | 24.133.477,45 | 28.915.881,44 |
| Cenário Projetado | 34.740.855,73 | 76.882.841,30 | 129.820.550,91 | 195.226.723,26 | 274.897.437,99 |
| IO Líquido | 25.818.463,99 | 62.352.169,67 | 110.395.177,74 | 171.093.245,81 | 245.981.556,55 |
| Total acumulado | 25.818.463,99 | 88.170.633,65 | 198.565.811,40 | 369.659.057,21 | 615.640.613,76 |
| Custo teste | 1.351.683,48 | 1.358.712,24 | 1.372.879,58 | 1.394.408,07 | 1.423.638,77 |
| Total acumulado com teste | 27.170.147,47 | 89.529.345,89 | 199.938.690,98 | 371.053.465,28 | 617.064.252,53 |

Fonte Merck Sharp & Dhome, (34). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário. Nota: Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027

7.2.1 Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade foram variados em 10% as seguintes variáveis: Número de pacientes com câncer cervical com doença metastática persistente ou recorrente/refratária; % de pacientes com ECOG ≤ 2 ; % de pacientes com câncer cervical tratados com terapia sistêmica em primeira linha; e % de pacientes com câncer cervical testados cujos tumores expressam pontuação positiva combinada (CPS) de PD-L1 ≥ 1 . De acordo com o market share adotado os valores máximos foram de 1.220 milhões e de 670 milhões de reais, enquanto o mínimo ficou entre 998 milhões e 550 milhões de reais (Tabela 18).

Tabela 18 Análise de sensibilidade valores máximo e mínimo

| Market share | Limite inferior (R\$) | Limite superior (R\$) | Diferença (R\$) |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| Adoção rápida | 998.759.895 | 1.220.706.539 | 221.946.643 |
| Adoção lenta | 554.076.552 | 677.204.675 | 123.128.123 |

Fonte: Elaboração própria

7.2.2 Limitações da análise de impacto orçamentário

Assim como qualquer projeção, a análise de impacto orçamentário traz consigo inúmeras incertezas. Algumas podem ser consideradas críticas e alterarem profundamente os resultados; outras possuem impacto marginal.

A adoção da demanda aferida com base em compilações anteriores das bases de dados do Ministério da Saúde possui vantagem em termos de precisão em relação ao cálculo de prevalência da população, mas não é isenta de vieses. O tratamento do câncer é diverso e normalmente ocorre em estágios avançados da doença. A demanda identificada pode ser distinta do que aquela que se realizará no futuro em razão de, por exemplo, barreiras no diagnóstico, que podem em parte ser superadas no futuro e ampliar a identificação de pacientes elegíveis para o tratamento, ou até mesmo alterar o percentual de aprovação de APAC quando os critérios de possíveis futuras diretrizes forem mais frequentemente

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

atendidos. Os padrões dessas variações são difíceis de serem capturados, de modo que não foram objeto de estudo na análise.

A proporção de pacientes estimada como elegível ao tratamento sistêmico de primeira linha no estágio avançado foi derivada da razão entre pacientes únicos identificados em códigos específicos de procedimentos ambulatoriais do SUS. Contudo, essa abordagem apresenta limitações, uma vez que os códigos utilizados não permitem identificar de forma inequívoca a linha de tratamento nem o histórico terapêutico prévio, podendo resultar em superestimação da população-alvo.. O demandante não apresentou também nenhuma validação desta proporção, de modo que este valor adotado deve ser interpretado com cautela.

Outra fonte de incerteza está no uso da escala ECOG. Esta é uma medida clínica obtida por avaliação médica direta e não se encontra disponível de forma estruturada. Dessa forma, o critério de exclusão foi operacionalizado como pressuposto, alinhado aos critérios de inclusão dos ensaios clínicos que fundamentam a evidência de eficácia e à prática assistencial usual, não sendo possível sua mensuração direta em bases secundárias. Além disso, a proporção utilizada para selecionar as pacientes foi obtido de um estudo retrospectivo francês e pode não expressar a realidade brasileira (53).

Também se utilizou o percentual de pacientes que tem a proteína PD-L1 positiva do estudo Keynote 826, uma vez que não foi identificado um teste diagnóstico no SUS. Isto porque embora o procedimento 02.03.02.004-9 do SIGTAP permita a realização de imuno-histoquímica para avaliação da expressão de PD-L1, o código não especifica o clone de anticorpo a ser utilizado nem o método de interpretação do resultado. Em particular, não há exigência de utilização do Combined Positive Score (CPS), que foi o critério empregado nos estudos clínicos que fundamentam a indicação do pembrolizumabe. Dessa forma, a utilização do procedimento como mecanismo de reembolso não garante, por si só, que o teste realizado seja tecnicamente equivalente ao utilizado na evidência clínica. Isto significa que não se pode garantir que as apenas as pacientes com elegíveis ao tratamento receberão o tratamento com o pembrolizumabe.

7.2.3 Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha

Para estimativa do custo de aquisição do pembrolizumabe foi considerado o número médio de doses utilizadas no ensaio KEYNOTE 826, conforme detalhado na figura 12, com um consumo de 18,68 apresentações de 200mg ao preço de R\$ 15.120,00 e um custo por paciente de R\$ 280.609,00 (duzentos e oitenta mil e seiscentos e nove reais). Para uma adoção rápida da tecnologia o gasto total em cinco anos seria de aproximadamente novecentos e oitenta e nove mil reais e para a difusão lenta de seiscentos e dezessete mil reais (Tabela 19).

Tabela 19 Custo de aquisição do medicamento

| Adoção | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|---------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Rápida | | | | | |
| Por ano | 77.871.017 | 125.241.515 | 184.548.311 | 257.063.672 | 344.468.837 |
| Acumulada | 77.871.017 | 203.112.532 | 387.660.843 | 644.724.515 | 989.193.352 |
| lenta | | | | | |
| Por ano | 25.957.006 | 62.620.757 | 110.728.986 | 171.375.781 | 246.049.169 |
| Acumulada | 25.957.006 | 88.577.763 | 199.306.750 | 370.682.531 | 616.731.700 |

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

7.3 Análise Ponderada Multi-indicação

7.3.1 Modelo Demandante

Este item descreve a proposta do demandante de realizar uma análise de custo-efetividade conjunta e ponderada para as quatro indicações do pembrolizumabe avaliadas pela CONITEC — câncer de mama triplo-negativo (CMTN), câncer do colo do útero, câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e carcinoma de esôfago —, fundamentada no arcabouço metodológico proposto por O'Donnell et al. (2020). A razão de custo-efetividade incremental ponderada (RCEI ponderada) foi calculada pela agregação dos incrementos de custo e benefício de cada indicação, ponderados pelo tamanho populacional elegível. A descrição completa encontra-se disponível no anexo 2.

Em todos os cenários avaliados, a RCEI ponderada permaneceu acima do limiar de R\$ 120.000/QALY. No cenário de adoção rápida (market share de 90% ao quinto ano), com e sem o fator de correção de 2,8 aplicado aos custos do SIGTAP, a RCEI ponderada foi de R\$ 148.864/QALY e R\$ 158.747/QALY, respectivamente. No cenário de adoção lenta (market share de 50% ao quinto ano), os valores foram R\$ 159.029/QALY e R\$ 164.373/QALY. Para que a RCEI ponderada atingisse o limiar, o preço do pembrolizumabe deveria ser reduzido entre 18% (R\$ 6.205,55 para adoção rápida) e 24% (R\$ 5.772,49 na adoção lenta) em relação ao preço de lista de R\$ 7.560,00 por frasco. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03 bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida.

Do ponto de vista metodológico, a abordagem apresenta limitações relevantes. A RCEI agregada não constitui grandeza aditiva e não preserva as propriedades formais da análise incremental, introduzindo risco de subsídio cruzado implícito entre indicações com distintos perfis de custo-efetividade. Identificou-se, ainda, inconsistência temporal na construção da métrica, decorrente da combinação de incrementos estimados em horizonte de vida inteira com populações ponderadoras projetadas em cinco anos. A abordagem não encontra respaldo nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde. Recomenda-se que os resultados sejam considerados exclusivamente como informação contextual de suporte ao processo de recomendação da CONITEC.

7.3.2 Modelo NATS

A avaliação econômica foi conduzida a partir de um modelo de sobrevida particionada multi-indicação, adaptado para quatro tumores sólidos (CPNPC, mama neoadjuvante, esôfago e colo de útero), sob a perspectiva do SUS e horizonte de vida inteira (612 meses), com taxa de desconto de 5%. As curvas de sobrevida global e livre de progressão foram extraídas de ensaios clínicos pivotais (KEYNOTE), reconstruídas por métodos de dados individuais e ajustadas a distribuições paramétricas com base em critérios AIC/BIC, garantindo robustez na extrapolação. Custos incluíram tratamento, monitoramento e hospitalizações, com uso de dados do DATASUS e SIGTAP, além de validação por especialista clínico. O modelo considerou múltiplas combinações de incorporação do pembrolizumabe entre as

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

indicações, ponderadas por prevalência, permitindo capturar interações entre populações e estratégias — um avanço metodológico relevante frente às avaliações tradicionais de indicação única. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística (incluindo Tornado e limiar de preço) e probabilística, com especial atenção à calibração das curvas via hazards e à incerteza paramétrica.

Os resultados demonstraram que, ao preço proposto (R\$7.560 por ampola de 100 mg), a estratégia de usar o medicamento apenas nos pacientes com câncer de mama se mantém custo-efetiva frente ao limiar de R\$105.000 por ano de vida ganho, enquanto todas as demais combinações apresentam ICERs substancialmente acima do limiar. Observa-se uma hierarquia incremental de incorporação (mama → pulmão → colo de útero → esôfago), com perda progressiva de eficiência. A análise de sensibilidade evidenciou de forma consistente que o preço do medicamento é o principal determinante do ICER, superando amplamente o impacto de incertezas clínicas, incluindo variações nas curvas de sobrevida. A construção de limiares de preço mostrou que para incluir o medicamento também para pacientes com câncer de pulmão o preço deveria ser reduzido para R\$3.185, para incluir pacientes com câncer de colo de útero, reduzir para R\$2.254 e para incluir para todas as indicações a redução deveria chegar a R\$2.134 por ampola, para a incorporação manter a eficiência do SUS, ficando abaixo do limiar de custo-efetividade. As análises probabilísticas confirmaram esses achados, com cerca de 46–51% das simulações abaixo do limiar nos preços ajustados, indicando coerência com os resultados determinísticos. Em síntese, o estudo reforça que estratégias de precificação condicionadas à indicação são centrais para viabilizar acesso ampliado com eficiência no SUS.

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A incorporação do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe, para o tratamento de primeira linha do CCU persistente, recorrente ou metastático em pacientes com expressão de PD-L1 ($CPS \geq 1$) tem sido objeto de avaliação por diversas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Em março de 2025, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica de Portugal aprovou por unanimidade a inclusão do pembrolizumabe no Formulário Nacional de Medicamentos para esta indicação, baseando-se na demonstração de benefício clínico significativo em SLP (56). O sistema espanhol, através da *Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), divulga em 30 de outubro de 2024 um Informe de Posicionamento terapêutico sobre a tecnologia, identificando com base nas evidências disponíveis, que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia, com ou sem bevacizumabe, configura uma opção preferencial de primeira linha para pacientes com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático, selecionadas por expressão de PD-L1 e bom estado funcional, embora associada a maior toxicidade e com incertezas quanto ao balanço benefício-risco da manutenção do tratamento além dos tempos preconizados (12). Segundo o *Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos* - BIFIMED, seu financiamento não está autorizado (57).

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

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) do Reino Unido emitiu parecer favorável em janeiro de 2023, recomendando-o com restrição de interrupção do tratamento após dois anos de terapia ininterrupta e condicionando o acesso à existência de acordos comerciais que demonstrem custo-efetividade aceitável (58). Em dezembro de 2023, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da Inglaterra publicou orientação (TA939) recomendando a incorporação, estabelecendo que o tratamento deve ser interrompido após 2 anos ou na progressão da doença, aplicando critérios de fim de vida e condicionando a decisão à manutenção de acordos comerciais confidenciais (59). O Sistema de Saúde inglês passou a financiá-lo em 12/03/2024.

O Comitê Consultivo de Farmacologia e Terapêutica da Nova Zelândia (PHARMAC) avaliou o pembrolizumabe em maio de 2024, emitindo recomendação com alta prioridade para seu uso em combinação com quimioterapia sem bevacizumabe, mas aconselhando a não incorporação da combinação tripla com bevacizumabe devido à insuficiência de evidências de benefício adicional e aos efeitos adversos associados (60). A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão aprovou-o em 2016, enfatizando a necessidade de monitoramento rigoroso de eventos adversos imunomediados e estabelecendo protocolos específicos para identificação precoce e manejo dessas complicações. Não encontrou-se nota no Ministério da Saúde e Bem estar sobre sua incorporação (61,62). O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou seu reembolso, condicionado a redução de preço, estabelecendo critérios de elegibilidade alinhados com a população do estudo pivotal e regra de descontinuação após 2 anos de terapia ininterrupta ou 35 semanas (29). Não conseguimos acesso ao site do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália.

As avaliações internacionais convergem no reconhecimento do benefício clínico demonstrado no estudo KEYNOTE-826, particularmente em SLP e SG, com consenso quanto à aplicação de critérios especiais de avaliação refletindo a gravidade da condição e a limitação de alternativas terapêuticas. Destacam-se quatro aspectos transversais: todas as agências condicionaram recomendações positivas à existência de acordos de compartilhamento de risco ou descontos que assegurem custo-efetividade aceitável; há convergência quanto ao estabelecimento de regra de interrupção aos 2 anos ou 35 ciclos; a experiência neozelandesa questiona o benefício incremental do bevacizumabe quando adicionado à combinação; e a abordagem japonesa e canadense enfatizam particularmente aspectos de farmacovigilância e padronização de testes de PD-L1 (29,30,60). A consistência das decisões favoráveis entre sistemas com diferentes estruturas de financiamento e limiares de custo-efetividade reforça a robustez das evidências clínicas, embora sempre condicionado à viabilidade econômica assegurada por mecanismos apropriados de precificação e compartilhamento de risco.

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

Quadro 12. Síntese - Incorporação do Pembrolizumabe

| Agência/País | Situação para a Indicação | Fonte |
|-------------------------------------|--|---|
| INFARMED/Portugal | Incorporado (março/2025). Aprovação unânime para inclusão no Formulário Nacional de Medicamentos | Ata 126ª Reunião do Plenário da CNFT, 14/03/25 (56) |
| AEMPS/Espanha | Não incluído para financiamento. Condicionado com acordo preço/volume, desconto adicional e monitoramento via Seguimed | BIFIMED: Buscador situación financiación medicamentos - Nomenclátor Dezembro (57) |
| SMC/Escócia (Reino Unido) | Recomendação favorável ao NHS escocês (janeiro de 2023) com restrição de uso (máximo 2 anos). Condicionado a acordos comerciais confidenciais. Critérios de fim de vida e equivalente órfão aplicados | SMC2501, Pembrolizumab (Keytruda), 13/01/23 (58) |
| NICE e NHS/Inglaterra (Reino Unido) | Incorporado (dezembro/2023). Recomendação positiva (TA939) com interrupção aos 2 anos ou progressão. Critérios de fim de vida aplicados. Condicionado a acordos comerciais confidenciais | NICE TA939 (59) |
| PHARMAC/ Nova Zelândia | Recomendação diferenciada, mas não esta incorporado (maio/2024). Alta prioridade para pembrolizumabe + quimioterapia SEM bevacizumab. Não recomendado para terapia tripla com bevacizumabe | PTAC Meeting Record, 16-17 (60) |
| PMDA/ Japão | Aprovação de uso com ênfase em monitoramento rigoroso de eventos adversos imunomediados e protocolos específicos de farmacovigilância. | PMDA Approval Document 000266143, Março 2016 (61,62) |
| CDA-AMC - Canadá | Incorporado com condições. Recomendação de reembolso condicionada a redução de preço. Regra de descontinuação aos 2 anos/35 ciclos. Ênfase em padronização de testes PD-L1 | PC0292-Keytruda-Cervical, (29) |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: SMC = Scottish Medicines Consortium; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PHARMAC = Pharmaceutical Management Agency; PBAC = Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; CDA-AMC = Canada's Drugs Agency; CNFT = Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica; PTAC = Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Nota: Todas as incorporações positivas foram condicionadas à existência de acordos de compartilhamento de risco financeiro ou ajustes de preço confidenciais que assegurem relação custo-efetividade aceitável. A Nova Zelândia apresenta posicionamento diferenciado ao recomendar apenas a terapia dupla (pembrolizumabe + quimioterapia) sem bevacizumabe.

9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1** . Ainda, conforme definido pelo demandante, foram buscadas tecnologias que fossem utilizadas em associação com quimioterapia

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

(paclitaxel + cisplatina ou carboplatina) com ou sem bevacizumabe. Não houve restrição para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1 . A busca foi realizada em novembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C53, fases de estudo 3,4 (63);
- ClinicalTrials: *Cervical Cancer | Other terms: persistent or Metastatic or Recurrent | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (64)
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Uterine cervix tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("Persistent OR Metastatic OR Recurrent")* (65).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (66–68).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no *Nice* (*National Institute for health and care excellence*) (69) e *CDA* (*Canada's Drug Agency*) (70).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **quatro** tecnologias para tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático (Quadro 13).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise | Recomendação de agência de ATS |
|-----------------|--|----------------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Atezolizumabe | Anti-PD-L1 | Intravenosa | Fase 3 ^a | - | - |
| Cadonilimabe* | Inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico; anti-PD-L1 | Intravenosa | Fase 3 ^a | - | - |
| Socazolimabe* | Anti-PD-L1 | Intravenosa | Fase 3 ^b | - | - |
| Zimberelimabe* | Anti-PD-L1 | Intravenosa | Fase 3 ^c | - | - |

Fontes: Cortellis (65); Clinica ltrials (64); EMA (67); ANVISA.(63) e FDA (68).

Legenda: ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Anti-PD-L1 – Inibidor do ligante 1 da morte celular programada

* Registrado na China para câncer de colo do útero

^a Ativo, não recrutando

^b Recrutando

^c Ainda não recrutando

O **atezolizumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante IgG1, inibidor do ligante 1 da morte celular programada (anti-PD-L1). O medicamento está aprovado mundialmente para vários tipos de cânceres, tais como câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma hepatocelular, melanoma. Com relação a

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

indicação da presente demanda, foi identificado um estudo clínico de **fase 3** (NCT03556839), aberto, multicêntrico, iniciado em setembro de 2018. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da quimioterapia com platina mais paclitaxel com bevacizumabe e atezolizumabe *versus* quimioterapia com platina mais paclitaxel e bevacizumabe em carcinoma metastático (estágio IVB), persistente ou recorrente de colo do útero, sem seleção de pacientes com base na expressão de PD-L1, permitindo uma avaliação da atividade do atezolizumabe em todos os pacientes. O estudo foi finalizado em agosto de 2025. Resultados preliminares divulgados em periódico científico apontaram para melhora significativa na sobrevida livre de progressão e da sobrevida global (64,65,71).

O **cadonilimabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico e anti-PD-L1, que foi desenvolvido na China para o tratamento do câncer de colo do útero, estando também em desenvolvimento para tratamento de outros cânceres, incluindo tumores sólidos avançados, melanoma, adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer de mama triplo-negativo, dentre outros. O medicamento foi lançado em julho de 2022 na **China** para câncer de colo do útero. Em junho de 2025, o medicamento foi aprovado, nesse mesmo país, para o tratamento de primeira linha do câncer cervical persistente, recorrente ou metastático, em combinação com quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe. Em fevereiro de 2021, o FDA concedeu a designação de “**medicamento órfão**” para o tratamento do câncer de colo do útero (exceto estágio muito inicial IA1) (64,65).

O **socazolimabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado, anti-PD-L1, que foi desenvolvido na China para o tratamento de câncer de colo do útero metastático, estando também em desenvolvimento para tratamento de outros cânceres, incluindo câncer de pulmão de pequenas células em estágio avançado, osteossarcoma, carcinoma urotelial (carcinoma de células transicionais), tumor da vesícula biliar, dentre outros. Em janeiro de 2024, o medicamento foi lançado na **China** para o tratamento de câncer de colo do útero recorrente ou metastático. Em junho de 2024, um estudo clínico de **fase 3** (NCT06459687), controlado por placebo, foi iniciado em novembro de 2024, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do socazolimabe combinado com quimioterapia com ou sem bevacizumabe, incluindo uma combinação de socazolimabe + cisplatina ou carboplatina + paclitaxel + bevacizumabe, em pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático. A previsão de conclusão do estudo é setembro de 2028 (64,65).

O **zimberelimabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado, anti-PD-L1. Na **China**, o medicamento é indicado para o tratamento de linfoma de Hodgkin clássico recorrente ou refratário (2021) e, como monoterapia, no câncer de colo do útero recorrente ou metastático com expressão positiva de PD-L1 (CPS \geq 1) que progrediu após uma ou mais linhas de quimioterapia padrão baseada em platina (2023). Em maio de 2023, um estudo clínico de **fase 3** (NCT05798819) foi iniciado na China, para avaliar o zimberelimabe em combinação com quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe como tratamento de primeira linha para câncer cervical persistente, recorrente ou metastático. A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2026 (64,65).

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

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese das publicações derivadas do ensaio clínico randomizado de fase III KEYNOTE-826 demonstrou benefício clínico consistente do pembrolizumabe associado à quimioterapia à base de platina, com ou sem bevacizumabe, em comparação à quimioterapia isolada no tratamento de pacientes adultas com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático com expressão de PD-L1. Observou-se redução estatisticamente significativa do risco de morte e de progressão da doença, traduzida em ganhos de SG (HR ~ 0,58–0,64) e SLP (HR ~ 0,52–0,62), com alta certeza da evidência para ambos os desfechos críticos, consistentes ao longo de diferentes períodos de seguimento e independentemente do nível de expressão de PD-L1. Adicionalmente, os desfechos de resposta tumoral favoreceram a intervenção, com aumento da TRO, maior proporção de RC e prolongamento clinicamente relevante da DRE, classificados com certeza da evidência alta para TRO e RC, e moderada para DRE, em razão de imprecisão nas estimativas. No que se refere à QV, os resultados indicaram manutenção de escores globais e de função física semelhantes entre os grupos, com evidência de benefício no tempo até deterioração verdadeira do estado geral de saúde em pacientes com PD-L1 ≥ 1 . Contudo, a certeza da evidência foi considerada baixa, principalmente devido a limitações metodológicas relacionadas a dados faltantes e imprecisão. Em relação à segurança, o pembrolizumabe associado à quimioterapia apresentou incidência semelhante de EAs de qualquer grau quando comparado ao controle, porém maior frequência de EAs grau 3–5, eventos adversos graves e eventos imunomediados, considerado compatível com seu mecanismo de ação, e com certeza da evidência variando de moderada a alta. De modo geral, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés para a maioria dos desfechos avaliados, e o conjunto das evidências disponíveis sustenta um balanço benefício-risco favorável ao pembrolizumabe, especialmente para os desfechos críticos de eficácia.

A avaliação de custo-utilidade, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e um horizonte temporal de toda a vida, calculou um ganho de 1,855 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) para o pembrolizumabe mais quimioterapia (3,587 QALYs) em comparação com a quimioterapia isolada (1,732 QALYs). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) variou dependendo da inclusão do fator de correção para custos não federais: R\$ 163.410/QALY (Com fator de correção); e R\$ 152.489/QALY (Sem fator de correção). A análise de sensibilidade probabilística indicou que a probabilidade de a tecnologia ser custo-efetiva é de 1,1% (com fator de correção) ou 6,0% (sem correção). Independente do uso do fator de correção o uso do pembrolizumabe não é custo efetivo para um limiar de R\$ 120.000,00/QALY. Deve-se notar que o modelo econômico apresenta limitações relacionadas à incerteza estrutural devido à extrapolação de desfechos clínicos (SLE e SG) para um horizonte de longo prazo (51 anos). A análise agregada proposta pelo demandante em todos os cenários avaliados a RCEI ficou acima do limiar de 120.000,00 R\$/QALY. Para que se atingisse o limiar, o preço do pembrolizumabe deveria ser reduzido entre 18% e 24% em relação ao preço de lista de R\$ 7.560,00 por frasco.

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

O Impacto Orçamentário (IO) líquido acumulado ao longo de cinco anos no SUS é dependente da velocidade de adoção e dos custos considerados. Para um cenário em que se teria um *market share* de 90% em cinco anos, o IO seria de 988 milhões de reais e de 615 milhões para 50%, sem considerar o fator de correção. Considerando o fator de correção, estes valores seriam 979 milhões e 608 milhões respectivamente. O custo do teste diagnóstico foi de, em média, 1,38 milhões de reais. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03 bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 3/2026 esteve aberta durante o período de 5/01/2026 a 14/01/2026 e recebeu quatro inscrições. A representante titular não compareceu nos encontros preparatórios, inviabilizando a sua participação. A representante suplente estava presente nos encontros preparatórios. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante informou residir na cidade de Itu, em São Paulo, e que realiza tratamento na capital paulista. Relatou que foi diagnosticada com câncer de colo de útero aos 43 anos. Quanto ao início do diagnóstico, relatou que, em fevereiro de 2024, aos 40 anos, estava em tentativa de Fertilização in Vitro (FIV). Até então, fazia tratamento para endometriose e utilizava DIU, que precisou ser retirado durante a aspiração dos óvulos. Durante a aspiração dos óvulos, foi identificada uma lesão no colo do útero, sendo então coletada uma amostra para biópsia, cujo resultado foi inconclusivo. Posteriormente, foi encaminhada para a realização de colposcopia, ocasião em que o médico informou não ser possível visualizar o colo do útero. Além disso, foi identificada a presença de uma formação semelhante a um mioma, possivelmente deslocada durante a retirada do DIU, sendo indicada sua remoção. Com a ginecologista que já a acompanhava, realizou a retirada da lesão e, posteriormente, um exame de Papanicolau, em setembro de 2023. Após esses procedimentos, tentou uma nova FIV, em outubro.

Entre outubro e dezembro de 2023, apresentou hemorragia intensa acompanhada de dor, inicialmente atribuída à endometriose. Diante da persistência dos sintomas, procurou um especialista em endometriose, em São Paulo, em busca de tratamento. Durante esse período, precisou ser hospitalizada devido à presença de um abscesso uterino. Foi então submetida a exame de ressonância magnética, que possibilitou o diagnóstico de câncer. A biópsia inicial apresentou resultado inconclusivo, sendo necessária a realização de análise imunohistoquímica. Em 2 de fevereiro de 2024, o diagnóstico foi confirmado. Inicialmente, a doença foi classificada como grau 2, sendo indicada a realização de cirurgia robótica para estadiamento tumoral. Durante o procedimento, foi necessária a retirada dos ovários devido à presença de uma massa na região, posteriormente associada à endometriose. No entanto, já havia comprometimento de linfonodos uterinos por células cancerígenas, o que levou à reclassificação para grau 3.

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

Em relação ao início do tratamento do câncer do colo do útero, relatou que o médico responsável por acompanhá-la participava de uma pesquisa clínica com vagas destinadas a mulheres, nas quais as participantes eram sorteadas para receber imunoterapia. À época, em fevereiro de 2024, não foi selecionada para esse grupo. Ainda assim, integrou o estudo, sendo tratada com a terapia convencional.

De acordo com seu relato, o câncer foi diagnosticado em estágio avançado (III). Por esse motivo, foi submetida ao tratamento convencional, com quimioterapia e radioterapia, totalizando seis sessões de quimioterapia e quatro de braquiterapia, concluídas em maio de 2024. Em agosto do mesmo ano, o cirurgião responsável optou pela realização de uma nova biópsia, diante da suspeita de resposta insuficiente ao tratamento. O exame confirmou a persistência do tumor, sendo indicada a realização de histerectomia. Em setembro de 2024, foi internada para o procedimento cirúrgico; no entanto, apresentou febre persistente durante a internação, o que levou ao adiamento da cirurgia. Na investigação da causa da febre, identificou-se que o tumor estava em contato com a bexiga, o que aumentava o risco cirúrgico.

Destaca que, diante da complexidade do quadro, o oncologista realizou avaliação conjunta com outros profissionais para definição da melhor conduta terapêutica. Foi então orientada a iniciar um novo ciclo de quimioterapia associado à imunoterapia (pembrolizumabe), condicionado à positividade do marcador PD-L1. Após confirmação da compatibilidade, iniciou o tratamento, em 14 de outubro de 2024, quando o tumor tinha 3,5 cm. O protocolo inicial previa quatro sessões de quimioterapia associadas à imunoterapia, com possibilidade de extensão. Nas primeiras sessões, relatou eventos adversos decorrentes do tratamento quimioterápico. Em dezembro, após três ciclos, houve necessidade de atraso no seguimento terapêutico devido à queda das plaquetas. Exames de imagem realizados nesse período evidenciaram redução tumoral para 1,8 cm, o que foi considerado um resultado positivo. Na sequência, realizou mais duas sessões com redução de 20% na dose de quimioterapia. Ao realizar a última sessão, em 6 de janeiro de 2025, foi hospitalizada em decorrência de plaquetopenia, com contagem de 11 mil plaquetas.

A equipe médica optou por suspender a quimioterapia devido aos eventos adversos apresentados, dando continuidade ao tratamento exclusivamente com imunoterapia. A partir de março de 2025, passou a realizar a imunoterapia a cada 21 dias. Em junho do mesmo ano, exames de imagem indicaram estabilidade do tumor, mantendo-se com 1,8 cm. Durante o tratamento, foi diagnosticada com hipotireoidismo, possivelmente associado à imunoterapia. Relata que, em decorrência de falha no monitoramento dos níveis de TSH, esses teriam alcançado valores elevados, chegando a 200. Destaca que enfrentou um período de dores intensas. Com o início do tratamento específico para o hipotireoidismo, apresentou melhora clínica.

Em setembro de 2025, cerca de um ano após o diagnóstico, exames de imagem não identificaram mais a presença do tumor, indicando remissão completa da doença. Refere que o resultado foi alcançado com o uso de pembrolizumabe. Destaca que, apesar da gravidade do quadro inicial, retomou suas atividades profissionais, atuando como professora em

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

dois períodos. Afirma não apresentar mais sintomas da doença e considera fundamental ampliar o acesso de outras mulheres a essa tecnologia.

A participante foi questionada sobre o tratamento atual, sua periodicidade e as perspectivas terapêuticas. Conforme seu relato, após a identificação de um tumor com 3,5 cm, foi orientada quanto ao uso do pembrolizumabe por um período mínimo de dois anos, com previsão de término em outubro de 2026. Atualmente, realiza infusões a cada 21 dias, em São Paulo. No momento da aplicação, são realizados exames laboratoriais de rotina, e a infusão, administrada por via intravenosa por meio de cateter, tem duração aproximada de 30 minutos. No último exame de imagem, foi identificada uma pequena lesão, descrita como um “pontinho” de 7,5 mm no lado esquerdo do músculo psoas. Segundo o médico assistente, trata-se possivelmente de uma alteração pré-existente, associada a uma célula mais resistente. A participante aguarda a realização de novo exame de imagem para reavaliação do quadro. O acesso ao tratamento ocorreu por meio de plano de saúde.

12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

O demandante fez a submissão para quatro indicações: câncer de mama, esôfago, colo do útero e pulmão, por este motivo aplicou na avaliação econômica a abordagem de multi-indicação. Em função da complexidade da temática e inovação metodológica, a pedido do DGITS, foi conduzida uma análise adicional alternativa. Após a apresentação de ambas, o Comitê de medicamentos discutiu o tema individualmente, ponderando os resultados apresentados da AVE e AIO com os diferentes métodos.

Não foram apresentados questionamentos adicionais, uma vez que os tamanhos de efeito observados para as quatro indicações se mostraram consistentes, tendo sido reconhecido o benefício clínico do pembrolizumabe, bem como as limitações associadas à análise econômica e ao impacto orçamentário.

Foi destacado que o demandante apresentou uma metodologia de análise econômica ponderada multi-indicação; no entanto, foram levantadas preocupações quanto às limitações metodológicas inerentes a essa abordagem, especialmente no que se refere ao risco de subsídio cruzado entre indicações, em que aquelas com melhor desempenho econômico podem compensar outras menos custo-efetivas. Os membros observaram que, mesmo com essa abordagem agregada, a razão de custo-efetividade permaneceu acima do limiar adotado como referência, indicando a necessidade de redução relevante de preço, estimada entre 18% e 24%, a depender dos cenários considerados.

Em complemento, foi apresentada análise econômica multi-indicação adicional, elaborada a pedido do DGITS, utilizando abordagem metodológica distinta daquela originalmente proposta pelo demandante, com o objetivo de oferecer uma perspectiva alternativa para a avaliação conjunta das indicações. Essa abordagem foi considerada pertinente pelos membros, na medida em que avaliou diferentes combinações possíveis de incorporação entre as indicações (câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama triplo negativo, câncer de esôfago e câncer de colo do útero), permitindo identificar cenários mais eficientes. Nessa análise, destacou-se que apenas uma das indicações

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

se mostrou custo-efetiva de forma isolada (indicação para câncer de mama), enquanto as demais apresentaram resultados menos favoráveis, indicando a necessidade de redução do preço proposto para tornar a tecnologia compatível com os parâmetros de custo-efetividade. Os membros destacaram que a abordagem multi-indicação representa um avanço metodológico relevante e pode contribuir para o aprimoramento das avaliações econômicas em contextos mais complexos.

Por fim, os membros reconheceram a importância da imunoterapia e o interesse em ampliar seu acesso no SUS; entretanto, observaram que a razão de custo-efetividade permaneceu acima dos limites considerados aceitáveis, sendo necessária redução relevante de preço para que a tecnologia se torne compatível com as condições de sustentabilidade do sistema. O impacto orçamentário também foi considerado elevado, reforçando preocupações com a sustentabilidade do sistema de saúde.

Relatório preliminar

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

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 150ª Reunião Ordinária, realizada no dia 09 de abril de 2026, deliberaram, por maioria simples, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação ao SUS de pembrolizumabe para o tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 ≥ 1 . A decisão foi baseada em incertezas quanto à eficiência econômica da tecnologia e aos valores estimados de impacto orçamentário em uma possível incorporação, bem como na expectativa de apresentação de uma nova proposta de preço para o pembrolizumabe.

Relatório preliminar

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

14 REFERÊNCIAS

1. Chuang LT, Temin S, Berek JS. Management and Care of Patients With Invasive Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Rapid Recommendation Update. *JCO Glob Oncol.* 4 de março de 2022;8:e2200027. doi:10.1200/GO.22.00027 PubMed PMID: 35245079; PubMed Central PMCID: PMC8920468.
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* julho de 2017;28:iv72–83. doi:10.1093/annonc/mdx220
3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos: Colo de útero [Internet]. SBOC; 2025 [citado 24 de novembro de 2025]. Disponível em: https://sboc.org.br/images/9_-_Diretrizes_SBOC_2025_-_Colo_do_uterov9_FINAL.pdf
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Relatório de Recomendação do Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático. Ministério da Saúde; 2017.
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria conjunta SAES/SECTICS nº 13, de 29 de julho de 2025. 13. 29 de julho de 2025.
6. Grau JF, Farinas-Madrid L, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, Oaknin A. Advances in immunotherapy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* março de 2023;33(3):403–13. doi:10.1136/ijgc-2022-003758
7. de Juan, A., Redondo, A., Rubio, M.J., Cueva, J., García, Y. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 1º de janeiro de 2020;22:270–8. doi:https://doi.org/10.1007/s12094-019-02271-z
8. Shastri SS, Temin S, Almonte M, Basu P, Campos NG, Gravitt PE, et al. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline Update. *JCO Glob Oncol.* 26 de setembro de 2022;8:e2200217. doi:10.1200/GO.22.00217 PubMed PMID: 36162041; PubMed Central PMCID: PMC9812449.
9. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [citado 24 de setembro de 2025]. 159e p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
10. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol.* 20 de dezembro de 2023;41(36):5505–11. doi:10.1200/JCO.23.00914
11. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

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

(Gynecologic Oncology Group 240). The Lancet. outubro de 2017;390(10103):1654–63. doi:10.1016/S0140-6736(17)31607-0

12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab en el tratamiento del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2024 [citado 3 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-315-Keytruda-pembrolizumab-QT-bevacizumab.pdf>
13. Lorin L, Bertaut A, Hudry D, Beltjens F, Roignot P, Bone-Lepinoy MC, et al. About invasive cervical cancer: a French population based study between 1998 and 2010. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1º de agosto de 2015;191:1–6. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.04.007
14. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 11 de novembro de 2021;385(20):1856–67. doi:10.1056/NEJMoa2112435
15. International Agency for Research on Cancer (IARC), Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [institucional] [Internet]. 2025 [citado 11 de dezembro de 2025]. Cancer Tomorrow. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/>
16. Rodrigues AN, De Melo AC, Calabrich AFDC, Cronenberger E, Torres KL, Damian F, et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). Int J Gynecol Cancer. fevereiro de 2022;32(2):141–6. doi:10.1136/ijgc-2021-002972
17. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023 [citado 6 de dezembro de 2025]. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
18. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-Gonzalez A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. J Glob Oncol. 25 de maio de 2016;2(5):311–40. doi:10.1200/JGO.2016.003954 PubMed PMID: 28717717; PubMed Central PMCID: PMC5493265.
19. Kim YM, Nishio S, Kim SI, Hasegawa K, Dubot C, Cáceres MV, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab in East Asian participants with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: results from KEYNOTE-826 final analysis. J Gynecol Oncol. 2025;36(4):e110. doi:10.3802/jgo.2025.36.e110
20. Lorusso D, Colombo N, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study. Ann Oncol. janeiro de 2025;36(1):65–75. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.002
21. Caruso G, Wagar MK, Hsu HC, Hoegl J, Rey Valzacchi GM, Fernandes A, et al. Cervical cancer: a new era. Int J Gynecol Cancer. dezembro de 2024;34(12):1946–70. doi:10.1136/ijgc-2024-005579
22. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93–9. doi:10.3322/caac.21388
23. Dey T, Agrawal S. Immunotherapy in cervical cancer: an innovative approach for better treatment outcomes. Explor Target Anti-Tumor Ther. 2 de março de 2025;6:1002296. doi:10.37349/etat.2025.1002296

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

24. Câncer IN de. Câncer do Colo do Útero: Conduas do INCA. Rev Bras Cancerol. 29 de dezembro de 2000;46(4):351–4. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2000v46n4.2415
25. Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. abril de 2023;24(4):392–402. doi:10.1016/S1470-2045(23)00052-9
26. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. outubro de 2024;404(10460):1321–32. doi:10.1016/S0140-6736(24)01808-7
27. Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses From the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1º de fevereiro de 2024;10(2):185. doi:10.1001/jamaoncol.2023.5410
28. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda (MSD). KEYTRUDA - bula profissional (ANVISA). Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda; 2025.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab (Keytruda) - 4431. Can J Health Technol. 1º de março de 2023;CADTH Reimbursement Review3(3):133.
30. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). PC0292 Keytruda - Draft CADTH Recommendation November 3, 2022_for posting [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 [citado 20 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0292%20Keytruda%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20November%203%202022_for%20posting.pdf
31. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 10 de novembro de 2016;375(19):1823–33. doi:10.1056/NEJMoa1606774
32. Drugbank. Pembrolizumab [Internet]. 2025 [citado 3 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
33. European Medicine Agency (EMA). Keytruda, INN-pembrolizumab [Internet]. European Medicine Agency (EMA); [citado 17 de setembro de 2025]. p. 106. Relatório N. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170616137940/anx_137940_pt.pdf?utm_source=chatgpt.com
34. Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda (MSD). Parecer Técnico-Científico Pembrolizumabe no tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1. Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda (MSD); 2025.
35. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Registro- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Keytruda>
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED [Internet]. 2025 [citado 14 de novembro de 2025]. Listas de preços de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

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

37. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [institucional] [Internet]. 2025 [citado 14 de novembro de 2025]. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
38. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Portaria 957. 26 de setembro de 2014. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancer-de-pulmao/view?utm_source=chatgpt.com
39. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. junho de 2017;18(S3):280. doi:10.1186/s13063-017-1978-4
40. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898 PubMed PMID: 31462531.
42. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;Education and Debate328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
43. Nishio S, Yonemori K, Usami T, Minobe S, Yunokawa M, Iwata T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with persistent, recurrent or metastatic cervical cancer: Results from KEYNOTE -826. *Cancer Sci*. novembro de 2022;113(11):3877–87. doi:10.1111/cas.15479
44. Hinojosa-Gonzalez DE, Escarcega-Bordagaray JA, Murillo-Torres RM, Torres-Martinez M, Heredia FM. Immune checkpoint therapy in locally advanced, persistent, recurrent, and metastatic cervical cancer: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 15 de novembro de 2025;ijgo.70648. doi:10.1002/ijgo.70648
45. Qi L, Li N, Lin A, Wang X, Cong J. Efficacy and safety of pembrolizumab on cervical cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. *Front Oncol*. 10 de agosto de 2022;12:910486. doi:10.3389/fonc.2022.910486
46. Zhang X, Yin WJ, Zhang AL, Zhang XX, Ding LJ, Zhang J, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 31 de dezembro de 2024;44(1):2390564. doi:10.1080/01443615.2024.2390564
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898 PubMed PMID: 31462531.
48. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 24 de setembro de 2014;349(sep24 5):g5630–g5630. doi:10.1136/bmj.g5630
49. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Ministério da Saúde; 2014. (ECOS: Economia da Saúde para Gestão do SUS).
50. National Institute of Health and Care Excellence - NICE. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>
51. Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. [citado 29 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
52. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [citado 12 de novembro de 2025]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

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

53. Espenel S, Garcia MA, Langrand-Escure J, Vallard A, Trone JC, Rancoule C, et al. Special Focus on Stage IV Cervical Cancer Patients: A Decade Experience. *Oncology*. 2019;97(3):125–34. doi:10.1159/000500025
54. IBGE - Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia. Projeções da População [Internet]. [citado 4 de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
55. Oncologia O de. Indicadores de Colo do Útero. Observatório de Oncologia [Internet]. 3 de abril de 2024 [citado 19 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/indicadores/2024/indicadores-de-colo-do-utero/>
56. Infarmed. Infarmed [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 20 de dezembro de 2025]. Ata 126ª reunião do plenário da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DPFA8XRrl%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=11637457&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_modifieddayTo%3D20%26_3_curr%3D1%26_3_modifiedyearTo%3D2018%26_3_entryClassName%3Dcom.liferay.portlet.documentlibrary.model.DLFileEntry%26_3_keywords%3Dpembrolizumab%2Bcarcinoma%2Bdo%2Bcolo%2Bdo%2B%25C3%25BAtero%2B%26_3_formDate%3D1766255510447%26_3_modifieddayFrom%3D19%26_3_format%3D%26_3_modifiedyearFrom%3D2018%26_3_modifiedfrom%3D19%252F07%252F2018%26_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D20_PORTLET_11170832%252C20_PORTLET_2018607%252C20_PORTLET_12115022%252C20_PORTLET_11163812%252C20_PORTLET_11162231%252C20_PORTLET_11158235%252C20_PORTLET_11660114%252C20_PORTLET_11166224%252C20_PORTLET_11990654%252C20_PORTLET_11170129%252C20_PORTLET_11436802%252C20_PORTLET_11565309%252C20_PORTLET_11357229%252C20_PORTLET_11838137%252C20_PORTLET_11637430%252C20_PORTLET_10870408%252C20_PORTLET_11637452%252C20_PORTLET_2765684%252C20_PORTLET_11056359%252C20_PORTLET_11439133%26_3_assetCategoryIds%3D%26_3_modifiedselection%3D0%26_3_assetTagNames%3D%26_3_modifiedmonthTo%3D6%26_3_modified%3D%26_3_modifiedmonthFrom%3D6%26_3_modifiedto%3D20%252F07%252F2018%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch
57. Ministerio de Sanidad. Buscadores de medicamentos [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de dezembro de 2025]. Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED). Disponível em: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?cn=712570&metodo=verDetalle&utm_source=chatgpt.com
58. Scottish Medicines Consortium (SMC). Scottish Medicines Consortium [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 20 de dezembro de 2025]. pembrolizumab (Keytruda). Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2767/>
59. National Institute of Health and Care Excellence - NICE. Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer [Internet]. NICE; 2023 [citado 20 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta939/resources/pembrolizumab-plus-chemotherapy-with-or-without-bevacizumab-for-persistent-recurrent-or-metastatic-cervical-cancer-pdf-82615616467909>
60. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting. Record of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting Held on 16 May & 17 May 2024 [Internet]. PHARMAC; 2024 [citado 20 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/2024-08-PTAC-Meeting-Record-Web-Final.pdf>
61. Ministry of Health, Labour and Welfare. Ministry of Health, Labour and Welfare [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 21 de dezembro de 2025]. Ministry of Health, Labour and Welfare: Pharmaceuticals and Medical Devices. Disponível em: <https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/index.html>

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

62. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). PMDA_Japan_000266143_aprovação para ca utero recorrente (sem especificação) [Internet]. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA); 2016. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000226881.pdf>
63. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária P em 21/09/2020 00h00 A. Ensaio clínico autorizado [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
64. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology informationy. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
65. Clarivate Analytics. Cortellis. Drug Report [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
66. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
67. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2023 [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
68. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
69. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. NICE; 2026 [citado 1º de novembro de 2025]. NICE website. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
70. Canada's Drug Agency, CDA-AMC. CDA AMC Website [Internet]. [citado 1º de novembro de 2025]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
71. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, Villacampa G, Takekuma M, Giorgi UD, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02405-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02405-4/abstract)
72. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Making*. fevereiro de 2020;40(2):144–55. doi:10.1177/0272989X19900179
73. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação. Diretrizes metodológicas. Diretriz de avaliação econômica. 3ª edição. [Internet]. Ministério da Saúde. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf
74. Clarivate Analytics, Cortellis. Cortellis [institucional] [Internet]. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. Cortellis. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
75. European Patent Office (EPO). European Patent Office [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Espacenet - Advanced search. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP
76. World Intellectual Property Organization (WIPO). PATENTSCOPE [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. WIPO – Pesquisa nas coleções internacionais e nacionais de patentes. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/search.jsf>

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

77. Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Consulta Base de Dados do INPI [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Consulta Base de Dados do INPI. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>
78. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, US government. FDA [institucional] [Internet]. FDA; 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Orange Book Data Files. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/orange-book-data-files>
79. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.279 [Internet]. Lei nº 9.279. 14 de maio de 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
80. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.196 [Internet]. Lei nº 10.196. 14 de fevereiro de 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm

Relatório preliminar

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

Anexo 1 - Estratégia de busca apresentados pelo demandante e pelos pareceristas

| Estratégia Demandante | Resultados (período) | Estratégia Secretaria Executiva | Resultados (período) |
|---|----------------------|---|----------------------|
| PUBMED | | | |
| <p>((("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Cervical Cancers")) AND ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"))</p> <p>AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR</p> | 127 (08/25) | <p>#1 "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasm*" OR "Cervix Neoplasm*" OR "Cervical Neoplasm*" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer*" OR "Cervical Cancer*"</p> <p>#2 "pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"</p> <p>#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p> | 138 (27/11/25) |

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

| | | | |
|--|-------------|--|----------------|
| <pre>trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))</pre> | | | |
| EMBASE | | | |
| <pre>('uterine cervix cancer'/exp OR 'ca cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cancer of the cervix uteri' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer, uterine cervix' OR 'carcinogenesis of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'cervical cancerogenesis' OR 'cervical carcinogenesis' OR 'cervical malignancies' OR 'cervical malignancy' OR 'cervix ca' OR 'cervix cancer' OR 'cervix cancer, recurrent' OR 'cervix cancer, uterine' OR 'cervix cancerogenesis' OR 'cervix carcinogenesis' OR 'cervix malignancies' OR 'cervix malignancy' OR 'cervix malignancy, recurrent' OR 'cervix uteri cancer' OR 'cervix uterus cancer' OR 'malignancies of the cervix' OR 'malignancy of the cervix' OR 'neoplasma cervicis recurrens' OR 'neoplasma cervicis uteri recurrens' OR 'recurrent cancer of the cervix' OR 'recurrent cervix cancer' OR 'recurrent cervix malignancy' OR 'uterine cervical cancer' OR 'uterine cervix cancer' OR 'uterine cervix cancer, recurrent' OR 'uterine cervix malignancy, recurrent' OR 'uterine neck cancer' OR 'uterus cervix cancer') AND</pre> | 272 (08/25) | <pre>#1 'uterine cervix tumor'/exp OR 'uterine cervix tumor' OR 'cervical neoplasia' OR 'cervical neoplasm' OR 'cervical tumor' OR 'cervical tumorigenesis' OR 'cervical tumour' OR 'cervix neoplasia' OR 'cervix neoplasm' OR 'cervix neoplasms' OR 'cervix tumor' OR 'cervix tumorigenesis' OR 'cervix tumour' OR 'cervix uteri tumor' OR 'neoplasia of the cervix' OR 'neoplasm of the cervix' OR 'neoplastic cervical' OR 'neoplastic cervix' OR 'tumor of the cervix' OR 'tumor of the uterine cervix' OR 'tumour of the cervix' OR 'tumour of the uterine cervix' OR 'uterine cervical neoplasia' OR 'uterine cervical neoplasm' OR 'uterine cervical neoplasms' OR 'uterine cervical tumor' OR 'uterine cervix neoplasia' OR 'uterine cervix neoplasm' OR 'uterine cervix tumour' #2 'pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbb 2102' OR 'pbb2102' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane' OR 'pembrolizumab' #3 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw</pre> | 146 (27/11/25) |

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

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'pembrolizumab' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')</p> | | <p>OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic</p> | |
|---|--|--|--|

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

| | | |
|--|--|--|
| | | <p> review':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic search':ti,ab,kw OR 'systematic searches':ti,ab,kw OR 'systematical literature review':ti,ab,kw OR 'systematical review':ti,ab,kw OR 'systematical reviews':ti,ab,kw OR 'systematically identified':ti,ab,kw OR 'systematically review':ti,ab,kw OR 'systematically reviewed':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'umbrella reviews':ti,ab,kw OR '13616137':is OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR 'meta analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'meta analyses':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'meta analytic':ti,ab,kw OR 'meta analytical':ti,ab,kw OR 'meta analytics':ti,ab,kw OR 'meta analyze':ti,ab,kw OR 'meta analyzed':ti,ab,kw OR 'meta regression':ti,ab,kw OR 'metaanalyses':ti,ab,kw OR 'metaanalysis':ti,ab,kw OR 'metaanalytic':ti,ab,kw OR 'metaanalyze':ti,ab,kw OR 'metaanalyzed':ti,ab,kw OR 'metaregression':ti,ab,kw OR 'network meta analyses':ti,ab,kw OR 'network meta analysis':ti,ab,kw OR 'indirect treatment comparison':ti,ab,kw OR ('indirect':ti,ab,kw OR 'indirectly':ti,ab,kw OR 'mixed':ti,ab,kw) AND ('treatment':ti,ab,kw OR 'treatments':ti,ab,kw OR 'intervention':ti,ab,kw OR 'interventions':ti,ab,kw OR 'therapeutic':ti,ab,kw OR 'therapeutics':ti,ab,kw) AND ('comparison':ti,ab,kw OR 'comparisons':ti,ab,kw) AND ('bayesian':ti,ab,kw AND 'statistical':ti,ab,kw OR 'bayesian statistics':ti,ab,kw)) OR 'adaptive clinical trial (topic)'/de OR 'adaptive clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'early termination of clinical trial'/de OR 'equivalence trial (topic)'/de OR 'equivalence trial'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'multicenter study'/de OR 'non-inferiority trial'/de OR 'phase 1 </p> |
|--|--|--|

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

| | | | |
|---|-----------|---|--------------|
| | | <p>clinical trial (topic)/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase i':ti,ab,kw OR 'phase ii':ti,ab,kw OR 'phase iii':ti,ab,kw OR 'phase iv':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw</p> <p>#4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>#6 'book'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'patent'/it OR 'preprint'/it OR 'tombstone'/it OR 'short survey'/it</p> <p>#7 #5 NOT #6</p> | |
| LILACS | | | |
| <p>("Neoplasias do Colo do Útero" OR "Uterine Cervical Neoplasms" OR "Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Câncer de Colo Uterino" OR "Câncer de Colo do Útero" OR "Câncer do Colo do Útero" OR "Neoplasias de Colo do Útero" OR "Neoplasias do Colo Uterino")) AND (("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "Keytruda"))</p> | 2 (08/25) | <p>#1 MH:"Uterine Cervical Neoplasms" OR "Uterine Cervical Neoplasm*" OR "Cervix Neoplasm*" OR "Cervical Neoplasm*" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer*" OR "Cervical Cancer"</p> <p>#2 pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> | 3 (27/11/25) |
| Cochrane Library | | | |

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

| | | | |
|---|------------------|--|-----------------------|
| <p>#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cervical Cancers" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervical" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cancer of Cervix" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Cancer, Cervix"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> | <p>0 (08/25)</p> | <p>#1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 ("Uterine Cervical Neoplasm" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervical Neoplasm" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cervical Cancer"):ti,ab,kw</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 (pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"):ti,ab,k</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 Filter Cochrane Review</p> | <p>0 (27/11/25)</p> |
| <p>GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)</p> | | | |
| <p>-</p> | <p>-</p> | <p>("Uterine Cervical Neoplasm*" OR "Cervix Cancer*") AND (pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab)</p> | <p>100 (27/11/25)</p> |

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

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

Anexo 2 - Avaliação Econômica Multi-indicação: modelo demandante

O demandante propõe a realização de uma análise de custo-efetividade conjunta e ponderada para as quatro indicações do pembrolizumabe avaliadas— câncer de mama triplo-negativo (CMTN), câncer do colo do útero, câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) e carcinoma de esôfago —, fundamentando-se no arcabouço metodológico proposto por O'Donnell et al. (2020) (72). Segundo essa abordagem, decisões de precificação e reembolso em cenários multiindicação podem gerar interdependência entre subgrupos populacionais, de modo que o resultado agregado de custo-efetividade pode diferir substancialmente daquele obtido nas avaliações individuais por indicação.

A RCEI ponderada pode ser expressa como:

$$RCEI_{ponderada} = \frac{\sum_{i=1}^n \Delta C_i \cdot N_i}{\sum_{i=1}^n \Delta E_i \cdot N_i}$$

onde:

ΔC_i = custo incremental médio na indicação i

ΔE_i = benefício incremental médio em QALYs na indicação i

N_i = tamanho da população elegível na indicação i , com $i = 1, \dots, n$ representando cada uma das indicações avaliadas

Essa expressão evidencia que o resultado agregado é determinado não apenas pela eficiência econômica relativa de cada indicação individualmente, mas também pelo peso epidemiológico de cada subpopulação. Em consequência, indicações com maior volume populacional exercem influência proporcionalmente maior sobre a RCEI resultante, o que pode ensejar compensação implícita entre indicações com distintos perfis de custo-efetividade.

A Tabela 20 apresenta os dados da análise agregada considerando o fator de correção de 2,8 e a hipótese de que em cinco anos o *market share* é de 90% para todas as indicações. A RCEI ponderada foi estimada em 148.864,00 R\$/QALY acima do limiar de 120.000 R\$/QALY.

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

Tabela 20 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População ^a | 6.669 | 2.359 | 3.525 | 3.078 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 9.469,98 | 2.689,26 | 6.538,88 | 2.154,60 | 20.852,72 |
| Δ Custosc | R\$ 124.058 | R\$ 265.617 | R\$ 303.125 | R\$ 189.011 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 827.342.802 | R\$ 626.590.503 | R\$ 1.068.515.625 | R\$ 581.775.858 | R\$ 3.104.224.788 |
| RCEI (R\$/QALY) | 87.364,79 | 232.997,37 | 163.409,70 | 270.015,71 | 148.864,30 |

Fonte: Adaptado de Merck and Sharpe (34). Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Na Tabela 21 encontram-se os dados da análise agregada sem considerar o fator de correção de 2,8. A RCEI ponderada foi estimada em 158.747,00 R\$/QALY, acima do limiar de 120.000 R\$/QALY.

Tabela 21 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População | 6.669 | 2.359 | 3.525 | 3.078 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 9.469,98 | 2.689,26 | 6.538,88 | 2.154,60 | 20.852,72 |
| Δ Custos | R\$ 173.277 | R\$ 252.778 | R\$ 282.868 | R\$ 182.367 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 1.155.584.313 | R\$ 596.303.302 | R\$ 997.109.700 | R\$ 561.325.626 | R\$ 3.310.322.941 |
| RCEI (R\$/QALY) | 122.057,00 | 221.735,09 | 152.489,49 | 260.524,29 | 158.747,81 |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

A RCEI ponderada é influenciada pelo número de pacientes que são ou serão atendidos. As tabelas a seguir estimam este valor para uma adoção lenta, supondo que o *market Share* seria de 50% em cinco anos. Considerando o fator de correção, a RCEI ficaria em 159.029,01 R\$/QALY, um aumento de 7% em relação ao anterior (Tabela 22).

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

Tabela 22 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8 adoção lenta

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População ^a | 2.669 | 1.417 | 2.199 | 1.728 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 3.789,98 | 1.615,38 | 4.079,15 | 1.209,60 | 10.694,11 |
| Δ Custos | R\$ 124.058 | R\$ 265.617 | R\$ 303.125 | R\$ 189.011 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 331.110.802 | R\$ 376.379.289 | R\$ 666.571.875 | R\$ 326.611.008 | R\$ 1.700.672.974 |
| RCEI (R\$/QALY) | 87.364,79 | 232.997,37 | 163.409,70 | 270.015,71 | 159.029,01 |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Sem o uso do fator de correção, a RCEI ponderada ficaria em 164.327,77 R\$/QALY, representando um crescimento de 4%.

Tabela 23 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8, adoção lenta

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População ^a | 2.669 | 1.417 | 2.199 | 1.728 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 3.789,98 | 1.615,38 | 4.079,15 | 1.209,60 | 10.694,11 |
| Δ Custos | R\$ 173.277 | R\$ 252.778 | R\$ 282.868 | R\$ 182.367 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 462.476.313 | R\$ 358.186.426 | R\$ 622.026.732 | R\$ 315.130.176 | R\$ 1.757.819.647 |
| RCEI (R\$/QALY) | 122.057,00 | 221.735,09 | 152.489,49 | 260.524,29 | 164.372,77 |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Como a RCEI ponderada ficou acima do limiar, foi realizado uma simulação para verificar o preço do pembrolizumabe que levaria o seu valor para 120.000 R\$/QALY. Para uma adoção rápida do medicamento como proposto pelo demandante, com o uso do fator de correção, o preço para que a RCEI ponderada ficasse igual ao limiar deveria ser 18% menor que o original (R\$ 7.560,00) no valor de R\$ 6.205,55 (Tabela 24)

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

Tabela 24 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População ^a | 6.669 | 2.359 | 3.525 | 3.078 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 9.469,98 | 2.689,26 | 6.538,88 | 2.154,60 | 20.852,72 |
| Δ Custosc | R\$ 90.395 | R\$ 221.605 | R\$ 254.432 | R\$ 155.896 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 602.842.550 | R\$ 522.765.186 | R\$ 896.871.638 | R\$ 479.846.427 | R\$ 2.502.325.800 |
| RCEI (R\$/QALY) | 63.658,27 | 194.389,98 | 137.159,93 | 222.707,89 | 120.000,00 |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Para uma adoção lenta, com o fator de correção, o preço deveria ser de R\$ 5.772,49, 24% menor do que o proposto pelo demandante (Tabela 25)

Tabela 25 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção

| Indicação | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | RCEI ponderada |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| População ^a | 2.669 | 1.417 | 2.199 | 1.728 | 13.680 |
| % População | 49% | 17% | 26% | 8% | 100% |
| Δ QALYs | 1,42 | 1,14 | 1,855 | 0,7 | 5,32 |
| Δ QALYs * População | 3.789,98 | 1.615,38 | 4.079,15 | 1.209,60 | 10.694,11 |
| Δ Custosc | R\$ 79.676 | R\$ 207.534 | R\$ 238.958 | R\$ 145.310 | não aplica |
| Δ Custos * População | R\$ 212.654.341 | R\$ 294.075.126 | R\$ 525.467.756 | R\$ 251.095.377 | R\$ 1.283.292.600 |
| RCEI (R\$/QALY) | 56.109,62 | 182.047,03 | 128.818,11 | 207.585,46 | 120.000,00 |

Fonte: Elaboração própria. Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Impacto Orçamentário

Para complementar a análise da RCEI ponderada, realizou-se também uma análise agregada do impacto orçamentário para as quatro indicações. Para a suposição de uma adoção rápida do pembrolizumabe, em cinco anos, o gasto estimado para todas as indicações avaliadas seria de 3,032 bilhões de reais (Tabela 26).

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

Tabela 26 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida

| Ano | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | Total Acumulado |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1 | 105.841.720,00 | 43.276.489,00 | 76.111.441,97 | 59.027.129,00 | 284.256.779,97 |
| 2 | 264.644.984,00 | 124.877.084,00 | 199.074.386,32 | 153.710.057,00 | 742.306.511,32 |
| 3 | 461.580.776,00 | 231.776.549,00 | 381.169.641,89 | 269.351.526,00 | 1.343.878.492,89 |
| 4 | 698.469.813,00 | 363.952.968,00 | 636.021.818,22 | 404.312.720,00 | 2.102.757.319,22 |
| 5 | 974.110.483,00 | 522.008.765,00 | 979.008.092,89 | 557.060.644,00 | 3.032.187.984,89 |

Fonte: elaboração própria

Para uma adoção lenta, o IO ficaria em cinco anos no valor de 1,890 bilhões de reais.

Tabela 27 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida

| Ano | CMTN | PULMÃO | COLO DE ÚTERO | ESÔFAGO | Total Acumulado |
|-----|--------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|
| 1 | 35.280.573 | 19970857,33 | 77.455.391,96 | 1620961,583 | 134.327.783,87 |
| 2 | 94.124.491 | 67323527,84 | 202.225.372,96 | 31968932,92 | 395.642.324,73 |
| 3 | 172.595.633 | 131268238,6 | 386.401.898,71 | 86007446,19 | 776.273.216,55 |
| 4 | 271.147.565 | 202029488,8 | 643.378.216,21 | 159846784 | 1.276.402.053,99 |
| 5 | 389.378.669 | 262478381,2 | 988.258.879,81 | 250881782,6 | 1.890.997.712,64 |

Fonte: elaboração própria

Limitações e incertezas do uso da RCEI ponderada

O uso da RCEI agregada deve ser analisada com cautela, principalmente em sistemas de saúde que operam sob restrição orçamentária como o SUS. As decisões devem refletir o custo de oportunidade marginal, expresso pelo chamado limiar implícito de custo-efetividade (λ). O limiar implícito representa o valor monetário máximo que o sistema poderia pagar por uma unidade adicional de benefício (ex.: QALY) sem deslocar intervenções mais eficientes já financiadas. Ao se utilizar uma RCEI ponderada, corre-se o risco de que indicações individualmente acima do limiar implícito sejam “subsidiadas” por outras com melhor desempenho econômico, diluindo a transparência da decisão alocativa e potencialmente violando o princípio do custo de oportunidade que fundamenta as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

Em outros termos, existe problemas de transparência e equidade do processo decisório. A utilização de uma razão de custo-efetividade ponderada pode resultar em subsídio cruzado implícito entre indicações, no qual populações com maior benefício incremental compensam aquelas com menor valor relativo, sem que esse trade-off seja explicitamente discutido. Esta abordagem dificulta a avaliação clara do valor da tecnologia para cada população clínica e não se alinha ao princípio de transparência que orienta as decisões da Conitec.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), por sua vez, é uma métrica definida como a razão entre custos incrementais e benefícios incrementais associados a uma intervenção em uma população clínica específica, comparada a

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

uma alternativa bem definida. Por se tratar de uma razão e não de uma grandeza aditiva, a agregação de RCEIS entre indicações distintas, mesmo quando ponderada por tamanho populacional ou frequência de uso, não preserva propriedades fundamentais da avaliação econômica, podendo resultar em interpretações equivocadas e decisões inconsistentes.

Além disso, a aplicação de uma métrica agregada pressupõe conhecimento preciso e estável do mix de indicações elegíveis, de suas respectivas populações-alvo e da distribuição real de uso da tecnologia ao longo do tempo. No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS), tais parâmetros apresentam elevada incerteza, em especial em oncologia, em razão de limitações dos sistemas de informação, heterogeneidade da prática clínica e potencial expansão progressiva de indicações. Como o resultado agregado é dependente do perfil epidemiológico, variações *Ex post* na adoção do medicamento podem ter impacto significativo no valor agregado da RCEI. A adoção de uma razão agregada nessas condições amplia o risco de erro decisório e compromete a robustez das conclusões.

A RCEI agregada combina Δ QALYs e Δ Custos estimados em horizonte de vida inteira com populações acumuladas de cinco anos do impacto orçamentário, o que implica inconsistência temporal. Como se contabiliza custos e QALYs em horizonte de vida inteira, a conta fica metodologicamente errada (porque ICER estaria misturando numerador/denominador de intervalos temporais diferentes).

Por fim, do ponto de vista institucional, a avaliação da incorporação de tecnologias em saúde é por indicação específica, considerando evidência clínica, custo-efetividade e impacto orçamentário de forma desagregada. A utilização de métricas agregadas entre indicações não encontra respaldo nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde e não reflete a unidade real de decisão adotada no processo de recomendação (73).

Observações finais

A análise apresentada demonstrou que a RCEI ponderada para as quatro indicações do pembrolizumabe permanece acima do limiar de R\$ 120.000/QALY nos diferentes cenários explorados, mesmo após ajustes no fator de correção e simulações de adoção diferenciada. Para atingir o limiar, o preço do medicamento deveria se reduzir de 18 a 24% dependendo do uso ou não do fator de correção dos custos do SIGTAP. Por sua vez, o impacto orçamentário agregado ficou aproximadamente entre 2 e 3 bilhões de reais em cinco anos, dependendo da taxa de adoção.

Por fim, ainda que a agregação produza um único indicador sintético, o resultado é altamente sensível ao perfil populacional, à velocidade de adoção e às premissas de custo, revelando instabilidade estrutural da métrica. Do ponto de vista metodológico, a RCEI agregada não constitui medida aditiva e não preserva as propriedades formais da análise incremental, podendo gerar interpretações inconsistentes quando aplicada a populações clínicas heterogêneas. Além disso, a agregação implica subsídio cruzado implícito entre indicações com diferentes desempenhos econômicos, reduzindo transparência e dificultando a explicitação do custo de oportunidade marginal.

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

Anexo 3 – Avaliação Econômica Multi-indicação: modelo NATS.

Objetivos

Foi realizada uma adaptação análise de custo-efetividade para multi-indicação do Pembrolizumabe previamente construída com o objetivo de adequá-la em seus pressupostos com a demanda do fabricante para 4 indicações: CPNPC, Esôfago, Mama, e Colo de útero.

Metodologia

Todo o modelo foi construído utilizando os métodos de Sobrevida Particionada extraíndo os dados das curvas de sobrevida dos ensaios clínicos e fazendo custeio dos tratamentos e dos cuidados dos pacientes com exceção da indicação do câncer de mama. Para a indicação de câncer de mama neoadjuvante, os dados do modelo foram os calculados pelo próprio demandante, ou seja, os custos e as efetividades calculadas por ele (outputs) foram inseridos e considerados no braço do câncer de mama que teve seus custos e efetividades ponderados pela prevalência dessa condição. Esse método foi previamente validado e testado antes de ser aplicado.

População

As populações estudadas foram câncer de mama em tratamento neoadjuvante, CPNPC metastático (PD-L1 com PPT \geq 50%) sem mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, câncer de Colo de útero metastático (PD-L1 com PPC \geq 1) e câncer de esôfago metastático (PD-L1 com PPC \geq 10). O quadro abaixo revela essas as especificidades dessas populações e os ensaios clínicos usados para extração dos dados de eficácia.

Quadro 14 Indicações do pembrolizumabe e suas especialidades

| Indicações do Pembrolizumabe e suas especificidades | Ensaio Clínico de Referência |
|--|------------------------------|
| Câncer de Mama triplo negativo em estágio inicial | KEYNOTE - 522 |
| CPNPC metastático - PD-L1 com PPT \geq 50% sem mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK | KEYNOTE- 024 |
| Câncer de Colo de útero metastático - PD-L1 (PPC) \geq 1 | KEYNOTE - 826 |
| Câncer de Esôfago Metastático - PD-L1 (PPC \geq 10) | KEYNOTE- 590 |

Fonte: elaboração própria.

Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal do modelo seguiu a vida toda dos pacientes, ampliando o número de meses para se adequar a metodologia do demandante (612 meses) com um ciclo mensal e uma taxa de desconto de 5%.

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

Custos

Com relação ao custo de suporte para cada indicação, foi consultado um oncologista do Instituto Nacional do Câncer. Na entrevista, foi apresentado os PCDTs do Ministério da Saúde e as informações foram confirmadas e confrontadas para sintetizar um padrão de utilização de recursos para cada uma das indicações estudadas. Com relação aos cuidados de suporte foi estipulado o conjunto de exames bioquímicos, de imagem e de internações com as respectivas frequências de cada tipo de câncer. Os exames bioquímicos foram realizados mensalmente e os exames de imagem a cada três meses. A frequência de internações dos pacientes com doença avançada variou para cada tipo de câncer. O custo da internação foi extraído do DATASUS do valor médio da AIH em pacientes que realizaram o procedimento hospitalar: 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO (8). Os custos relativos à indicação de câncer de mama neoadjuvante foram retirados da análise do demandante.

Quadro 15 Recursos utilizados nos estados de transição

| Estado do modelo | Exames Bioquímicos | Exames de imagem |
|-------------------------------|---|---|
| Sobrevida livre de progressão | TGP; TGO; Hemograma, TSH, T4-livre; Cortisol em jejum (sintomático); ureia e creatinina | Tomografia de tórax, abdômen superior e pelve |
| Progredido | TGP; TGO e Hemograma | Uma das três tomografias |

Fonte: elaboração própria.

Tabela 28 Porcentagem dos pacientes que internam nas 5 indicações.

| Tipo de câncer | Proporção anual de pacientes que internam |
|----------------|---|
| Pulmão | 30% |
| Colo de útero | 5% |
| Esôfago | 20% |

Fonte: elaboração própria

Para os cuidados com o uso de quimioterapia, foi levantado os procedimentos de quimioterapia no estágio avançado para cada um dos cânceres(8) (**Quadro 15**). Os valores apresentados foram multiplicados pelo fator de 2,8 presente no documento Contas do SUS como adequado ao ajuste do valor do repasse federal em relação a despesa real com o procedimento e para ficar conformidade com a análise demandante. Em pacientes livres de progressão a quimioterapia foi usada juntamente com o Pembrolizumabe até a sua progressão. Após a progressão ela foi utilizada por 5 meses em média, e esse dado foi variado até no máximo 12 meses na análise de sensibilidade. No câncer de mama neoadjuvante, a dinâmica de uso de medicamentos de quimioterapia e pembrolizumabe, seguiu a proposta do demandante

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

Quadro 16 Valores e procedimentos das quimioterapias realizadas nas 5 indicações

| Tecido de origem | Valor tabelado | Código da tabela SIGTAP |
|------------------|----------------|---|
| Útero | 571,5 | 03.04.02.018-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE / ADENOCARCINOMA DO COLO OU DO CORPO UTERINO AVANÇADO |
| CPNPC | 1.100 | 03.04.02.021-4 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA PULMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO |
| Esôfago | 571,5 | 03.04.02.017-6 - QUIMIOTERAPIA DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE / ADENOCARCINOMA DE ESÔFAGO AVANÇADO |

Fonte: elaboração própria

Quadro 17. Custeio dos recursos utilizados nos estados de transição

| Exame | Valor tabelado | Procedimento SIGTAP |
|-----------------------|----------------|---|
| Tomografia de tórax | 136,41 | 02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX |
| Tomografia de abdômen | 138,63 | 02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR |
| Tomografia de Pelve | 138,63 | 02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR |
| TGO | 2,01 | 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) |
| TGP | 2,01 | 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) |
| Hemograma | 4,11 | 02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO |
| T4 livre | 11,6 | 02.02.06.038-1 - DOSAGEM DE TIROXINA LIVRE (T4 LIVRE) |
| TSH | 12,01 | 02.02.06.040-3 - TESTE DE ESTÍMULO DA PROLACTINA / TSH APOS TRH |
| Creatinina | 3,51 | 02.02.05.002-5 - CLEARANCE DE CREATININA |
| Ureia | 3,51 | 02.02.05.004-1 - CLEARANCE DE UREIA |
| Calcio | 1,85 | 02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO |
| Sódio | 1,85 | 02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO |
| Magnésio | 1,85 | 02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO |
| Bilirrubina | 2,01 | 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES |
| Fosfatase alcalina | 2,01 | 02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA |

Fonte: elaboração própria

Para todos os tratamentos com Pembrolizumabe foi utilizada a posologia de 200mg por ciclo, com ciclos de 3 semanas até a progressão, ou no período máximo de 24 meses.

O preço do frasco de 100mg do Pembrolizumabe proposto pelo demandante foi de R\$7.560,00 (9)

Quadro 18 Preço da ampola de 100mg do Pembrolizumabe extraído do BPS.

| Descrição | Unidade | Preço proposto |
|--|----------------|----------------|
| PEMBROLIZUMABE, CONCENTRAÇÃO:25MG/ML, FORMA FARMACÊUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL | FRASCO 4,00 ML | R\$7.560,00 |

Fonte: elaboração própria

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

Curvas

Os estudos apresentados no **Quadro 14** foram extraídos do website da ESMO-MCBS. Foi buscado nas publicações as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do Pembrolizumabe e dos respectivos comparadores. No caso do câncer de pulmão, o demandante propôs um ajuste na curva do comparador por conta do *cross-over* do ensaio clínico. A curva ajustada foi utilizada no modelo. As curvas das indicações metastáticas estão dispostas nas figuras abaixo.

Figura 14. Sobrevida global com e sem ajuste dos dados do grupo QT.

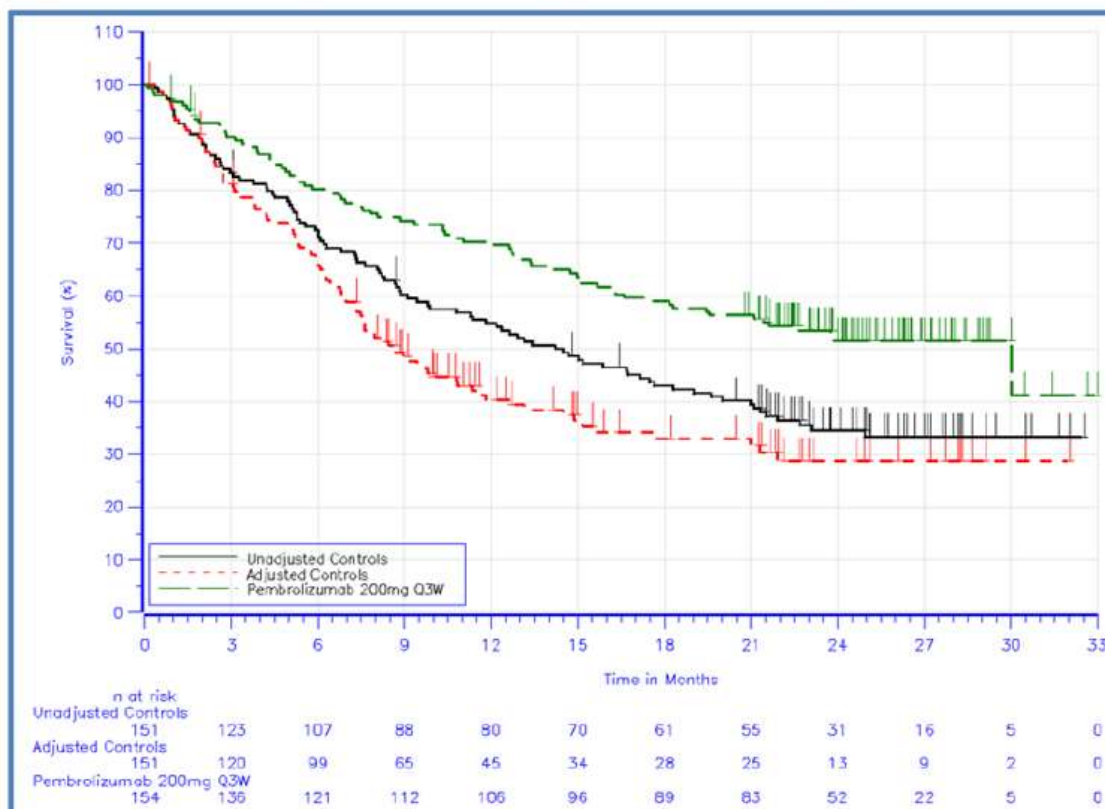


Gráfico 5 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC

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

B

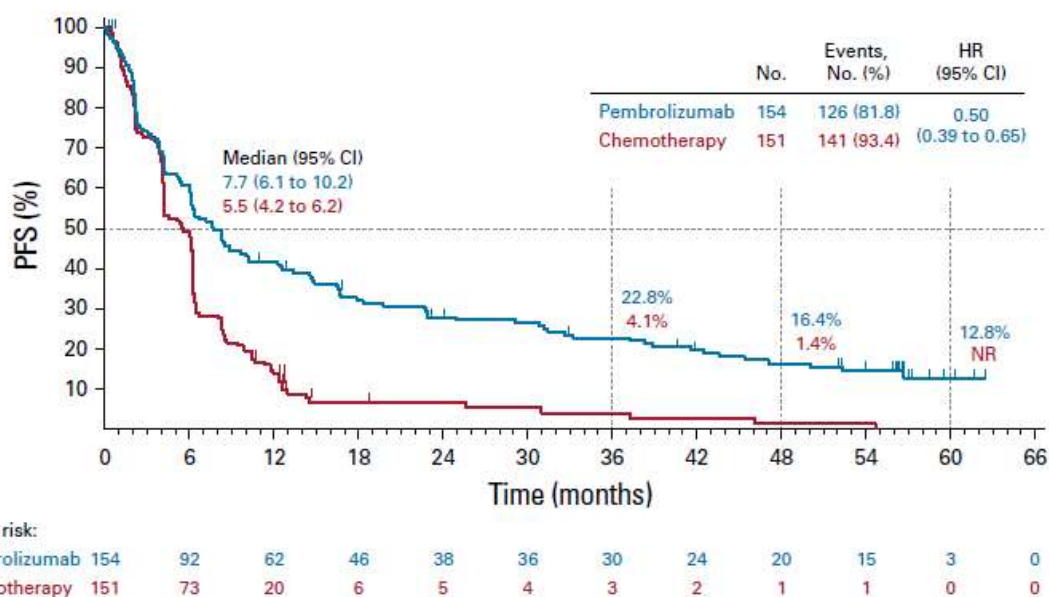


Gráfico 6. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.

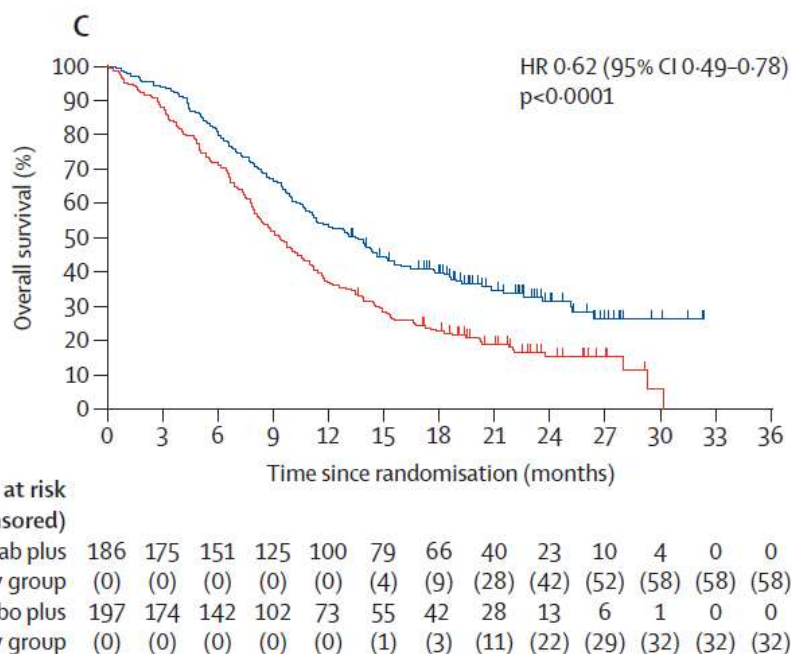
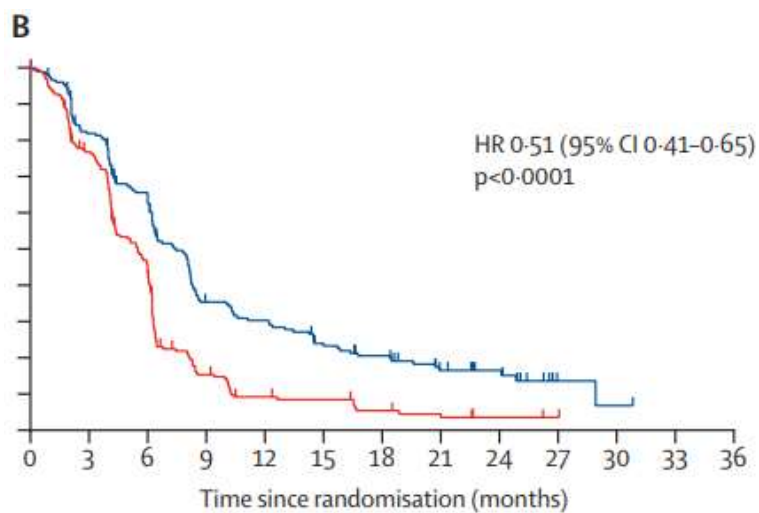


Gráfico 7 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.

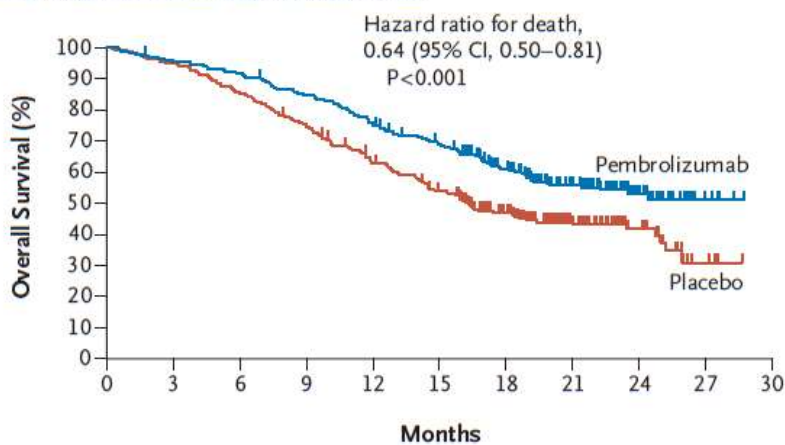
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



| | | | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 186 | 143 | 109 | 56 | 48 | 36 | 29 | 17 | 12 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| (0) | (11) | (17) | (21) | (21) | (23) | (25) | (32) | (37) | (45) | (45) | (46) | (46) |
| 197 | 145 | 85 | 26 | 14 | 12 | 7 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| (0) | (7) | (9) | (14) | (16) | (17) | (18) | (19) | (21) | (22) | (23) | (23) | (23) |

Gráfico 8 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.

A Patients with a PD-L1 Combined Positive Score of ≥ 1

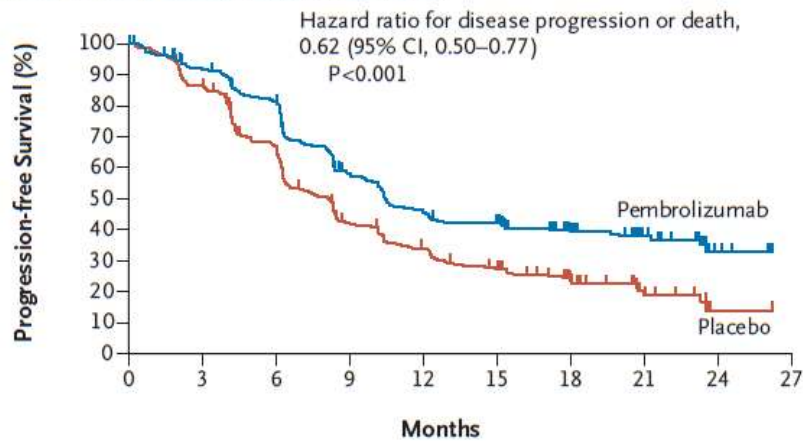


| No. at Risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Pembrolizumab | 273 | 260 | 250 | 229 | 204 | 181 | 132 | 82 | 34 | 6 | 0 |
| Placebo | 275 | 261 | 235 | 206 | 168 | 140 | 100 | 55 | 25 | 4 | 0 |

Gráfico 9 Sobrevida global dos pacientes com câncer de colo de útero.

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

A Patients with a PD-L1 Combined Positive Score of ≥ 1



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|
| Pembrolizumab | 273 | 238 | 208 | 143 | 112 | 101 | 66 | 34 | 10 | 0 |
| Placebo | 275 | 229 | 170 | 103 | 81 | 63 | 38 | 13 | 1 | 0 |

Gráfico 10 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de colo de útero.

Os dados de todas as curvas 12 curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do pembrolizumabe e do comparador para as 3 indicações metastáticas foram extraídas com o WebPlotDigitizer. Em posse destas estimativas, foram gerados os dados individualizados de acordo com o algoritmo proposto por Guyot, 2012 (10) na linguagem R com auxílio do pacote IPDfromKM (11). Aos dados individualizados simulados foram ajustadas as funções de sobrevida Exponencial, Weibull, Loglogística, Gompertz e Lognormal com auxílio do pacote flexsurvreg (12). A adequação das curvas se deu através de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, que avalia a robustez da curva, sendo que utilizam da verossimilhança para o ajuste da curva e o modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado o modelo de melhor ajuste. O quadro abaixo mostra as distribuições que melhor se adequaram ao critério AIC e BIC para cada curva de cada indicação de cada tratamento.

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

Quadro 19 Parâmetros das distribuições das curvas de efetividades.

| Tipo de distribuição | Curva/tratamento | Indicação | Parâmetro 1 | Parâmetro 2 | Parâmetro 3 |
|----------------------|--------------------|-----------|-------------|-------------|--------------|
| Loglogística | OS Pembrolizumabe | Útero | 1,629463298 | 25,53718211 | |
| LogNormal | | CPNPC | 3,318729 | 1,677675 | |
| Loglogística | | Esôfago | 1,772387613 | 14,87488835 | |
| Loglogística | OS Quimioterapia | Útero | 1,65145399 | 18,10698877 | |
| LogNormal | | CPNPC | 2,332049 | 1,282752 | |
| Loglogística | | Esôfago | 1,903383195 | 9,218118911 | |
| Lognormal | PFS Pembrolizumabe | Útero | 2,607450697 | 1,095973149 | |
| LogNormal | | CPNPC | 2,334074 | 1,405013 | |
| Gama Generalizada | | Esôfago | 1,892862938 | 0,925561768 | -0,485260865 |
| Lognormal | PFS Quimioterapia | Útero | 2,174582354 | 0,95071524 | |
| Loglogística | | CPNPC | 5,22 | 2,004510 | |
| Loglogística | | Esôfago | 2,405326971 | 5,084317249 | |

Loglogística: Parâmetro 1 =shape ; Parâmetro 2= Scale; Lognormal: Parâmetro 1 =meanlog ; Parâmetro 2= desvio padrão; Gama Generalizada: Parâmetro 1 =mu ; Parâmetro 2= sigma; Parâmetro 3 = Q. Fonte: elaboração própria. Fonte: elaboração própria.

Dado a necessidade de fazer uma análise de sensibilidade com as curvas e uma calibração posterior a partir das curvas Kaplan Meier, foram calculadas curvas de hazard, a partir das curvas de sobrevida, onde é feito o cálculo do hazard em cada instante das curvas a partir da proporção de pacientes. Posteriormente, dada a natureza matemática do hazard que é uma taxa, essas curvas poderão sofrer operações aritméticas básicas incluindo a multiplicação por fatores maiores ou menores que 1 a fim de calibrar ou deslocar essa curva para uma análise de sensibilidade. Para mitigar em relação a parametrização da curva para fazer a sua extrapolação, já que o critério AIC e BIC só garante compatibilidade até o final do *follow up* do ensaio clínico, o início de cada curva do modelo seguiu exatamente a curva presente na publicação do ensaio clínico até o fim do horizonte temporal de cada estudo. Os dados da extrapolação começam a compor a curva do modelo apenas ao final desse horizonte de cada um dos estudos. Além disso todas as curvas de sobrevida global foram comparadas a curva (também convertida para hazards) da mortalidade geral da população apresentada pelo IBGE(13). O modelo decide sempre utilizar o maior hazard entre o da extrapolação e o da sobrevida global da população geral.

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

No modelo foi considerado uma idade inicial para os pacientes de cada indicação, que foi baseada na idade média dos pacientes em cada um dos ensaios clínicos utilizados. Além disso, foi também considerado o horizonte temporal de acompanhamento de cada ensaio clínico para no modelo simular a curva extrapolada ao invés do Kaplan Meier do estudo, a partir do fim desse horizonte para cada uma das indicações. As tabelas a seguir mostram esses números.

Tabela 29. Idade média inicial dos pacientes nos estudos.

| Indicação | Idade inicial dos pacientes |
|---------------|-----------------------------|
| CPNPC | 65 |
| Esôfago | 64 |
| Mama | 49 |
| Colo de útero | 51 |

Fonte: elaboração própria

Tabela 30 Horizonte temporal das curvas extrapoladas dos ensaios clínicos

| Curva | Intervenção | Indicação | Horizonte em meses |
|-------|----------------|-----------|--------------------|
| OS | Pembrolizumabe | CPNPC | 33 |
| OS | Pembrolizumabe | Esôfago | 32,17 |
| OS | Pembrolizumabe | Útero | 28,85 |
| OS | Quimioterapia | CPNPC | 33 |
| OS | Quimioterapia | Esôfago | 30,13 |
| OS | Quimioterapia | Útero | 28,44 |
| PFS | Pembrolizumabe | CPNPC | 60 |
| PFS | Pembrolizumabe | Esôfago | 30,36 |
| PFS | Pembrolizumabe | Útero | 26,21 |
| PFS | Quimioterapia | CPNPC | 60 |
| PFS | Quimioterapia | Esôfago | 26,73 |
| PFS | Quimioterapia | Útero | 26,13 |

Fonte: elaboração própria

Intervenções e comparadores

Em cada alternativa do modelo, o pembrolizumabe era usado para algumas indicações e em outras era usado apenas a quimioterapia. A figura a seguir ilustra o exemplo de uma alternativa:

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

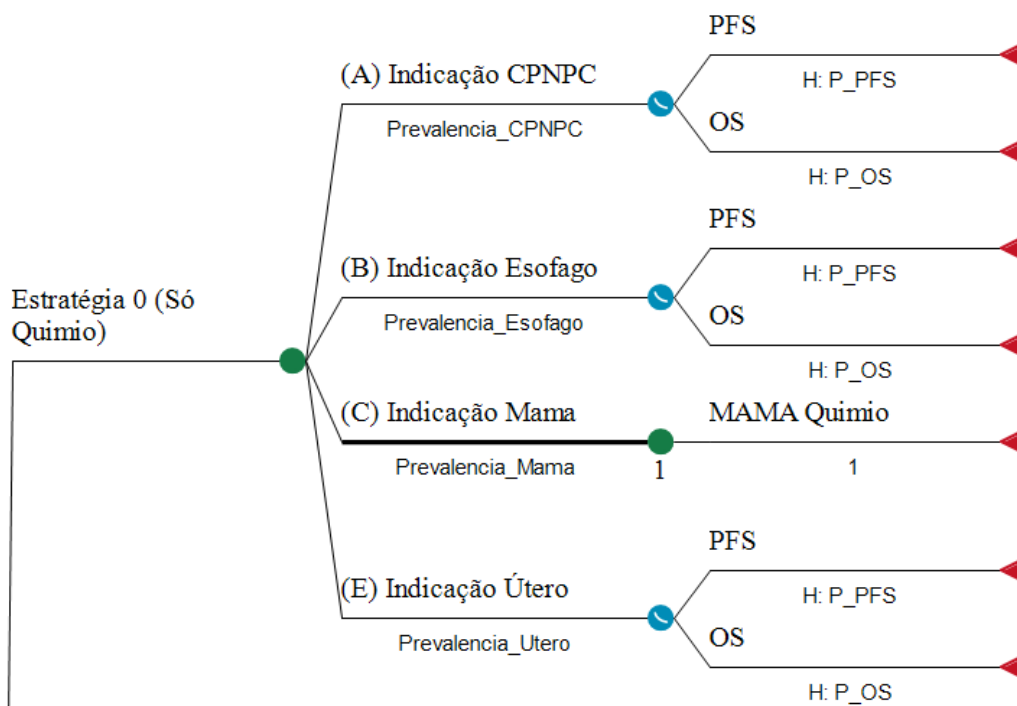


Figura 14 Esquema da árvore de uma alternativa da árvore de decisão.

Fonte: elaboração própria

Todas as alternativas comparadas buscaram mapear todas as possíveis combinações entre usar pembrolizumabe ou quimioterapia entre as 4 indicações estudadas. No total, foram produzidas 17 combinações possíveis de uso do Pembrolizumabe com quimioterapia entre as 4 indicações. O comparador base foi o uso de quimioterapia em todas as 4 indicações. O quadro abaixo resume as 18 alternativas comparadas no modelo incluindo a “só quimioterapia”. A título de entendimento, nomeamos com letras cada uma das indicações para facilitar a visualização. Letra A se refere a CPNPC, B a Esôfago, C a Mama, e E a Colo de Útero.

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

Quadro 20 Alternativas comparadas no modelo

| Alternativa | Indicação usando Pembrolizumabe |
|-------------|---------------------------------|
| 1 | Só Quimioterapia |
| 2 | {A} |
| 3 | {B} |
| 4 | {C} |
| 5 | {E} |
| 6 | {A, B} |
| 7 | {A, C} |
| 8 | {A, E} |
| 9 | {B, C} |
| 10 | {B, E} |
| 11 | {C, E} |
| 12 | {D, E} |
| 13 | {A, B, C} |
| 14 | {A, B, E} |
| 15 | {A, C, E} |
| 16 | {A, D, E} |
| 17 | {B, C, E} |
| 18 | {A, B, C, E} |

Fonte: elaboração própria

Para exemplificar, na alternativa 8 (A,C), o Pembrolizumabe é usado para câncer de pulmão (A) e para câncer de mama (C). Nas indicações esôfago (B), e colo de útero (E), é utilizado as respectivas quimioterapias. Em cada uma das indicações os desfechos são sobrevida livre de progressão e sobrevida global, aos quais se comportam de acordo com as curvas de pembrolizumabe ou quimioterapia de acordo com cada alternativa, dependendo se naquela alternativa, aquela indicação fez uso do imunoterápico ou do comparador. Nos braços do câncer de mama, como mencionado, foram utilizados os resultados do demandante

Cada uma das indicações em cada alternativa tem seu braço ponderado pela prevalência daquele câncer naquela indicação. Desse modo, o custo e a efetividade do respectivo tratamento, ganha o peso adequado em cada alternativa terapêutica para cada indicação.

Prevalências

Para as prevalências das indicações dos pacientes com as 4 indicações, foi utilizado os números propostos pelo demandante na análise de impacto orçamentário. O número de pacientes utilizando o pembrolizumabe no ano 1 foi usado como base para ponderação e cálculo das proporções de pacientes entre as indicações.

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

Quadro 21 Prevalências utilizadas nas análises do demandante e inseridas no presente estudo.

| CPNPC | Mama | Esôfago | Cólo de útero |
|-------|------|---------|---------------|
| 928 | 2636 | 306 | 925 |

Fonte: elaboração própria

Efetividade

A análise de custo-efetividade utilizou anos de vida salvos como medida de efetividade. Desse modo os resultados foram comparados com o limiar de R\$105.000/ano de vida salvo pactuado pelo Ministério da Saúde. (23).

Análises de Sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística univariada dos principais parâmetros utilizando um diagrama de Tornado e com algumas variáveis selecionadas. Um limiar de preço foi construído a fim de entender a quais preços as diferentes combinações de indicações seriam custo-efetivas no limiar proposto. Os parâmetros analisados no Diagrama de Tornado estão dispostos a seguir.

Quadro 22 Variáveis da análise de sensibilidade determinística.

| Number of variables: 20 | | | | | | |
|-------------------------------|--------|-----------|------------|-----------|-----------|------------|
| Variable | Type | Low entry | High entry | Intervals | Low value | High value |
| haz_OS_Pembro_Utero_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_OS_Pembro_CPNPC_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_OS_Pembro_Esofago_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_OS_Quimio_Utero_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_OS_Quimio_CPNPC_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_OS_Quimio_Esofago_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Pembro_Utero_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Pembro_CPNPC_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Pembro_Esofago_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Quimio_Utero_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Quimio_CPNPC_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| haz_PFS_Quimio_Esofago_sensi | Adj % | 30% | 100% | 4 | 0,7 | 2 |
| Preco_pembrolizumabe_100mg | Values | 1.500 | 9.000 | 1 | 1.500 | 9.000 |
| N_Paciente_CPNPC | Adj % | 20% | 20% | 2 | 742,4 | 1.113,6 |
| N_Paciente_Esofago | Adj % | 20% | 20% | 2 | 244,8 | 367,2 |
| N_Paciente_Mama | Adj % | 20% | 20% | 2 | 2.108,8 | 3.163,2 |
| N_Paciente_Utero | Adj % | 20% | 20% | 4 | 740 | 1.110 |
| N_medio_sesoes_Quimio_CPNPC | Values | 2 | 12 | 4 | 2 | 12 |
| N_medio_sesoes_Quimio_Utero | Values | 2 | 12 | 4 | 2 | 12 |
| N_medio_sesoes_Quimio_Esofago | Values | 2 | 12 | 4 | 2 | 12 |

Fonte: elaboração própria

Uma análise de sensibilidade probabilística com tantas alternativas poderá trazer resultados confusos. Desse modo, foi realizada uma análise probabilística entre as alternativas que não foram dominadas, nem sofreram dominância estendida com os principais parâmetros em formato de distribuição.

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

Resultados Determinísticos

Os resultados foram calculados inicialmente com o preço do Pembrolizumabe encontrado no Banco de Preços em saúde de R\$7.560,00 a ampola de 100mg. Como resultado apenas 4 alternativas das 18 não sofreram dominâncias absoluta nem estendida. Observa-se na organização do resultado a formação de um ranking onde o investimento com melhor razão de custo-efetividade incremental seria apenas nos pacientes com câncer de mama e seguindo o ranking seriam incluídas as indicações em uma determinada ordem com aumento gradual do ICER. O resultado do ranking utilizando o preço de R\$7.560,00 a ampola segue na tabela abaixo:

Tabela 31 Resultados de custo e efetividade das alternativas não dominadas.

| Estratégia | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Anos de vida | Anos de vida de Incr. | ICER R\$/anos de vida |
|---------------------------------|-------------|-------------------------|--------------|-----------------------|-----------------------|
| Estratégia 0 (Só Químio) | 99.420,16 | | 7,27 | | |
| Estratégia 30 (C) | 168.356,99 | 68.936,83 | 8,24 | 0,97 | 71.304,27 |
| Estratégia 8(AC) | 220.473,64 | 52.116,65 | 8,47 | 0,23 | 228.549,65 |
| Estratégia 21 (ACE) | 279.171,76 | 58.698,11 | 8,64 | 0,17 | 335.488,77 |
| Estratégia 3 (ABCE) | 293.293,48 | 14.121,73 | 8,68 | 0,03 | 409.163,50 |

Fonte: elaboração própria.

O resultado do Ranking mostra que utilizar o pembrolizumabe apenas em pacientes com câncer de mama é a única alternativa custo-efetiva considerando um limiar de 3 vezes o valor de referência de R\$105.000/anos de vida salvo. O gráfico de custo-efetividade abaixo mostra todas as alternativas comparadas. Aquelas com símbolos azuis em cima, sofreram dominância total, as outras que tem sua cor original, mas não estão posicionadas em cima da fronteira de eficiência, sofreram dominância estendida.

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

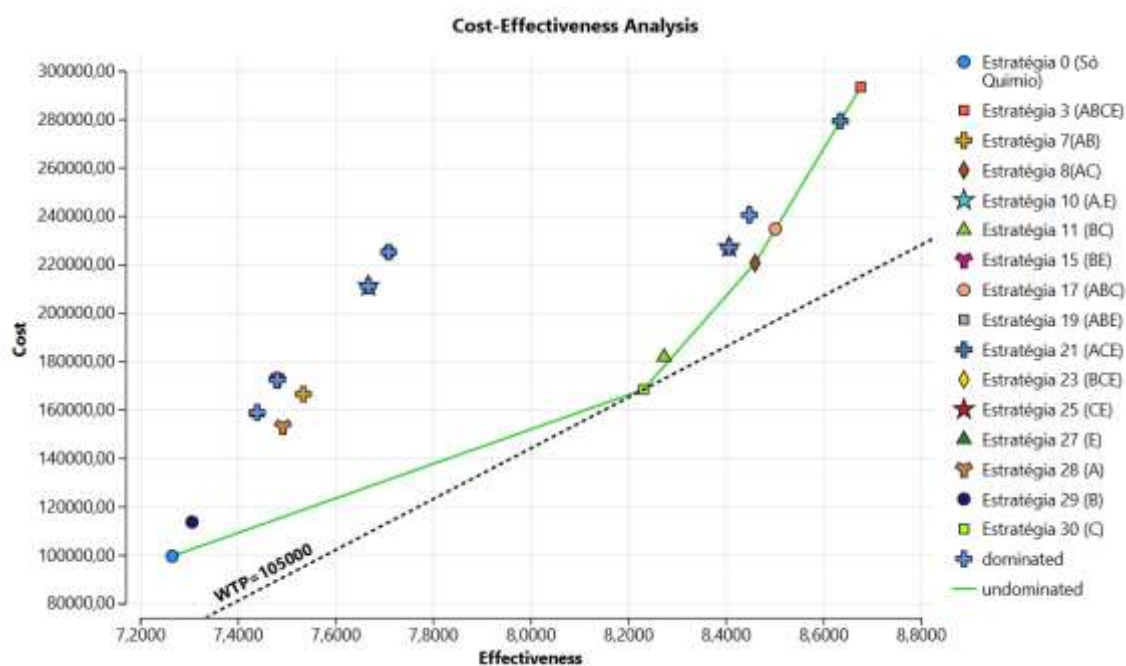


Gráfico 11 Custo-efetividade com todas as alternativas comparadas.

Fonte: elaboração própria

O gráfico revela que a primeira indicação custo-efetiva é tratar apenas de maneira neoadjuvante os pacientes com câncer de mama. Ele mostra claramente um aumento da inclinação da reta para as outras alternativas que são de tratamento metastático. Mostrando que para esse tipo de tratamento, o custo é muito maior, com um benefício menor. Observa-se que essas alternativas de tratamento em indicações metastáticas se posicionam acima do limiar de custo-efetividade de R\$105.000/ anos de vida salvo. Assim, faz-se interessante calcular a redução de preço necessária para que essas alternativas passem a se posicionar sobre o limiar, como mostra no gráfico abaixo.

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

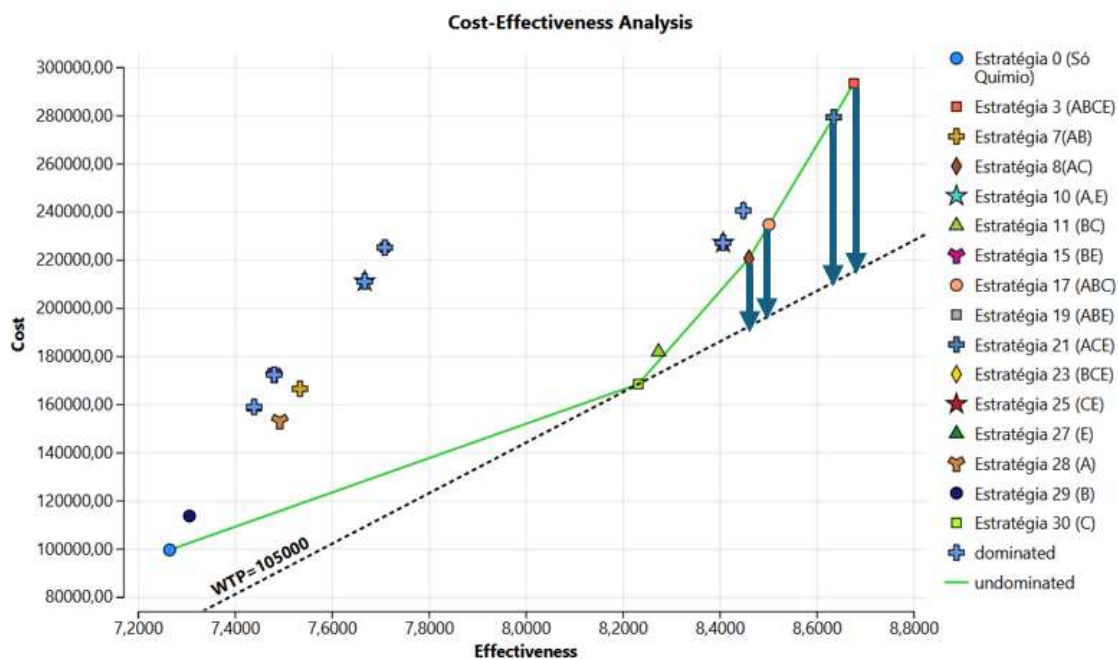


Gráfico 12 Custo-efetividade variação na fronteira de eficiência.

Fonte: elaboração própria.

Análise de sensibilidade determinística

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada com o preço da ampola do pembrolizumabe a fim de descobrir uma faixa de preço onde as alternativas estudadas teriam valores de ICER abaixo do limiar de custo-efetividade e como seria organizado o ranking de alternativas nessa faixa de preço.

Foi observado como mostra a tabela abaixo que a partir de R\$2.134,51 a ampola, as estratégias começam a ter valores de ICER em torno de R\$105.000/anos de vida salvo.

Assim, faz-se importante a construção de limiares de preço que identifiquem valores em que a inserção de cada indicação na hierarquia poderia ficar abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$105.000/anos de vida. Para a estratégia C (uso apenas em pacientes com mama) o uso do pembrolizumabe já é custo efetivo, ficando abaixo do limiar. Para a estratégia AC (uso apenas em pacientes com mama e pulmão) há uma perda de eficiência e o preço deve-se diminuir para que o ICER se mantenha abaixo do limiar de custo-efetividade. Essa lógica se mantém para a inserção de todas as indicações. Para a custo-efetividade da estratégia AC, o preço da ampola deveria descer até R\$3.185,96. Para a inserção dos pacientes com câncer de cólio de utero (próxima indicação da hierarquia), deve-se diminuir até R\$2.254,00. Para a inserção de todos os pacientes com câncer de esôfago, diminui-se até R\$2.134,51. Lembrando que o ICER é calculado de acordo com o ranking comparando a alternativa que se deseja calcular a razão com aquela imediatamente anterior (mais barata) no ranking. A tabela a seguir resume esses valores:

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

Tabela 32 Preços das ampolas para o tratamento ser custo-efetivo nas diferentes estratégias estudadas.

| Estratégia | Preço da Ampola R\$ | Desconto aplicado R\$ |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Estratégia 0 (Só Quimioterapia) | | |
| Estratégia 3 (C) | 7.560,00 | |
| Estratégia 8 (AC) | 3.185,96 | 4.734,04 |
| Estratégia 21 (ACE) | 2.254,00 | 931,96 |
| Estratégia 3 (ABCE) | 2.134,51 | 119,49 |

Fonte: elaboração própria.

Como mencionado, foram avaliados em análises de sensibilidade determinística o preço do Pembrolizumabe com valores hipotéticos de 1500 a 9000 reais a ampola de acordo com os possíveis valores onde as alternativas ficam com razões de custo-efetividade incremental em torno do valor do limiar de R\$105.000/anos de vida salvo. Além desse parâmetro, foram avaliadas possíveis movimentações nas curvas a fim de avaliar o erro das extrapolações, variando o valor de fatores multiplicadores que tornariam o medicamento mais ou menos efetivo. Esses fatores deslocavam tanto a curva de sobrevida livre de progressão quanto a curva de sobrevida global aumentando ou diminuindo sua angulação em relação ao eixo X. Ou seja os fatores quando variados faziam com que a intervenção na região do horizonte temporal em que foram consideradas as extrapolações, pudesse fazer os pacientes progredir ou morrer com mais ou menos velocidade. Além disso o número de pacientes que determinou a prevalência de cada câncer também foi variado na análise de sensibilidade determinística a fim de averiguar incertezas e variações sazonais desses valores e em como ele poderia afetar o ICER. A avaliação foi realizada apenas com as alternativas não dominadas do ranking de custo-efetividade, respeitando os pares de alternativas que calcularam as 4 razões de custo-efetividade incremental na faixa de preço do pembrolizumabe que se aproximava do limiar de disposição a pagar do SUS (R\$1.500 a R\$9.000), onde as alternativas que foram avaliadas foram a C, AC, ACE e ABCE.

Como resultado observa-se o Preço do pembrolizumabe como o parâmetro cuja variação tem grande peso no cálculo do ICER em todas os pares de alternativas comparadas. Com relação aos fatores multiplicativos dos hazards (variáveis que começam com o prefixo “haz”), todos que se relacionavam com as curvas de sobrevida livre de progressão, se mostraram com impacto menor ou insignificante no cálculo do ICER final. Por outro lado, os fatores multiplicativos que se relacionavam as curvas de sobrevida global, tiveram grande impacto. No entanto, esses fatores multiplicativos que variaram de 0,7 a 2, diminuindo em 70% ou dobrando a velocidade de morte dos pacientes no modelo, não foram capazes de colocar as alternativas abaixo do limiar de custo-efetividade. Mostrando a superioridade do peso do preço da tecnologia em relação as incertezas relacionadas a efetividade e as curvas de sobrevida.

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

Outro grupo de parâmetros que também foi analisado na análise de sensibilidade foi a prevalência de pacientes em cada indicação e o impacto desses valores foi insignificante comparado aos outros mencionados. O número médio de sessões de quimioterapia que no modelo usamos como caso base o valor de 5 (1 por mês) também foi variado e foram os parâmetros que menos impactaram o resultado do modelo. Os gráficos de Tornado a seguir mostram esses resultados.

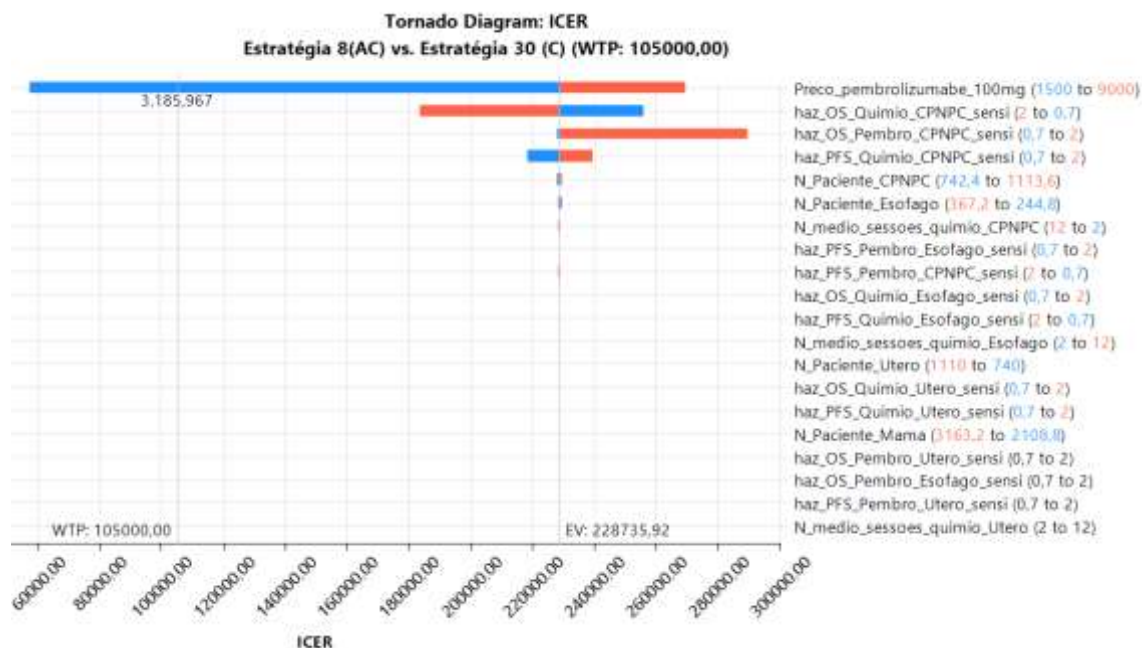


Gráfico 13 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.

Fonte: elaboração própria

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

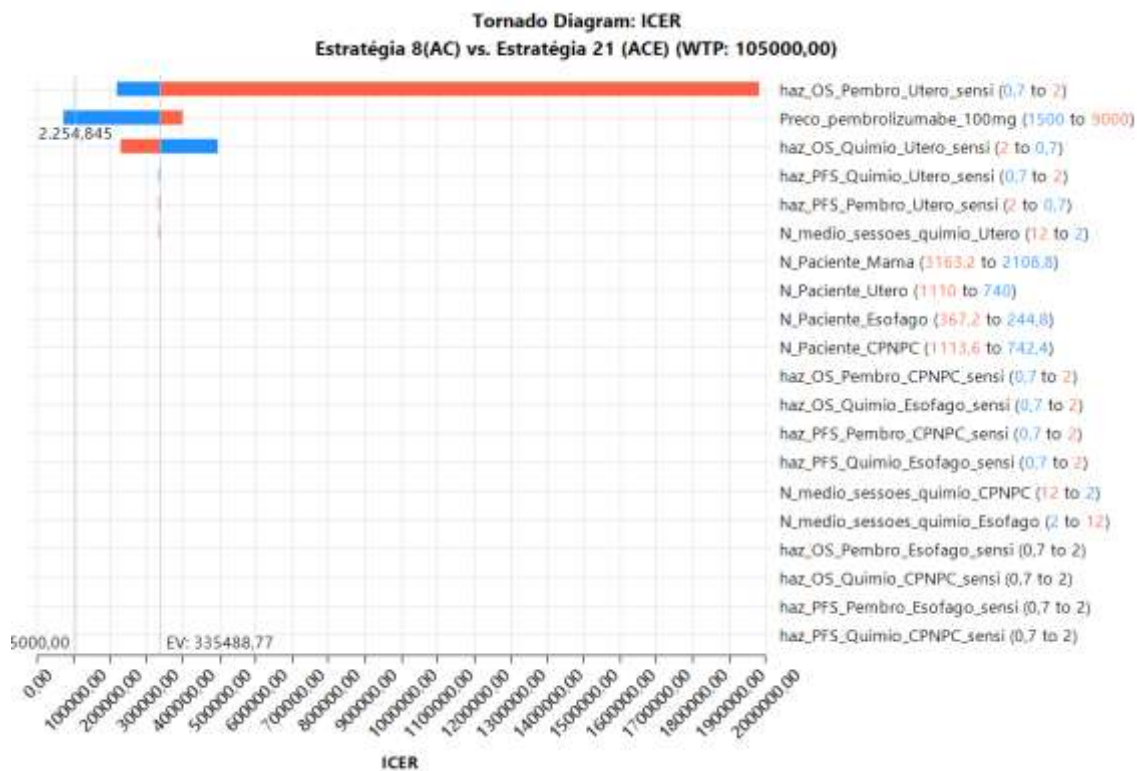


Gráfico 14 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.

Fonte: elaboração própria

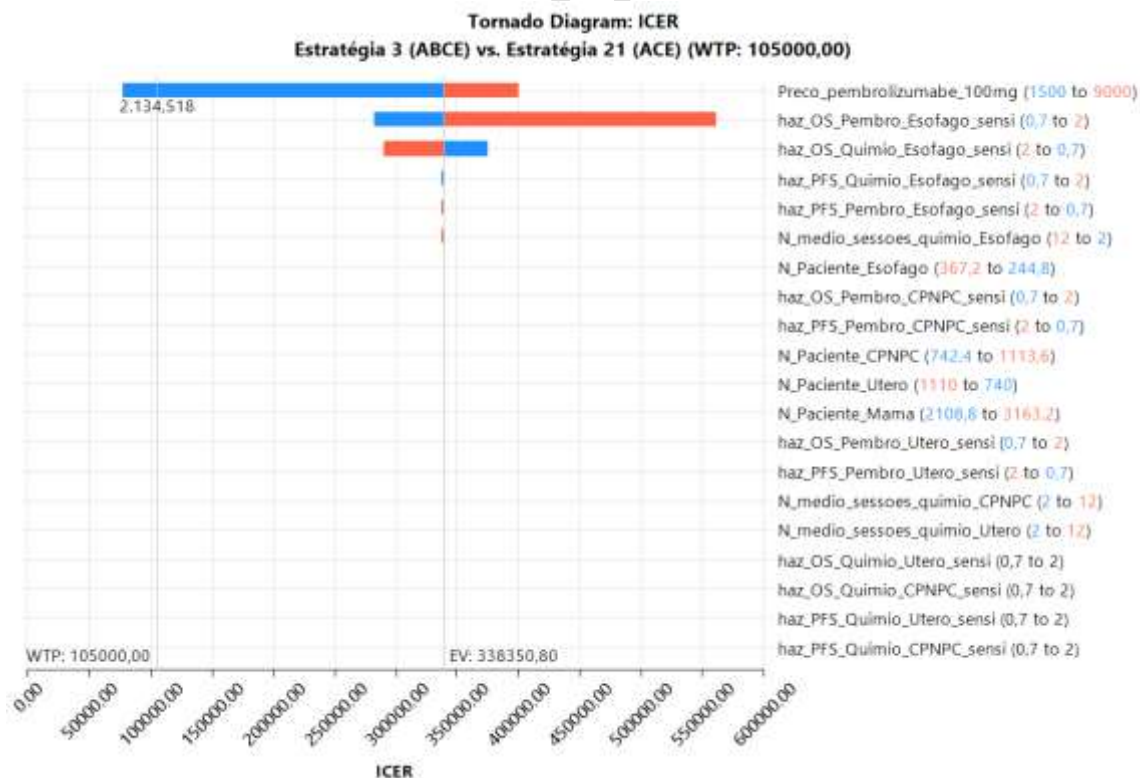


Gráfico 15 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.

Fonte: elaboração própria

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

Análise probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada com as alternativas não dominadas. Para comparar o ICER das simulações com um limiar de custo-efetividade, foi respeitado o ranking que tinha o preço do Pembrolizumabe que produzia razões de custo-efetividade incremental próximas ao limiar.

Os preços da ampola do pembrolizumabe calculado na análise de sensibilidade determinística foram utilizados para produzir os gráficos de dispersão dos pares de alternativas que compunham o ranking de custo-efetividade, seguindo a lógica anterior de adicionar uma indicação e reduzir o preço para adequá-la ao limiar. Foram então produzidos 3 gráficos de dispersão relativo a 3 pares de alternativas que não foram custo-efetivas na análise com os respectivos preços alvo, para averiguar a dispersão da incerteza dos resultados diante do limiar proposto.

No gráfico que compara a estratégia AC com a estratégia C (só mama), foi utilizado o preço por ampola de 100mg de Pembrolizumabe de R\$3.185,96 e ele mostra que 51% das simulações ficaram abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$105.000/anos de vida. A figura abaixo mostra essa dispersão.

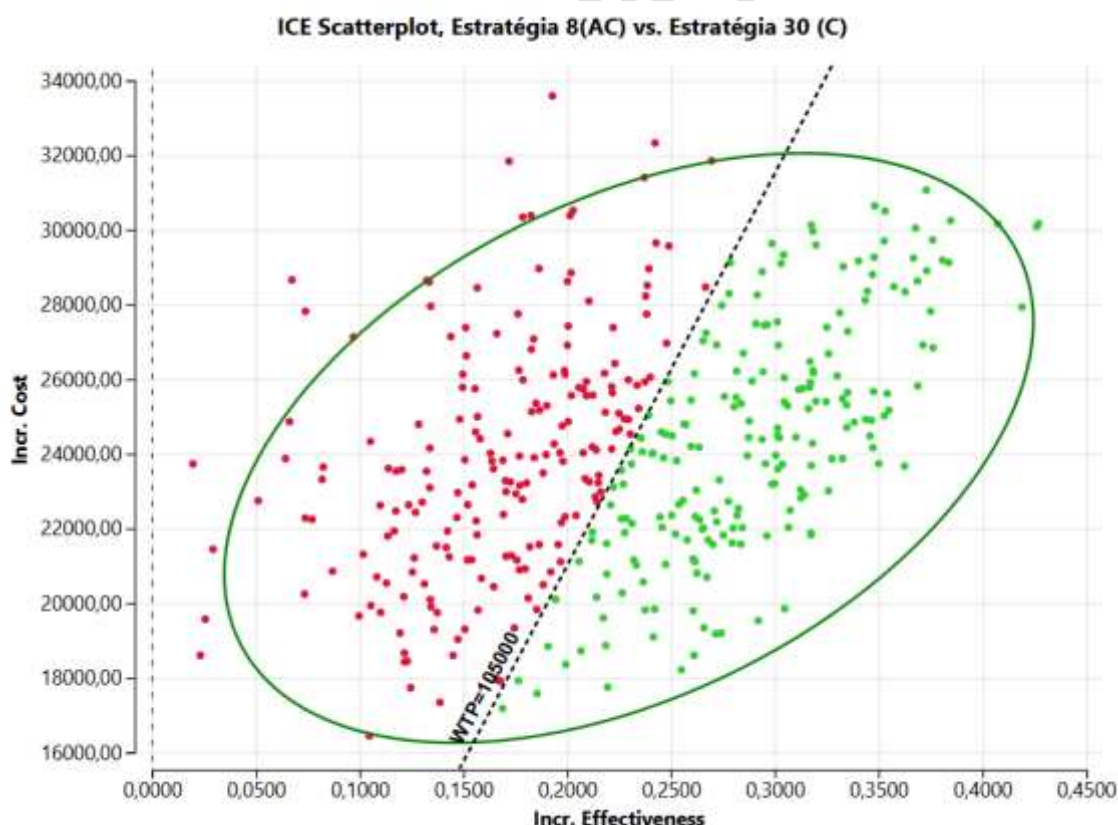


Gráfico 16 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D.

Fonte: elaboração própria

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

No gráfico que compara a estratégia AC com a estratégia ACE, foi utilizado o preço por ampola de 100mg de Pembrolizumabe de R\$2.254,00 e ele mostra que 49,5% das simulações ficaram abaixo do limiar de custo-efetividade. A figura abaixo mostra essa dispersão.

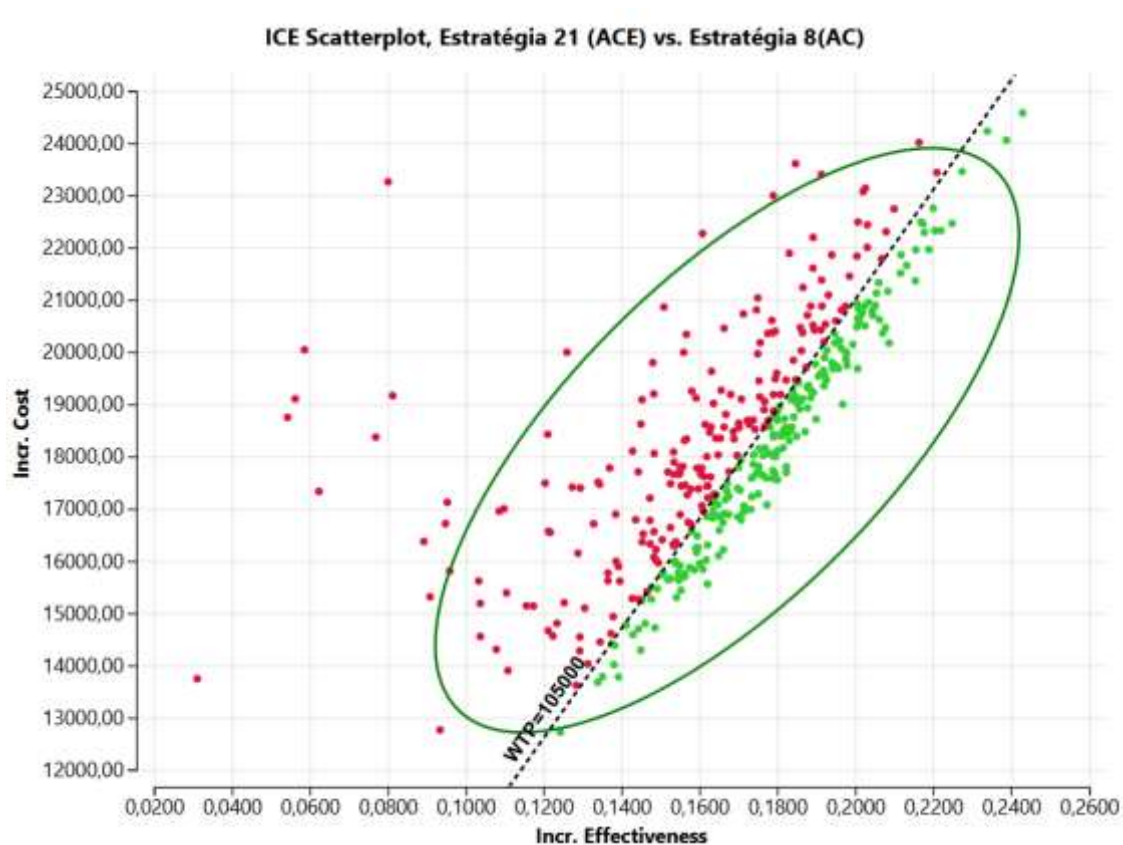


Gráfico 17 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CD vs. estratégia D.
Fonte: elaboração própria

No gráfico que compara a estratégia ACE com a estratégia ACBE, foi utilizado o preço por ampola de 100mg de Pembrolizumabe de R\$2.134,00 e ele mostra que 46% das simulações ficaram abaixo do limiar de custo-efetividade. A figura abaixo mostra essa dispersão.

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

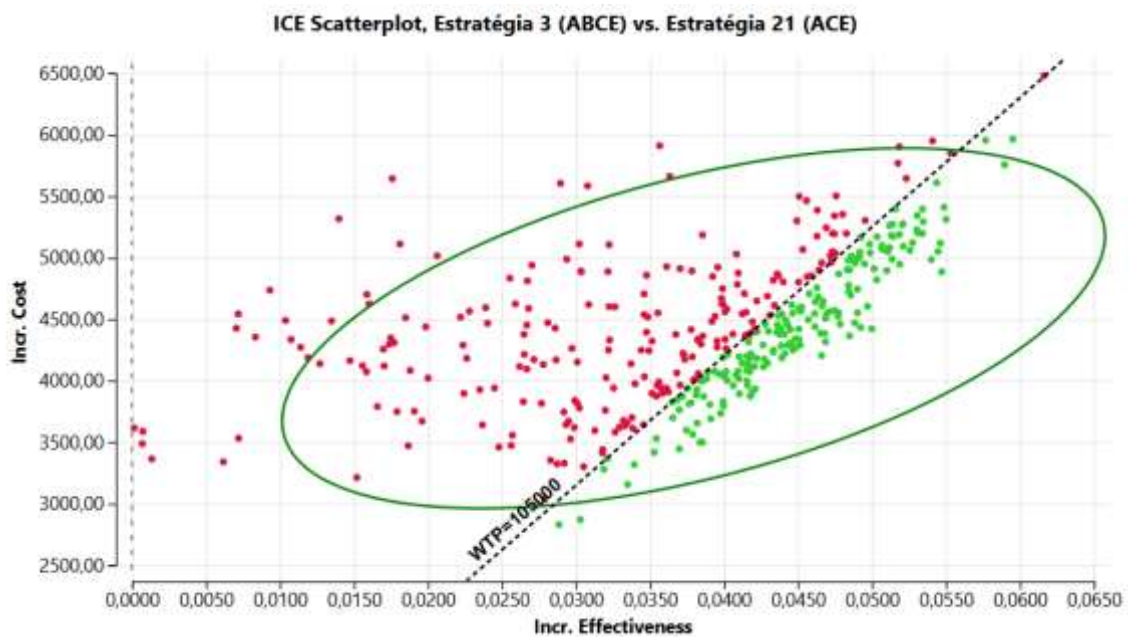


Gráfico 18 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CDE vs. estratégia CD.

Fonte: elaboração própria

A análise de sensibilidade probabilística foi construída com foco nas estratégias não custo-efetivas para mostrar o grau de incerteza do preço proposto na análise de sensibilidade determinística. Em todas as três análises os números de simulações que foram custo-efetivas ficaram muito próximas de 50%, com maior incerteza na incorporação para câncer de esôfago onde foram 46% das simulações. Porém, foi demonstrado que os preços propostos na análise determinística, conseguiram produzir ainda diante das incertezas paramétricas, valores coerentes com os resultados probabilísticos.

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

Referências

1. ESMO. ESMO_MCBS Scorecards. 2025. p. 1–5 ESMO magnitude of Clinical Scale.
2. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. In: *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1657–69.
3. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):217–26.
4. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 11;385(20):1856–67.
6. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep 1;20(9):1239–51.
7. 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 [Internet]. Vol. 398, www.thelancet.com. 2021. Available from: www.thelancet.com
8. BRASIL. Ministério da Saúde, DF. 2021. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
9. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2018 [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
10. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Dec 1;12(1):9.
11. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Dec 1;21(1):111.
12. Jackson C. flexsurv : A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70(8).
13. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade. 2018. Tabua de mortalidade. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
14. Fu H, Fu Z, Mao M, Si L, Bai J, Wang Q, et al. Prevalence and prognostic role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Sep;189:104084.
15. Monsrud AL, Avadhani V, Mosunjac MB, Flowers L, Krishnamurti U. Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in Cervical Squamous Cell Carcinoma: Does it Correlate With Outcomes? *International Journal of Gynecological Pathology*. 2023 Nov;42(6):535–43.
16. Mills AM, Bennett JA, Banet N, Watkins JC, Kundu D, Pinto A. Interobserver Agreement on the Interpretation of Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) Among Gynecologic Pathologists. *American Journal of Surgical Pathology*. 2023 Aug;47(8):889–96.
17. CHU J, YEO MK, LEE SH, LEE MY, CHAE SW, KIM HS, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Programmed Death Ligand-1 SP142 Expression in 132 Patients With Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2022 Oct 29;36(6):2890–8.

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

18. Kahn AM, Golestani R, Harigopal M, Puztai L. Intratumor spatial heterogeneity in programmed death-ligand 1 (PD-L1) protein expression in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Sep 28;201(2):289–98.
19. Xue L, Wang J, Kuang D, Yun J, Li Y, Jiang L, et al. The prevalence of PD-L1 expression in patients with advanced oesophageal cancer: the EXCEED observational study. *J Clin Pathol.* 2025 Jan 28;jcp-2024-209721.
20. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer.* 2019 Aug;134:174–9.
21. Ye L, Leslie C, Jacques A, Mesbah Ardakani N, Amanuel B, Millward M. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer in a Western Australian population and correlation with clinicopathologic features. *Modern Pathology.* 2019 Apr;32(4):524–31.
22. Holmes M, Mahar A, Lum T, Kao S, Cooper WA. Real-world programmed death-ligand 1 prevalence rates in non-small cell lung cancer: correlation with clinicopathological features and tumour mutation status. *J Clin Pathol.* 2021 Feb;74(2):123–8.
23. MINISTERIO DA SAUDE. Uso de limiares de custo-efetividade nas decisoes em saude [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf

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

Anexo 4 — Patentes Vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (74), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)(75), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) (76), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) (77) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA) (78), com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 19 de dezembro de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["pembrolizumab"] or ["\Keytruda\""].

Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;

INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Para a tecnologia pembrolizumabe, foram identificados 23 documentos patentários vigentes, porém o documento de patentes PI0610235 está “sub judice” na base de patentes do INPI, como demonstrado no Quadro 14.

Quadro 23. Patentes vigentes para a tecnologia pembrolizumabe depositadas no INPI

| Número do Depósito no INPI | Título | Titular | Prazo de Validade | Tipo de patente |
|----------------------------|--|--|-------------------|--|
| PI0610235 “sub judice” | Anticorpos monoclonais geneticamente modificados e diferentes daqueles encontrados na natureza, ou porção de ligação ao antígeno dos mesmos, usos terapêuticos dos mesmos, composições, imunoconjugado, molécula biespecífica compreendendo os mesmos, molécula de ácido nucléico e vetor de expressão | Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP) / E. R. Squibb & Sons, L.L.C. (US) | 02/05/2026 | Combinação de medicamentos ^(c) , Novo uso ^(d) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| PI0812913 | Anticorpos monoclonais ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo, método para produzir os referidos anticorpos ou fragmentos | Merck Sharp & Dohme B.V. (NL) | 13/06/2028 | Formulação ^(e) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |

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

| | | | | |
|----------------|--|---|------------|---|
| | de anticorpos, composição que os compreende e uso dos mesmos | | | |
| BR122017025062 | Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento | Merck Sharp & Dohme B.V. (NL) | 13/06/2028 | Formulação ^(a) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112018013653 | Anticorpos anti-PD-1, processo para produção do mesmo e uso dos anticorpos | Innovent Biologics (SUZHOU) CO., LTD. (CN) | 13/06/2028 | Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112015014833 | Anticorpo isolado ou fragmento de ligação, ácido nucleico, método in vitro, kit e composição de anticorpo | Merck Sharp & Dohme LLC (US) | 18/12/2033 | Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112016013969 | Usos de um anticorpo anti-PD-L1, composições e kits | Genentech, INC. (US) | 17/12/2034 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112017001974 | Combinação, uso da mesma e kit para o tratamento de tumores | Board Of Regents, The University of Texas System (US) / Solvatum Intellectual Properties Company (US) | 31/07/2035 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112017003194 | Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a LAG3 humano, composição, e, uso do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e da composição | Merck Sharp & Dohme LLC (US) | 31/07/2035 | Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112017002729 | Terapia de combinação kit para tratar um tumor sólido em um indivíduo, anticorpo ou porção de ligação a antígeno do mesmo, uso e composição farmacêutica | Alligator Bioscience AB (SE) | 17/08/2035 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112017003108 | Anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, polipeptídeo isolado, ácido nucleico isolado, vetor de expressão, célula hospedeira, composição, métodos para produção de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, para tratamento de câncer e de uma infecção ou doença infecciosa, para detecção da presença de um peptídeo de tigit ou um fragmento do mesmo e para aumentar a atividade de uma célula imune e a atividade antitumoral de um anticorpo anti-TIGIT, vacina, e, uso de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno | Merck Sharp & Dohme LLC (US) | 17/08/2035 | Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112017001974 | Combinação, uso da mesma e kit para o tratamento de tumores | 3M Innovative Properties Company (US) / Board Of Regents, The University Of Texas System (US) | 15/10/2035 | Combinação de medicamentos ^(c) |

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

| | | | | |
|----------------|---|--|------------|---|
| BR112017014742 | Preparações combinadas para o tratamento de câncer ou infecção | Immutep S.A.S. (FR) | 08/01/2036 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR122024006008 | Uso de preparações combinadas e composições para a preparação de medicamento para o tratamento de infecção | Immutep S.A.S. (FR) | 08/01/2036 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112018004878 | Intervenção de ponto de verificação imune no câncer | Cancer Research Technology Limited (GB) | 17/08/2036 | Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Novo uso ^(d) |
| BR112017025564 | Anticorpos anti-CTLA-4 e métodos de uso dos mesmos | Agenus INC. (US) / Ludwig Institute For Cancer Research LTD (CN) / Memorial Sloan Kettering Cancer Center (US) | 12/09/2036 | Combinação de medicamentos ^(c) ; Formulação ^(e) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112018013653 | Anticorpos anti-pd-1, processo para produção do mesmo e uso dos anticorpos | Innovent Biologics (SUZHOU) CO., LTD. (CN) | 15/10/2036 | Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112018067330 | Uso de moduladores de receptor de glicocorticoide para potencializar inibidores de sinalização | Corcept Therapeutics, INC. (US) | 28/02/2037 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112018072993 | Método in vitro para o prognóstico do tempo de sobrevivência de um paciente que sofre de um câncer sólido e método in vitro para avaliar a capacidade de resposta de um paciente que sofre de um câncer sólido a um tratamento antitumoral | Inserm (Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale) (FR) / Sorbonne Universite (FR) / Université Paris Diderot - Paris 7 (FR) / Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (FR) / Université Paris Cité (FR) | 09/05/2037 | Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) |
| BR112019007714 | Anticorpos ANTI-4-1BB, uso do mesmo, composição farmacêutica, métodos para determinar uma dose, para aumentar a secreção de IFN-gama por uma célula in vitro e para proliferação ex vivo ou isolamento de células T ativadas e uso das mesmas | Eutilex CO., LTD. (KR) | 05/01/2038 | Terapia biotecnológica ^(a) ; Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Novo uso ^(d) ; Processo ^(e) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR122024006008 | Uso de preparações combinadas e composições para a preparação de medicamento para o tratamento de infecção | Immutep S.A.S. (FR) | 05/01/2038 | Combinação de medicamentos ^(c) |
| BR112021021683 | Compostos multivalentes de ligação a PD-L1 para tratar câncer, composição farmacêutica e uso relacionados | Mayo Foundation For Medical Education And Research (US) | 28/04/2040 | Terapia biotecnológica ^(a) ; Combinação de medicamentos ^(b) ; Produto (Macromolécula) ^(f) |
| BR112022010246 | Uso de um dímero de proteína de fusão que compreende uma variante il-2 e um fragmento cd80 para prevenir ou tratar câncer | GI Innovation, INC. (KR) | 27/11/2040 | Combinação de medicamentos ^(c) , Novo uso ^(d) |
| BR112022021284 | Composição farmacêutica, seu uso para tratar ou prevenir um câncer induzido pelo vírus do papiloma humano, e combinação | MSD International GMBH (CH) / Genexine, INC. (KR) | 26/04/2041 | Combinação de medicamentos ^(c) ; Formulação ^(e) |

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

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** Terapia biotecnológica^(a) - Divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com uma aplicação terapêutica direta. Diagnóstico, Análise e Ensaio^(b) - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). Combinação de medicamentos^(c) - Uso de uma Combinação de medicamentos para tratamento. Novo uso^(d) - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Processo^(e) - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Produto (Macromolécula)^(f) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação^(g) - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente (74) e INPI (77).

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996 (79). Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei (79).

A legislação também assegura ao titular da patente a exclusividade de exploração da tecnologia no território nacional, até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo término de sua vigência, pela desistência do titular em mantê-la, ou por decisão judicial transitada em julgado que a declare nula (80).

É sobretudo importante ressaltar, neste contexto, que a restrição conferida pela patente não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas. Também estão excluídos os atos voltados à produção de informações, dados e resultados de testes, com vistas à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou no exterior, para fins de exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração de sua vigência, conforme disposto nos incisos II e VII do art. 43 da Lei da Propriedade Industrial (Lei nº 9.279/1996)(79).

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136