



Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

Medicamento

Pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante seguido de tratamento adjuvante (em monoterapia) pós-cirurgia, para pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial

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

2025 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: Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - NATS-ISC/UFF

Cid Manso de Mello Vianna -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

Ana Carolina de Freitas Lopes

Propriedade intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges- CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do paciente

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates - 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

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

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

Marco Legal

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

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1 AIC e BIC para as curvas SLE	43
Tabela 2. Eventos adversos por todas as causas	46
Tabela 3. Utilidade usadas no cenário base.....	46
Tabela 4 Custo unitário de aquisição dos medicamentos.	46
Tabela 5 Custo total do tratamento neoadjuvante	47
Tabela 6. Custos recorrentes de manejo da doença	49
Tabela 7. Custos totais do tratamento metastático	49
Tabela 8. Custos totais de tratamento em contexto de metástase à distância por braço neoadjuvante.....	50
Tabela 9. Custos de radioterapia e proporção de pacientes	50
Tabela 10. Custo por evento adverso	50
Tabela 11. Razão de custo-efetividade incremental para as estratégias em comparação.....	51
Tabela 12. Dados epidemiológicos coletados no banco de dados do Hospital da Mulher	57
Tabela 13 Projeção de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS.....	57
Tabela 14. Projeção de <i>Market Share</i> incorporação acelerada.....	58
Tabela 15. Projeção de <i>Market Share</i> incorporação lenta	58
Tabela 16. Impacto orçamentário adoção rápida com fator de correção dos custos	58
Tabela 17. Impacto orçamentário adoção rápida sem fator de correção dos custos	58
Tabela 18. Impacto orçamentário adoção lenta com fator de correção dos custos	59
Tabela 19. Impacto orçamentário adoção lenta sem fator de correção dos custos	59
Tabela 20 Custo de aquisição do medicamento	60
Tabela 21 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8.....	84
Tabela 22 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8.....	84
Tabela 23 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8 adoção lenta	85
Tabela 24 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8, adoção lenta.....	85
Tabela 25 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.....	86
Tabela 26 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.....	86
Tabela 27 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida.....	87
Tabela 28 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida.....	87
Tabela 29 Porcentagem dos pacientes que internam nas 5 indicações.	90
Tabela 30. Idade média inicial dos pacientes nos estudos.	96
Tabela 31 Horizonte temporal das curvas extrapoladas dos ensaios clínicos	96
Tabela 32 Resultados de custo e efetividade das alternativas não dominadas.	100
Tabela 33 Preços das ampolas para o tratamento ser custo-efetivo nas diferentes estratégias estudadas.	102

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

QUADROS

Quadro 2. Ficha técnica da tecnologia.....	20
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta	22
Quadro 4. Pergunta PICOS feita pelo demandante	23
Quadro 5. Pergunta PICOS revisada.....	23
Quadro 6. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.....	28
Quadro 7. Estudos adicionais incluídos na revisão da estratégia de busca.....	28
Quadro 8. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.....	29
Quadro 9. Estudo incluído após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.	31
Quadro 10. Resultados dos desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos.....	35
Quadro 11. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	38
Quadro 12. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	40
Quadro 13. Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística.....	53
Quadro 14. Síntese da incorporação do pembrolizumabe para TNBC inicial de alto risco	64
Quadro 15. Medicamentos potenciais para tratamento do CMTN em estágio inicial de alto risco	65
Quadro 16 Indicações do pembrolizumabe e suas especialidades	89
Quadro 17 Recursos utilizados nos estados de transição.....	90
Quadro 18 Valores e procedimentos das quimioterapias realizadas nas 5 indicações.....	90
Quadro 19. Custeio dos recursos utilizados nos estados de transição.....	91
Quadro 20 Preço da ampola de 100mg do Pembrolizumabe extraído do BPS.	91
Quadro 21 Parâmetros das distribuições das curvas de efetividades.	95
Quadro 22 Alternativas comparadas no modelo.....	98
Quadro 23 Prevalências utilizadas nas análises do demandante e inseridas no presente estudo.	98
Quadro 24. Variáveis da análise de sensibilidade determinística.	99
Quadro 25. Patentes vigentes para a tecnologia pembrolizumabe depositadas no INPI	110

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.	25
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.	26
Figura 3. A avaliação do risco de viés com a ferramenta ROB-2	36
Figura 4 Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade	42
Figura 5 Risco cumulativo logarítmico para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522.	43
Figura 6 curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos	44
Figura 7. Pembrolizumabe– Incidência cumulativa modelada vs. observada	44
Figura 8. Quimioterapia– Incidência cumulativa modelada vs. observada	45
Figura 9. Tempo até o fim do tratamento neoadjuvante	47
Figura 10. Tempo até o fim do tratamento adjuvante	48
Figura 11 Estimativa da população elegível.....	56
Figura 12 Esquema da árvore de uma alternativa da árvore de decisão.	97

GRÁFICO

Gráfico 1 Diagrama de tornado análise sem correção	52
Gráfico 2 Diagrama de tornado análise com correção	52
Gráfico 3 Gráfico de dispersão sem correção.....	54
Gráfico 4 Gráfico de dispersão com correção.....	54
Gráfico 5 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC	92
Gráfico 6. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.	92
Gráfico 7 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.....	93
Gráfico 8 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.....	93
Gráfico 9 Sobrevida global dos pacientes com câncer de colo de útero.	94
Gráfico 10 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de colo de útero.	94
Gráfico 11 Custo-efetividade com todas as alternativas comparadas.	100
Gráfico 12 Custo-efetividade variação na fronteira de eficiência.	101
Gráfico 13 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.....	103
Gráfico 14 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.....	103
Gráfico 15 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.	104
Gráfico 16 Gráfico de dispersão da análise probalística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D. ..	105
Gráfico 17 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CD vs. estratégia D.	106
Gráfico 18 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CDE vs. estratégia CD.	106

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

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	INTRODUÇÃO	12
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	12
4.2	DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA	13
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO	16
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	18
5.2	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	22
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	22
6.1.1	<i>Critérios de elegibilidade</i>	24
6.1.2	<i>Estratégia de busca e seleção dos estudos</i>	24
6.1.3	<i>Avaliação de risco de viés</i>	26
6.1.4	<i>Avaliação da certeza da evidência</i>	27
6.1.5	<i>Síntese da evidência</i>	27
6.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	27
6.3	EVIDÊNCIA CLÍNICA	33
6.3.1	<i>Efeitos desejáveis da tecnologia</i>	33
6.3.2	<i>Sobrevida global</i>	34
6.3.3	<i>Qualidade de vida</i>	34
6.3.4	<i>Efeitos indesejáveis da tecnologia</i>	34
6.3.5	<i>Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis</i>	35
6.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB-2)	36
6.4.1	<i>Certeza geral das evidências (GRADE)</i>	37
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	40
7.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	40
7.1.1	<i>População</i>	41
7.1.2	<i>Perspectiva</i>	41
7.1.3	<i>Horizonte temporal</i>	41
7.1.4	<i>Intervenção e comparador</i>	41
7.1.5	<i>Metodologia e Pressuposto</i>	42
7.1.6	<i>Parâmetros Utilidade e custo</i>	46
7.1.7	<i>Resultados</i>	51

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

7.1.8	Análise de sensibilidade.....	51
7.1.9	Limitações do modelo de custo efetividade	54
7.2	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	55
7.2.1	Limitações da análise de impacto orçamentário	59
7.2.2	Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha.....	60
7.3	ANÁLISE PONDERADA MULTI-INDICAÇÃO	60
7.3.1	Modelo demandante	60
7.3.2	Modelo NATS.....	61
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	62
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	64
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	68
12	DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO INICIAL.....	69
13	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	70
14	REFERÊNCIAS	71
	ANEXO 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELOS PARECERISTAS.....	77
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO DEMANDANTE.....	83
	ANEXO 3 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO NATS.....	89
	ANEXO 4 PATENTES VIGENTES	110

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 para tratamento de câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial no Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda foi submetida e os estudos e dossiê preparados pela Merck Sharp & Dohme (MSD). 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/UFF.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: pembrolizumabe

Indicação: Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN) de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.

Demandante: Merck Sharp & Dohme (MSD).

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres no Brasil e no mundo, representando importante causa de morbimortalidade. Estimam-se cerca de 73,6 mil casos novos anuais no triênio 2023–2025, com risco de 66,5 por 100 mil mulheres. O subtipo triplo negativo (CMTN), que corresponde a 10–20% dos casos, caracteriza-se pela ausência de receptores hormonais e de HER2, apresentando maior agressividade, risco elevado de recorrência precoce e pior prognóstico. O diagnóstico segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Câncer de Mama, que recomenda mamografia e ultrassonografia de mamas e axilas como exames obrigatórios, com confirmação histológica por biópsia percutânea e caracterização molecular por imuno-histoquímica para determinação de receptores hormonais, HER2 e Ki-67. O exame de PD-L1 ainda não é padronizado na rede pública. O tratamento atualmente disponível no SUS para o CMTN inclui quimioterapia neoadjuvante e/ou adjuvante com antraciclinas e taxanos, podendo associar carboplatina em casos de alto risco.

Pergunta: O pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante (em associação com quimioterapia) seguido de tratamento adjuvante (em monoterapia) para CMTN de alto risco em estágio inicial é seguro e eficaz em comparação à quimioterapia convencional?

Evidências clínicas: Foi conduzida uma revisão sistemática nas bases Medline via PubMed, Lilacs, Cochrane Library, Embase e Google Scholar. Foram incluídas quatro publicações referente ao ensaio clínico randomizado KEYNOTE-522 (Schmid et al. (2020; 2022; 2024 (1-3)) e Dent et al., 2024 (4)) que comparam pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante (em associação com quimioterapia) seguido de tratamento adjuvante (em monoterapia) para CMTN de alto risco em estágio inicial à quimioterapia convencional. Os resultados clínicos demonstram que o uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia melhora desfechos relevantes em comparação ao padrão atual. Observou-se aumento significativo da resposta patológica completa ($\approx +14$ p.p.) e benefício consistente em sobrevida livre de eventos em diferentes momentos de seguimento (HR $\sim 0,63-0,65$), incluindo redução da recorrência distante. Para sobrevida global, os dados iniciais foram inconclusivos, porém a análise mais recente indicou redução estatisticamente significativa de mortalidade (HR $\sim 0,66$), com benefício mais evidente após dois anos e em subgrupos de maior risco. A qualidade de vida permaneceu semelhante entre as estratégias, sem impacto negativo clinicamente relevante. Quanto à segurança, verificou-se maior frequência de eventos adversos grau ≥ 3 e eventos imunomediados no grupo pembrolizumabe, consistentes com seu mecanismo de ação. O risco de viés dos desfechos avaliados pela ferramenta ROB-2 foi considerado baixo. A avaliação da certeza da evidência pela ferramenta GRADE indicou que o conjunto de evidências disponíveis apresenta qualidade global variando de moderada a alta. Entre os desfechos críticos, a certeza foi classificada como alta para sobrevida livre de eventos, e moderada para resposta patológica completa e sobrevida global, devido principalmente à imprecisão nas estimativas. Para os desfechos considerados importantes, a certeza foi alta para recorrência distante e eventos imunomediados, enquanto qualidade de vida e eventos adversos grau ≥ 3 foram classificados como moderados pela mesma razão.

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 1,42 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) para o pembrolizumabe mais quimioterapia (10,45 QALYs) em comparação com a quimioterapia isolada (9,03 QALYs). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) variou dependendo da inclusão do fator de correção para custos não federais: R\$ 87.364/QALY (Com fator de correção); e R\$ 122.057/QALY (Sem fator de correção). Dependendo do uso ou não deste fator, o resultado pode ser considerado custo efetivo ou não 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. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03

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

bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida. 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 70% em cinco anos, o IO seria aproximadamente 1,17 bilhão de reais e de 467 milhões para 30%, sem considerar o fator de correção.

Recomendações internacionais: O pembrolizumabe foi incorporado de forma heterogênea entre as principais agências internacionais, refletindo diferentes políticas de financiamento e estágios de avaliação das evidências do ensaio KEYNOTE-522. A EMA (Europa), o NICE (Reino Unido), a CDA-AMC (Canadá) e o Japão (PMDA/MHLW) convergem na aprovação ou recomendação favorável do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante, seguido de monoterapia adjuvante após cirurgia, para pacientes com CMTN inicial de alto risco. Nessas jurisdições, a incorporação foi condicionada a acordos comerciais confidenciais ou ajustes de preço, garantindo sustentabilidade dentro dos respectivos sistemas públicos de saúde. Em contraste, a AEMPS (Espanha) e a PHARMAC (Nova Zelândia) mantêm o reembolso restrito a indicações metastáticas ou localmente avançadas, sem extensão ao cenário inicial. Na Austrália, embora haja aprovação regulatória pelo TGA e recomendação positiva do PBAC, o PBS ainda cobre apenas formas avançadas da doença, não incluindo o uso perioperatório avaliado nesta análise.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias potenciais para o tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco. São eles: adagloxad simolenina (modulador de imunoglobulina G; modulador de imunoglobulina M); atezolizumabe, camrelizumabe, durvalumabe (inibidores do ligante 1 da morte celular programada). As tecnologias estão em fase 3 de pesquisa clínica para a indicação.

Considerações finais: As evidências disponíveis indicam que o uso de pembrolizumabe associado à quimioterapia no contexto neoadjuvante, seguido de monoterapia adjuvante, apresenta resultados mais favoráveis que a quimioterapia convencional para CMTN de alto risco em estágio inicial, especialmente nos desfechos de resposta patológica completa, sobrevida livre de eventos e recorrência distante. Um possível benefício em sobrevida global foi observado na análise mais recente, embora resultados anteriores tenham sido inconclusivos. A qualidade de vida permaneceu semelhante entre as estratégias, e o perfil de segurança foi marcado por maior incidência de eventos adversos graves e imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe. Os estudos apresentaram baixo risco de viés e certeza da evidência variou entre moderada e alta, demonstrando boa consistência entre os estudos e robustez metodológica adequada para interpretação clínica e tomada de decisão.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 78/2025 esteve aberta de 31/10/2025 a 10/11/2025, tendo registrado três inscrições. No relato apresentado, a participante informou ter sido diagnosticada com câncer de mama triplo negativo ao final de 2024. O tratamento inicial consistia na associação de quimioterapia com pembrolizumabe. Em virtude do alto risco identificado, foi necessário realizar a retirada total das mamas. A biópsia da peça cirúrgica indicou resposta completa ao tratamento. Após o procedimento cirúrgico, foi realizada radioterapia e mantido o uso do pembrolizumabe. Há cerca de três meses, o medicamento foi suspenso, permanecendo atualmente em acompanhamento clínico. Considerou que o pembrolizumabe teve um papel muito positivo no desfecho do tratamento, contribuindo de forma significativa para os resultados alcançados.

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. Foi reconhecido o benefício clínico do pembrolizumabe, com destaque para o ganho terapêutico observado na indicação avaliada. As análises econômicas em abordagem multi-indicação, tanto a proposta pelo demandante quanto a avaliação adicional elaborada pelo DGITS,

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

indicaram resultados acima dos limiares de custo-efetividade, com apontamento da necessidade de redução de preço. Destacou-se, ainda, que a indicação para câncer de mama apresentou o resultado mais favorável na avaliação isolada. Por fim, ressaltou-se a relevância da imunoterapia e o interesse em ampliar seu acesso no SUS, observada a sustentabilidade do sistema de saúde.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 150ª Reunião Ordinária realizada em 09 de abril de 2026, o Comitê de Medicamentos recomendou preliminarmente, por maioria simples, a não incorporação do pembrolizumabe ao SUS para câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco, devido às incertezas quanto à eficiência econômica, ao impacto orçamentário (especialmente no cenário de múltiplas indicações) e à expectativa de nova proposta de preço.

Relatório preliminar

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 de mama (CM) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação acelerada do epitélio glandular, acometendo predominantemente mulheres (1–3).

Segundo o *Global Cancer Observatory* (Globocan) da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (4), foram registrados 19,3 milhões de casos novos de câncer no mundo em 2020 (18,1 milhões excluindo-se câncer de pele não melanoma). O câncer de mama feminino foi o mais incidente, com 2,3 milhões (11,7%) de casos novos, seguido pelo câncer de pulmão, com 2,2 milhões (11,4%); cólon e reto, com 1,9 milhão (10,0%); próstata, com 1,4 milhão (7,3%); e pele não melanoma, com 1,2 milhão (6,2%). Desses 2.296.840 casos novos de câncer de mama, ocorreram 666.103 óbitos em ambos os sexos (4). As taxas ajustadas de incidência são maiores tanto em países com alto IDH (55,9 por 100 mil mulheres) quanto naqueles com baixo ou médio IDH (29,7 por 100 mil) (2,4).

No Brasil, as estimativas para o triênio 2023–2025 indicam aproximadamente 704 mil casos novos de câncer, sendo 483 mil quando excluídos os tumores de pele não melanoma (2). Para o câncer de mama, projeta-se 73.610 casos novos no período, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos por 100 mil mulheres. Esta neoplasia é a mais incidente no país e em todas as grandes regiões brasileiras, exceto tumores de pele não melanoma. A Região Sudeste apresenta o maior risco estimado (84,46 por 100 mil mulheres), seguida pela Região Sul (71,44 por 100 mil), Centro-Oeste (57,28 por 100 mil), Nordeste (52,20 por 100 mil) e Norte (24,99 por 100 mil), evidenciando disparidades regionais significativas (2). Em 2020, ocorreram 17.825 óbitos por câncer de mama feminina no Brasil, equivalente a 16,47 mortes por 100 mil mulheres (2).

Conforme o Observatório do Câncer, baseado em dados do INCA (5), os gastos do SUS com cânceres de mama, colorretal e endométrio deverão alcançar aproximadamente R\$ 2,5 bilhões em 2030 e R\$ 3,4 bilhões em 2040, considerando procedimentos hospitalares e ambulatoriais em pacientes oncológicos com 30 anos ou mais. A baixa execução de ações preventivas, de rastreamento e de seguimento contínuo contribui para o aumento dos custos, favorecendo a progressão das doenças crônicas e elevando despesas com internações, procedimentos de alta complexidade e medicamentos. Seroiska, Lenzi e Wiens (2019) avaliaram o impacto dos custos diretos médicos em pacientes com carcinoma mamário tratados com tamoxifeno pelo SUS, em estudo exploratório, quantitativo, retrospectivo com abordagem bottom-up realizado em Curitiba (PR). O custo médio foi de R\$ 14.497,70 para tratamento neoadjuvante ou adjuvante e R\$ 9.108,60 para tratamento paliativo (6).

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

O prognóstico e tratamento dependem da localização, idade, estadiamento e características biológicas e genéticas do tumor (1,7). O diagnóstico precoce está associado à melhor sobrevida, enquanto a doença avançada implica maior mortalidade. O número de linfonodos comprometidos, diâmetro tumoral e receptores hormonais influenciam diretamente a sobrevida livre de progressão (1). A idade é o principal fator de risco: as taxas de incidência aumentam após os 40 anos, com média de diagnóstico aos 54 anos no Brasil (2). Cerca de 41% das pacientes têm menos de 50 anos ao diagnóstico, com predominância de estádios II (53,5%) e III (23,2%). As taxas de sobrevida em cinco anos variam de 96,8% no estágio I a 70,5% no estágio III (1). Outros fatores de risco incluem aspectos hormonais e reprodutivos (nuliparidade, primeira gestação tardia e menor tempo de amamentação), comportamentais (obesidade, consumo de álcool e sedentarismo), ocupacionais (exposição a radiações ionizantes e trabalho noturno) e genéticos/hereditários, responsáveis por 5% a 10% dos casos (2).

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é definido pela ausência de expressão dos receptores hormonais de estrogênio e progesterona e pela não superexpressão da proteína HER2 nem amplificação de seu gene correspondente (3). É uma forma invasiva que afeta 10% a 20% das pacientes (3,8), sendo mais comum em mulheres com menos de 40 anos, afro-americanas e portadoras de mutação no gene BRCA1. Estas últimas têm maior probabilidade de desenvolver CMTN comparadas a pacientes com outras mutações (8). Pacientes com CMTN apresentam maior risco de recorrência e morte em relação a outros tipos de CM.

A sobrevida global em cinco anos é estimada em 91% nos casos diagnosticados em estágio localizado, reduzindo-se para 12% nas formas metastáticas (3,9). Entre 20% e 60% dos tumores triplo-negativos expressam PD-L1, representando uma importante via terapêutica para imunoterapias direcionadas a esse alvo molecular (3,9). A maioria das pacientes não apresenta sintomas nos estágios iniciais. Alterações mamárias como nódulos firmes ou duros, nódulo axilar, alterações no tamanho e formato das mamas, alterações no mamilo e secreção mamilar são sintomas comuns. Sintomas adicionais, como dor óssea, perda de peso, náusea, perda de apetite, dispneia, tosse, cefaleia, visão dupla e fraqueza muscular, podem manifestar-se com o crescimento tumoral ou disseminação para outros órgãos (8).

Nos casos de CMTN localmente avançado (irressecável) ou metastático, o objetivo terapêutico principal é prolongar a sobrevida, preservar ou melhorar a qualidade de vida e aliviar os sintomas. Nessas pacientes, tanto as terapias hormonais quanto os tratamentos anti-HER2 são ineficazes devido à ausência de receptores correspondentes, fazendo com que a quimioterapia permaneça como o tratamento padrão de base (3).

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Câncer de Mama é uma demanda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, a partir da mudança de formato das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma de Mama, aprovadas por meio do Relatório de Recomendação nº 789, de novembro de 2022 (1). Segundo o documento de 2024 (1) o fluxo diagnóstico é estruturado em etapas sequenciais, iniciando pela detecção por meio de mamografia bilateral e

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

ultrassonografia de mamas e axilas, seguida de confirmação histológica mediante biópsia percutânea com agulha grossa (*core biopsy*), preferencialmente guiada por imagem (1).

A caracterização molecular do tumor constitui etapa essencial e obrigatória, realizada por análise imuno-histoquímica (IHQ) que deve avaliar a expressão de receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), receptor HER2 (com confirmação por FISH ou CISH quando necessário) e o índice de proliferação celular Ki-67. A partir desses marcadores, define-se o subtipo molecular do tumor, com implicações prognósticas e terapêuticas fundamentais (1). Este subtipo representa aproximadamente 15 a 20% de todos os casos de câncer de mama e está associado a maior agressividade biológica, maior taxa de recidiva precoce e pior prognóstico em comparação aos demais subtipos moleculares (10,11).

O estadiamento do CM segue a classificação TNM em sua oitava edição, conforme estabelecido pela União Internacional para o Controle do Câncer (UICC) e pelo Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC) (1). Esta classificação baseia-se em três componentes principais: T (tamanho e extensão do tumor primário), N (comprometimento de linfonodos regionais) e M (presença de metástases à distância). O estadiamento é fundamental para definir a estratégia terapêutica, o prognóstico e a elegibilidade para tratamento neoadjuvante com pembrolizumabe. O componente T classifica o tumor primário em categorias progressivas, sendo T1c definido como tumor maior que 1 cm e até 2 cm; T2 como tumor maior que 2 cm e até 5 cm; T3 como tumor maior que 5 cm; e T4 como tumor com invasão da parede torácica ou da pele, independentemente do tamanho (1,10,11). O componente N avalia o comprometimento linfonodal, sendo N0 a ausência de metástase linfonodal; N1 o acometimento de linfonodos axilares ipsilaterais móveis; N2 o acometimento de linfonodos axilares fixos ou de linfonodos mamários internos; e N3 o acometimento de linfonodos supraclaviculares. O componente M distingue entre M0 (ausência de metástase à distância) e M1 (presença de metástase à distância).

O PCDT estabelece recomendações específicas para os exames de estadiamento, considerando a extensão da doença e a necessidade de avaliação sistêmica (1). São considerados obrigatórios os exames de mamografia bilateral, ultrassonografia de mamas e axilas, e radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax. Exames adicionais são indicados conforme a apresentação clínica e o estadiamento, incluindo TC de abdome para avaliação de possível acometimento hepático ou peritoneal, cintilografia óssea para exclusão de metástases ósseas em casos de doença localmente avançada, e ressonância magnética (RM) de mamas nos casos com suspeita de multifocalidade ou para melhor planejamento cirúrgico (1).

Para a indicação de pembrolizumabe no contexto neoadjuvante seguido de adjuvante, considera-se elegível a população com CMTN de alto risco em estágio inicial, operacionalmente definida como tumores classificados entre os estádios IIA e IIB (12). Essa classificação compreende tumores T1c com linfonodo positivo (N+) ou tumores T2 a T4a com qualquer status linfonodal (N0 a N2), sempre na ausência de metástase à distância (M0). Tumores com acometimento linfonodal N3 são geralmente considerados localmente avançados e podem apresentar características de doença mais agressiva, situação que deve ser avaliada individualmente quanto à elegibilidade (10,11).

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

A comparação entre as diretrizes nacionais e internacionais revela convergências importantes nos princípios diagnósticos fundamentais, com diferenças relacionadas principalmente à disponibilidade de tecnologias diagnósticas avançadas e ao contexto de custo-efetividade dos diferentes sistemas de saúde. O PCDT brasileiro, a diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2025 e as recomendações da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024 compartilham a mesma base conceitual quanto à necessidade de confirmação histológica e caracterização molecular completa (1,10,11,13).

Na avaliação diagnóstica inicial, o PCDT estabelece como obrigatórias a mamografia e a ultrassonografia, reservando a ressonância magnética para casos selecionados, particularmente aqueles com suspeita de multifocalidade ou necessidade de melhor definição da extensão tumoral (1). A SBOC recomenda a inclusão mais rotineira da ressonância magnética na avaliação inicial, especialmente em pacientes jovens ou com mamas densas (10,11). A ESMO mantém posicionamento intermediário, indicando a ressonância magnética especificamente nos casos com suspeita de doença multifocal ou multicêntrica (13). Essas diferenças refletem não apenas distintas filosofias de abordagem diagnóstica, mas também questões de acesso e disponibilidade tecnológica.

Quanto ao estadiamento sistêmico, o PCDT recomenda a realização de TC de tórax e abdome e cintilografia óssea em casos de doença localmente avançada, priorizando uma abordagem escalonada e custo-efetiva adequada à realidade do SUS (1). As diretrizes SBOC e ESMO incorporam mais amplamente o uso de PET/TC (tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada) com FDG (*fluorodeoxyglucose*), particularmente em pacientes com doença de alto risco ou em estádios IIB ou superiores, reconhecendo a maior sensibilidade deste método para detecção de doença sistêmica oculta e seu potencial impacto no planejamento terapêutico (10,11,13).

A avaliação imuno-histoquímica representa o ponto de convergência entre as diretrizes, todas estabelecendo como obrigatória a determinação de RE, RP, HER2 e Ki-67 (1,10,11,13). A principal diferença reside na recomendação explícita de avaliação de PD-L1 pelas diretrizes SBOC e ESMO para todos os casos de CMTN candidatos a imunoterapia, enquanto o PCDT não estabelece ainda a testagem de PD-L1 como padrão na rede pública (1,10,11,13). Esta lacuna representa uma barreira potencial para a adequada estratificação prognóstica e para a identificação de pacientes que apresentarão maior magnitude de benefício com o uso de pembrolizumabe.

A avaliação de mutações germinativas em genes de suscetibilidade ao CM também apresenta gradações nas recomendações. O PCDT indica a realização de testes genéticos para BRCA1 e BRCA2 em pacientes com história familiar significativa ou que preencham critérios clínicos específicos (1). A SBOC amplia essa recomendação para todos os casos de CMTN, independentemente da história familiar, reconhecendo a maior prevalência de mutações germinativas neste subtipo e as implicações terapêuticas do uso de inibidores de PARP (10,11). A ESMO propõe abordagem ainda mais abrangente, sugerindo painéis genéticos que incluam, além de BRCA1/2, outros genes de suscetibilidade como PALB2, TP53 e PTEN (13).

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

As lacunas identificadas para implementação plena dos critérios diagnósticos estabelecidos pelo estudo KEYNOTE-522 (12) no contexto do SUS incluem principalmente a padronização e a disponibilidade universal do teste de PD-L1 utilizando o escore CPS (*Combined Positive Score* ou índice combinado de positividade para PD-L1) na rede pública, aspecto fundamental para estratificação prognóstica adequada; o acesso limitado ao PET/CT para estadiamento de precisão em centros de referência; e a variabilidade regional significativa no tempo necessário para conclusão do painel imuno-histoquímico completo, o que pode impactar o início oportuno do tratamento neoadjuvante. A diretriz brasileira reflete uma priorização de custo-efetividade e viabilidade operacional, características essenciais para um sistema público de saúde universal, enquanto os protocolos internacionais incorporam tecnologias diagnósticas avançadas nem sempre disponíveis ou custo-efetivas no sistema público brasileiro (1,10,11,13).

4.3 Tratamento recomendado

O manejo terapêutico do CMTN em estágio inicial de alto risco tem como principal objetivo aumentar a taxa de resposta patológica completa (pCR) e reduzir o risco de recorrência, estabelecendo-se o tratamento neoadjuvante como a estratégia de escolha para maximizar o benefício oncológico. No SUS, conforme o PCDT do CM e o DDT (1,14), o tratamento neoadjuvante é indicado para tumores localmente avançados ou com alto risco de recorrência, e deve ser seguido de cirurgia e terapia adjuvante de acordo com a resposta obtida. O PCDT recomenda esquemas quimioterápicos podem ser baseados em antraciclinas, como AC-T, considerando que o benefício do uso de antraciclinas é proporcional ao risco de recidiva e à agressividade do câncer de mama triplo-negativo. Alternativamente existe o esquema AC a cada 21 dias (por quatro ciclos), seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 21 dias (por quatro ciclos), realizando cirurgia com ou sem radioterapia na sequência. O documento sugere a utilização de esquema AC dose densa a cada 14 dias, seguido de fator de crescimento de colônias de granulócitos, pois demonstrou superioridade em relação aos esquemas convencionais, com redução de risco de recidiva, mortalidade câncer-específica e sobrevida global em 10 anos (1). Durante a neoadjuvância, o uso de carboplatina associada ao taxano demonstrou aumento da taxa de resposta, mas ainda há incertezas sobre o benefício desta intervenção em sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). A carboplatina pode ser utilizada tanto na posologia a cada três semanas quanto semanal. Seu uso é indicado em pacientes com tumores em estágio II e III, com ou sem mutação BRCA (1). O DDT vigente ainda não contempla o pembrolizumabe como tecnologia incorporada ao SUS para o tratamento do CMTN, limitando-se à quimioterapia citotóxica convencional (1,14).

Nas Diretrizes da SBOC (10,11), o tratamento do CMTN em estágio inicial de alto risco adota o modelo perioperatório proposto no estudo KEYNOTE-522 (12), que combinou imunoterapia e quimioterapia no cenário neoadjuvante, seguida da manutenção adjuvante com pembrolizumabe em monoterapia. As diretrizes reconhecem que a combinação de pembrolizumabe com quimioterapia neoadjuvante (paclitaxel e carboplatina, seguidos de doxorubicina e ciclofosfamida) é atualmente considerada padrão de tratamento para pacientes com CMTN em estágios II e III, independentemente do status de PD-L1. O pembrolizumabe deve ser administrado na dose de 200 mg por via intravenosa

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

a cada 3 semanas, mantido durante o regime quimioterápico e posteriormente em monoterapia adjuvante por nove ciclos, totalizando aproximadamente um ano de tratamento. Essa recomendação baseia-se nos resultados do ensaio clínico KEYNOTE-522, que demonstrou melhora significativa na taxa de resposta patológica completa (64,8% vs. 51,2%) e redução de 37% no risco de evento recorrente ou morte (HR 0,63; IC95% 0,48–0,82) em comparação à quimioterapia isolada, com benefício observado independentemente da expressão de PD-L1 (12).

Na seqüência adjuvante, as diretrizes da SBOC (10,11) recomendam a continuidade do pembrolizumabe em monoterapia para todas as pacientes previamente tratadas na neoadjuvância, independentemente da obtenção de pCR. Em casos de doença residual, a associação com capecitabina ou olaparibe pode ser considerada, de acordo com o perfil genético e a tolerabilidade, sendo relatada segurança na utilização combinada com pembrolizumabe. Essa conduta é respaldada também pela ESMO (13) e pela American Society of Clinical Oncology (ASCO) (15) que convergem na recomendação do uso de imunoterapia combinada à quimioterapia no período neoadjuvante, seguida de manutenção adjuvante. A ESMO classifica este regime como terapia padrão preferencial no CMTN em estágio inicial de alto risco, reconhecendo o benefício em sobrevida livre de eventos e a consistência dos resultados de longo prazo (13).

Embora o benefício clínico tenha sido demonstrado em toda a população elegível, a testagem de PD-L1 por imunohistoquímica tornou-se relevante para estratificação prognóstica. O estudo KEYNOTE-522 utilizou o escore CPS (Combined Positive Score) para avaliar a expressão de PD-L1, definido como o número de células tumorais e células imunes positivas para PD-L1 dividido pelo número total de células tumorais viáveis, multiplicado por 100 (12). Análises de subgrupos demonstraram maior magnitude de benefício em tumores com expressão positiva de PD-L1, particularmente naqueles com CPS ≥ 10 , embora as diretrizes internacionais incentivem a testagem e padronização do escore CPS principalmente para fins de caracterização molecular e farmacovigilância (10,11,13,16).

Os critérios de elegibilidade estabelecidos pelo estudo KEYNOTE-522 incluem confirmação de CMTN por IHQ, com RE e RP menores que 1% e HER2 negativo; tumor primário com tamanho igual ou superior a T1c (>1 cm e ≤ 2 cm) associado a linfonodo positivo, ou tumor $\geq T2$ (>2 cm) independentemente do status linfonodal; ausência de metástase à distância (M0); e performance status adequado segundo critérios ECOG (0 ou 1) (0 ou 1) (12). Estes critérios definem a população de alto risco em estágio inicial que se beneficia da estratégia de tratamento com pembrolizumabe.

No contexto regulatório nacional, o pembrolizumabe (Keytruda®) obteve aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para essa mesma indicação, conforme bula atualizada (17,18). Está indicado em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante, seguido de uso em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, em pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial (II ou III). O texto regulatório ressalta que a testagem de PD-L1 não é obrigatória para o uso nessa indicação e que o tratamento deve ser conduzido sob supervisão de oncologista experiente (17,18).

Em síntese, as diretrizes SBOC, ASCO e ESMO alinham-se plenamente quanto ao uso do pembrolizumabe no tratamento perioperatório do CMTN de alto risco, considerando-o o padrão de tratamento preferencial nas pacientes

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

elegíveis (10,11,13,15). No SUS, embora o DDT vigente ainda não inclua o imunoterápico, a estrutura terapêutica já contempla a mesma sequência de manejo (neoadjuvância, cirurgia e adjuvância), o que favorece sua futura incorporação (1,14). Assim, o pembrolizumabe representa uma evolução terapêutica sobre o modelo vigente, mantendo coerência com o raciocínio clínico das diretrizes nacionais e internacionais e apresentando evidência robusta de eficácia e segurança no cenário de CMTN inicial de alto risco.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que exerce seus efeitos terapêuticos por meio da modulação da via imunoinibitória PD-1/PD-L1/PD-L2, promovendo a reativação da resposta imune adaptativa contra células tumorais (19). Sua ligação de alta afinidade ao receptor PD-1, expresso na superfície de linfócitos T, antagoniza a interação deste receptor com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, os quais, em condições fisiológicas, restringem a proliferação de células T, a produção de citocinas e a atividade citotóxica, mecanismos essenciais para a autotolerância imunológica, a prevenção de danos teciduais secundários a respostas inflamatórias e a tolerância materna durante a gestação. Ao bloquear essa sinalização inibitória, o pembrolizumabe desreprime a ativação linfocitária, promovendo aumento da imunovigilância tumoral, intensificação da resposta antitumoral e potencial prolongamento da sobrevida em pacientes com malignidades expressando altos níveis de PD-L1 (19).

Administrado por via intravenosa, o pembrolizumabe apresenta biodisponibilidade completa, com estado de equilíbrio alcançado em aproximadamente 16 semanas. Quando administrado por via subcutânea em combinação com bera-hialuronidase alfa, a biodisponibilidade é de cerca de 61%, atingindo concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente quatro dias. O volume de distribuição em estado de equilíbrio é de aproximadamente seis litros, e não se espera que o fármaco se ligue significativamente às proteínas plasmáticas. O metabolismo ocorre por degradação proteica geral, resultando em peptídeos menores e aminoácidos, enquanto a meia-vida terminal é de 22 dias. A depuração apresenta leve redução no estado de equilíbrio (195 mL/dia) em comparação à primeira dose (252 mL/dia), diferença considerada clinicamente não significativa (19).

Encontra-se aprovado para o tratamento de pacientes com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) de alto risco em estágio inicial, quando utilizado em combinação com quimioterapia como terapia neoadjuvante, seguido de continuidade como agente adjuvante isolado após a cirurgia (17,19,20). Adicionalmente, é indicado em combinação com quimioterapia para pacientes com TNBC localmente recorrente, irresssecável ou metastático, desde que haja expressão de PD-L1. Para todas as indicações aprovadas em adultos, pode ser administrado por um período adicional de seis semanas, na dosagem de 400 mg semanal (17). A bula descreve como posologia recomendada 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, por via intravenosa, durante a quimioterapia e por até 27 semanas adicionais na fase adjuvante, ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (17).

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

O demandante (21) indica que para o tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com pembrolizumabe como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia (21).

O registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) está 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, inclusive o câncer de mama triplo negativo (TNBC) localmente recorrente irrissecável ou metastático. Trata-se de um produto biológico (17,18). Apresenta-se como solução para diluição e infusão intravenosa contendo 100 mg/4 mL (25 mg/mL) em frascos-ampola de dose única (17,18). Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 2.

Relatório preliminar

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

Quadro 1. Ficha 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 na Anvisa	<p>É indicado, em combinação com quimioterapia, é indicado para tratamento de pacientes adultos com câncer de mama triplo negativo (TNBC) localmente recorrente irressecável ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10, conforme determinado por exame validado, e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática.</p> <p>KEYTRUDA® é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo (TNBC) de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Melanoma • Câncer de pulmão de células não pequenas • 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 microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR) • Câncer Colorretal (CCR) • Câncer não-colorretal • 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 neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.
Posologia e Forma de Administração	Tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com pembrolizumabe como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia.
Patente	Foram identificados 22 documentos patentários, com destaque para: PI0812913 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028); BR122017025062 (formulação; vigência prevista até 13/06/2028). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Fonte: Elaboração própria

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

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 (17,22).

As informações relativas às contra indicações, cuidados e reações adversas, foram retiradas diretamente da bula do fabricante (17,18).

Contraindicações

De acordo com a bula profissional brasileira do pembrolizumabe (Keytruda®) (17), o medicamento apresenta contraindicação absoluta em casos de hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação. Essa orientação decorre do risco de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, que podem ocorrer mesmo após doses anteriores bem toleradas.

Cuidados e precauções

O uso de pembrolizumabe requer monitoramento rigoroso devido ao risco de eventos imunomediados potencialmente graves ou fatais (17). 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 imunossupressores 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 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.

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

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 (17).

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 sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 2).

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta

Medicamento	Preço unitário proposto pelo fabricante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço mínimo praticado em compras públicas (BPS) ³ em 08/01/2026
Pembrolizumabe	R\$ 7.560,00 ¹	R\$14.283,22/100 MG/ 4 ML	R\$ 12.845,00

1 - Código CATMAT do medicamento Pembrolizumabe (solução injetável 25 mg/mL, frasco-ampola 4 mL) é **440269**. 2 - Lista de preços publicada em 08/12/2025, 18:30h (23). PMVG 18% - 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. 3 - Painel de Preços da Saúde consultado em 08/01/26 (26). Valores pagos pelo pembrolizumabe em 2025. Média valor: R\$ 15.303,53. Mediana: R\$ 15.799,14. Maior valor: R\$ 15.997,21 (26).

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências clínicas apresentadas a seguir considera as informações fornecidas pelo demandante e revisadas pelos NATS IMS/UERJ e ISC/UFF.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Construiu-se a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências

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

Quadro 3. Pergunta PICOS feita pelo demandante

População	Mulheres \geq 18 anos, com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial
Intervenção (tecnologia)	Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia na fase neoadjuvante seguido por pembrolizumabe em monoterapia na fase adjuvante
Comparador	Quimioterapia
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos primários:</u> Resposta patológica completa Sobrevida livre de eventos Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento Sobrevida global <u>Desfechos secundários</u> Recorrência à distância Qualidade de vida Eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento
Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos randomizados

Fonte: Gomes et al (28)

A pergunta PICOS estabelecida pelo demandante foi considerada adequada. Os pareceristas incluíram exclusivamente ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III e revisões sistemáticas com metanálise (direta ou indireta) de ECR de fase III, conforme detalhado no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta PICOS revisada

População	Mulheres \geq 18 anos, com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial
Intervenção	Pembrolizumabe em combinação com quimioterapia na fase neoadjuvante seguido por pembrolizumabe em monoterapia na fase adjuvante
Comparador	Quimioterapia convencional
Desfechos (Outcomes)	<u>Desfechos primários (CRÍTICOS):</u> <ul style="list-style-type: none">● Resposta patológica completa● Sobrevida livre de eventos● Sobrevida global● Qualidade de vida● Eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento <u>Desfechos secundários (IMPORTANTES)</u> <ul style="list-style-type: none">● Recorrência à distância● Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento● Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento
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.

Pergunta de pesquisa do demandante: O pembrolizumabe em esquema neoadjuvante (associado à quimioterapia) seguido de tratamento adjuvante (monoterapia) é eficaz e seguro em comparação à quimioterapia convencional para mulheres com CMTN de alto risco em estágio inicial?

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

6.1.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: O demandante estabeleceu como elegíveis ECR e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise) de ECR, sem restrições quanto à data de publicação, idioma, número de participantes ou tempo de seguimento. Resumos de congressos foram incluídos apenas quando apresentavam desfechos não reportados em publicações completas revisadas por pares. 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 mulheres ≥ 18 anos com CMTN de alto risco em estágio inicial, que avaliassem pembrolizumabe combinado com quimioterapia neoadjuvante seguido de pembrolizumabe adjuvante em monoterapia, em comparação direta ou indireta com esquemas quimioterápicos convencionais.

Critérios de exclusão: O demandante excluiu revisões sistemáticas com restrições de ano de publicação que pudessem omitir estudos relevantes e revisões sistemáticas desatualizadas. 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.

A seleção dos estudos foi conduzida independentemente por dois revisores, seguindo as recomendações metodológicas da *Cochrane Collaboration*. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro revisor. Os registros foram importados para o *software* Rayyan QCR I (24) para remoção automatizada de duplicatas e triagem por títulos e resumos. Estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura em texto completo, aplicando-se rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos.

6.1.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida independentemente por dois revisores, seguindo as recomendações metodológicas da *Cochrane Collaboration*. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro revisor. Os registros foram importados para o *software* Rayyan QCRI (24) para remoção automatizada de duplicatas e triagem por títulos e resumos. Estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura em texto completo, aplicando-se rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos.

O demandante conduziu buscas sistemáticas nas bases Medline e EMBASE (via OVID), com data-limite em 16 de novembro de 2024. Para validação da estratégia, realizou-se busca no Epistemonikos visando identificar revisões sistemáticas e estudos primários não recuperados nas bases principais. O fluxograma de seleção segundo diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) é apresentado na Figura 1.

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

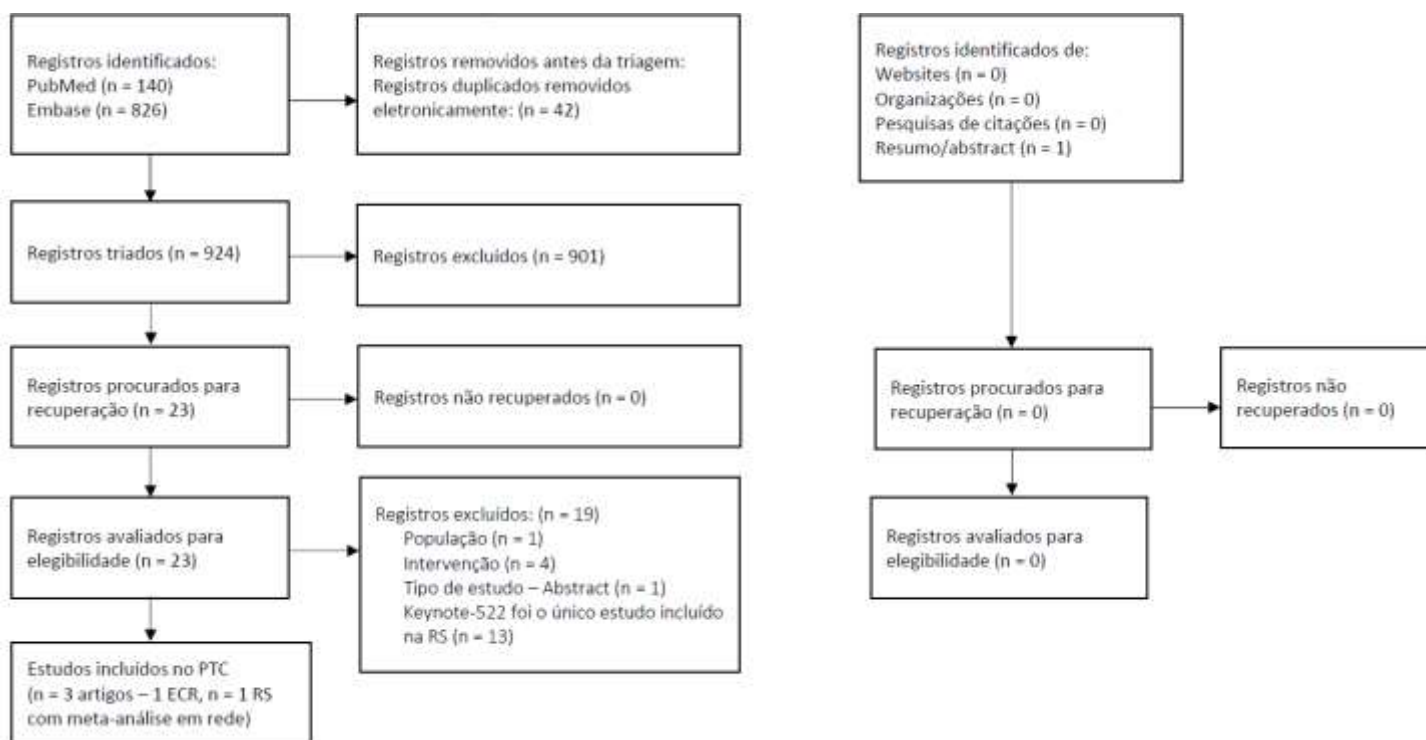


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

A estratégia foi ampliada com a inclusão das bases Cochrane Library, LILACS e do motor de busca Google Acadêmico. Todas as buscas foram atualizadas até 3 de outubro de 2025. As estratégias completas encontram-se disponíveis no Anexo 1. O fluxograma PRISMA correspondente é apresentado na Figura 2.

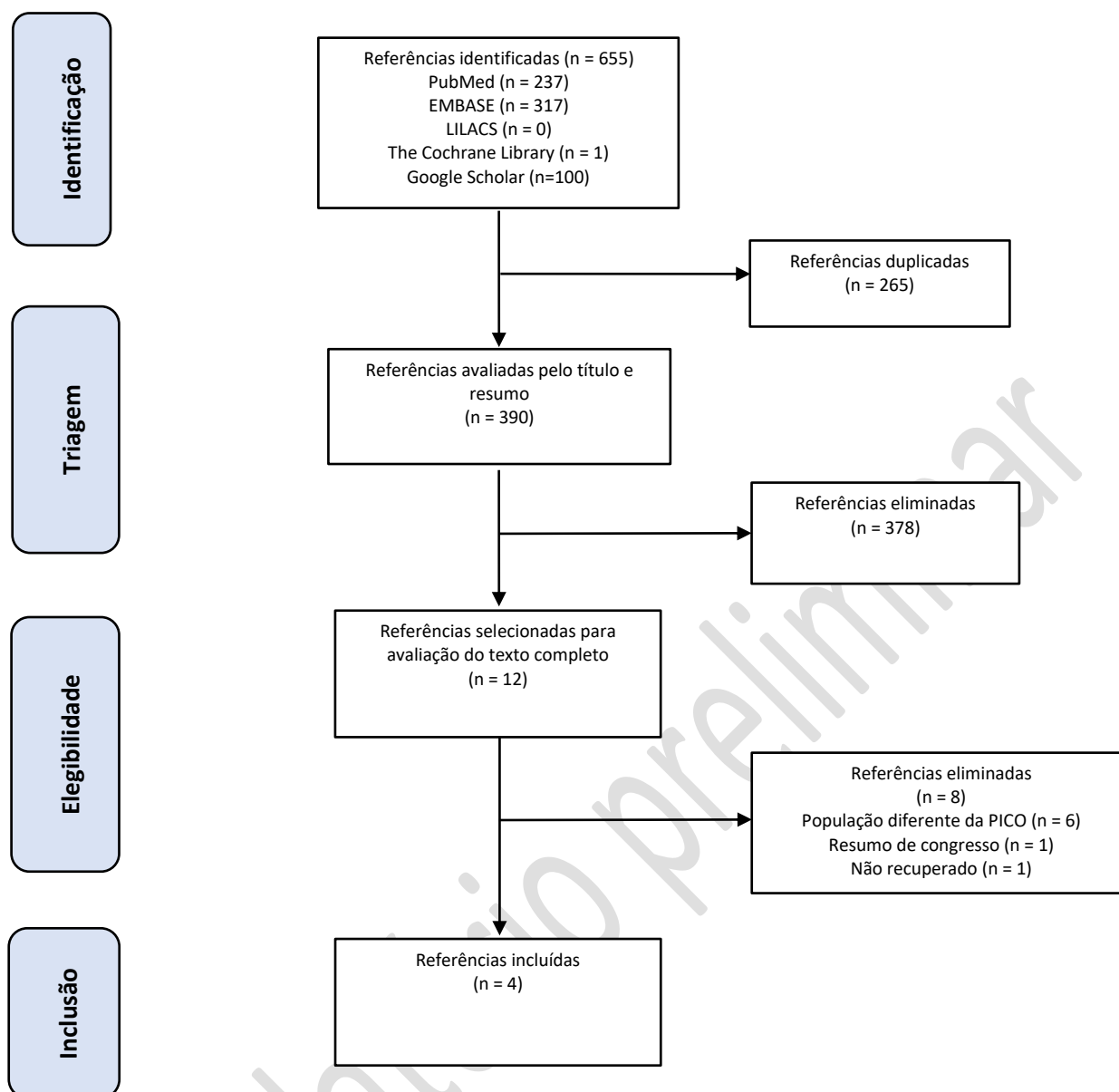


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados.

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

6.1.3 Avaliação de risco de viés

O risco de viés dos ECR foi avaliado mediante a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (25). Este instrumento estruturado abrange cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés decorrente de dados incompletos dos desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção dos resultados relatados. Para cada domínio, perguntas sinalizadoras são respondidas mediante as opções: "sim", "provavelmente sim", "provavelmente não", "não" ou "sem informação". O julgamento final classifica o estudo em: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ECR é

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

considerado de baixo risco quando todos os cinco domínios recebem classificação favorável. A avaliação foi realizada por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discordâncias resolvidas por consenso.

6.1.4 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada mediante o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (26). Os desfechos foram classificados em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios: (1) risco de viés; (2) inconsistência; (3) evidência indireta (*indirectness*); (4) imprecisão; e (5) viés de publicação. A avaliação foi conduzida por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discordâncias resolvidas por consenso.

6.1.5 Síntese da evidência

Metanálise não foi conduzida, considerando que todos os dados disponíveis derivam exclusivamente do estudo KEYNOTE-522. As publicações de Schmid et al. (2020, 2022, 2024) (9,12,27) e Dent et al. (2024) (28) 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, foram selecionados exclusivamente ECR de fase III. Foram excluídas revisões sistemáticas baseadas em ECR já incluídos, estudos fundamentados em resumos de congressos, estudos observacionais, análises de subgrupos, análises post-hoc e análises agrupadas (*pooled analyses*) de múltiplos ensaios, devido ao risco de duplicação de dados e heterogeneidade metodológica.

O Quadro 6 apresenta os estudos selecionados pelo demandante com respectivos motivos de exclusão. O Quadro 7 apresenta o estudo adicional incluído após o refinamento da busca pelos pareceristas.

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

Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão

Estudos selecionados pelo demandante	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
Cortes et al. (2023) (29)		Revisão sistemática cujo resultado se baseia em dados de resumo de congresso. Ademais, incluiu ERC de fase II e pacientes com doença localmente avançada.
Dent et al., 2022 (30)		Resumo de congresso
Schmid et al., 2020 (12)	X	
Schmid et al., 2022 (27)	X	
Schmid et al., 2024 (9)	X	

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 6. Estudos adicionais incluídos na revisão da estratégia de busca.

Estudos selecionados	Incluído neste parecer	Motivo(s) da inclusão
Dent et al., 2024 (28)	X	O estudo traz resultados de qualidade de vida

Fonte: Elaboração própria

As características detalhadas de todos os estudos incluídos neste parecer estão apresentadas nos Quadros 8 e 9.

Relatório preliminar

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

Quadro 7. 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>
Schmid et al., 2020 (13)	Multicêntrico	ERC fase III duplo-cego (março de 2017 e setembro de 2018).	Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de CMTN em estágio inicial (II–III) sem tratamento prévio (1.174)	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Paclitaxel 80 mg/m² semanal e Carboplatina em um dos dois esquemas: AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou AUC 1,5 mg/mL/min semanal</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Doxorubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m², todos a cada 3 semanas</p> <p>Adjuvante: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Placebo + paclitaxel semanal + carboplatina (semanal ou a cada 3 semanas)</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Placebo + (doxorubicina ou epirrubicina) + ciclofosfamida</p> <p>Adjuvante: Placebo IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	RPC, SLE, SG, EA	Merck & Co.
Schmid et al., 2022 (24)	Multicêntrico	ERC fase III duplo-cego (março de 2017 e setembro de 2018).	Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de CMTN em estágio inicial (II–III) sem tratamento prévio (1.174)	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Paclitaxel 80 mg/m² semanal e Carboplatina em um dos dois esquemas: AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou AUC 1,5 mg/mL/min semanal</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Doxorubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m², todos a cada 3 semanas</p> <p>Adjuvante: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Placebo + paclitaxel semanal + carboplatina (semanal ou a cada 3 semanas)</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Placebo + (doxorubicina ou epirrubicina) + ciclofosfamida</p> <p>Adjuvante: Placebo IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	SLE, SG, EA	Merck & Co.

Schmid et al., 2024 (9)	Multicêntrico	ERC fase III duplo-cego (março de 2017 e setembro de 2018).	Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de CMTN em estágio inicial (II–III) sem tratamento prévio (1.174)	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Paclitaxel 80 mg/m² semanal e Carboplatina em um dos dois esquemas: AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou AUC 1,5 mg/mL/min semanal</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas + Doxorubicina 60 mg/m² ou epirrubicina 90 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m², todos a cada 3 semanas</p> <p>Adjuvante: Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	<p>Neoadjuvante – Parte 1: Placebo + paclitaxel semanal + carboplatina (semanal ou a cada 3 semanas)</p> <p>Neoadjuvante – Parte 2: Placebo + (doxorubicina ou epirrubicina) + ciclofosfamida</p> <p>Adjuvante: Placebo IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>	SG, SLE, EA	Merck & Co.
-------------------------	---------------	---	---	--	--	-------------	-------------

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CMTN (câncer de mama triplo negativo), EA (evento adverso), RPC (resposta patológica completa), SG (sobrevida global), SLE (sobrevida livre de eventos)

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

Quadro 8. Estudo incluído após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.

<i>Autor, ano</i>	<i>País, cenário</i>	<i>Desenho</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Dent et al., 2024 (28)	Multicêntrico	ERC fase III duplo-cego (março de 2017 e setembro de 2018).	Mulheres adultas (≥ 18 anos de idade) com diagnóstico de CMTN em estágio inicial (II–III) sem tratamento prévio (1.174)	Neoadjuvante – Parte 1: Pembrolizuma 200 mg IV a cada 3 semanas + Paclitaxel 80 mg/m ² semanal e Carboplatina em um dos dois esquemas: AUC 5 mg/mL/min a cada 3 semanas ou AUC 1,5 mg/mL/min semanal Neoadjuvante – Parte 2: Pembrolizuma 200 mg IV a cada 3 semanas + Doxorrubicina 60 mg/m ² ou epirrubicina 90 mg/m ² + ciclofosfamida 600 mg/m ² ,	Neoadjuvante – Parte 1: Placebo + paclitaxel semanal + carboplatina (semanal ou a cada 3 semanas) Neoadjuvante – Parte 2: Placebo + (doxorrubicina ou epirrubicina) + ciclofosfamida Adjuvante: Placebo IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos	QV (instrumentos EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 e EQ-5D VAS)	Merck & Co.

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

				<p>todos a cada 3 semanas</p> <p>Adjuvante: Pembrolizuma be 200 mg IV a cada 3 semanas por até 9 ciclos</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

Fonte: Elaboração própria. Legenda: CMTN (câncer de mama triplo negativo), EA (evento adverso), QV (qualidade de vida), RPC (resposta patológica completa), SG (sobrevida global), SLE (sobrevida livre de eventos)

Relatório preliminar

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: Resposta Patológica Completa (RPC), Sobrevida Livre de Eventos (SLE), Sobrevida Global (SG), Qualidade de Vida (QV) e Eventos Adversos (EA). Todos os estudos utilizaram esquemas quimioterápicos convencionais (padrão de cuidado vigente) como comparadores.

Todos os estudos incluídos empregaram como comparador esquemas de quimioterapia, conforme estabelecido no padrão de cuidado vigente. É importante ressaltar que os estudos de Puztai et al. (2024) (36) e Takahashi et al. (2023) (37) não foram incluídos neste parecer pois os resultados derivam de análises secundárias ou exploratórias. Adicionalmente, os estudos de Nanda et al. (2020) (38) e Hou et al. (2024) (39) foram excluídos por apresentar resultados de um ERC fase II e não ter sido recuperado, respectivamente.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1.1 Resposta patológica prévia

Schmid et al. (2020) (12), correspondente à análise primária do KEYNOTE-522 (mediana de seguimento: 15,5 meses), demonstrou que pembrolizumabe aumentou significativamente a RPC em 13,6 pontos percentuais (p.p.) comparado à quimioterapia isolada: **64,8% versus 51,2% (diferença absoluta: +13,6 p.p. [IC95% +5,4 a +21,8]; p<0,001)**. O benefício ocorreu em praticamente todos os subgrupos, como PD-L1 (positivo ou negativo), doença nodal (positiva ou negativa) e tumor (T1–T2 ou T3–T4).

6.3.1.2 Sobrevida livre de eventos

Três publicações reportaram dados de SLE. Os estudos de Schmid et al. (2020; 2022; 2024) (9,12,27), correspondentes a sucessivas análises do estudo do estudo KEYNOTE-522, demonstraram que o pembrolizumabe melhorou significativamente a SLE em comparação a quimioterapia na mediana de seguimento de 15,5 meses (**HR = 0,63 [IC 95% 0,43–0,93]**), 39,1 meses (**15,7% vs 23,8%, HR = 0,63 [IC 95% 0,48–0,82]**) e 75,1 meses (**20,3% vs 29,2%, HR = 0,65 [IC 95% 0,51–0,83]**), respectivamente. Ademais, Schmid et al. (2022) (27) reportou que a melhora de SLE foi independente do subgrupo PD-L1 (positivo ou negativo) e que o pembrolizumabe reduziu significativamente o risco de recorrência distante quando comparado a quimioterapia (**7,7% vs 13,1%, HR = 0,61 [(IC95% 0,46–0,82)]**). Já Schmid et al. (2024) (9) relatou uma redução absoluta de –4,6 p.p. (9,8% vs 14,4%) no risco de eventos de recidiva distante com uso de pembrolizumabe em comparação a quimioterapia, reforçando seu impacto clínico.

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

6.3.2 Sobrevida global

Dois estudos avaliaram a SG. Schmid et al. (2022) (27), com seguimento de 39,1 meses, não observou diferença estatisticamente significativa na SG: **10,2% versus 14,1% de óbitos; HR=0,72 (IC95% 0,51–1,02)**, análise considerada imatura quanto ao número de eventos. Schmid et al. (2024) (9), com seguimento de 75,1 meses, demonstrou redução significativa de mortalidade: 14,7% versus 21,8% (diferença absoluta: -7,1 p.p. [IC95% -1,9 a -12,3]; HR médio ponderado=0,66). O benefício foi mais pronunciado após os primeiros 24 meses (**HR antes de 2 anos: 0,87 [IC95% 0,57–1,32]**; HR após 2 anos: 0,51 [IC95% 0,35–0,75]) e nos subgrupos com PD-L1 positivo (+11,9 p.p.), doença nodal positiva (+7,2 p.p.) e tumores T1–T2 (+5,1 p.p.).

6.3.3 Qualidade de vida

Dent et al. (2024) (28) não identificaram diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumabe (fase neoadjuvante ou adjuvante) e quimioterapia na qualidade de vida global avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 (-1,04 pontos [IC95% -3,46 a 1,38] na fase neoadjuvante e -0,41 pontos [IC 95% -2,60 a 1,77] na fase adjuvante), sintomas específicos (mama, braço, imagem corporal, função sexual) avaliados pelo questionário EORTC QLQ-BR23 (-0,13 pontos [IC 95% -1,92 a 1,65] na fase neoadjuvante e 0,29 pontos [IC 95% -2,05 to 2,63] na fase adjuvante), e na avaliação geral de saúde pelo instrumento EQ-5D VAS (-1,61 pontos [IC95% -3,87 a 0,64] na fase neoadjuvante e -0,59 pontos [IC 95% -2,40 a 1,23] na fase adjuvante). Além disso, constatou-se que o perfil de QV é consistente independentemente da expressão de PD-L1.

6.3.4 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.4.1 Eventos adversos grau ≥ 3

As análises sequenciais de Schmid et al. (2020, 2022, 2024) (9,12,27) demonstraram incidência discretamente superior de EA grau ≥ 3 relacionados ao tratamento com pembrolizumabe: 76,8% versus 72,2% aos 15,5 meses; 77,1% versus 73,3% aos 39,1 e 75,1 meses de seguimento.

6.3.4.2 Eventos imunomediados

As publicações sequenciais de Schmid et al. (2020, 2022 e 2024) (9,12,27) demonstraram que o pembrolizumabe apresentou uma incidência maior de eventos imunomediados (hipotireoidismo, hipertireoidismo, reações cutâneas graves, gastrite autoimune, insuficiência adrenal, pneumonite, tireoidite, hipofisite) em comparação à quimioterapia: **38,9% vs 18,3%** aos 15,5 meses, **33,5% vs 11,3%** aos 39,1 meses e **35,0% vs 13,1%** aos 75,1 meses de seguimento.

Os desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos são apresentados no Quadro 10.

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

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

Desfechos	Estudos incluídos (PEM + QT NEO + PEM ADJ vs Plc + QT NEO + Plc ADJ)			
	Schmid et al., 2020 (MS = 15,5 meses) (12)	Schmid et al., 2022 (MS = 39,1 meses) (27)	Schmid et al., 2024 (MS = 75,1 meses) (9)	Dent et al., 2024 (MS = NA) (28)
RPC	64,8% vs 51,2%, DA = +13,6 p.p (IC 95% +5,4 - 21,8)	-	-	-
SLE	HR = 0,63 (IC 95% 0,43-0,93)	HR = 0,63 (IC 95% 0,48-0,82)	HR = 0,65 (IC 95% 0,51-0,83)	-
RD	-	HR = 0,61 (IC 95% 0,46-0,82)	9,8% vs 14,4%, DA = -4,6 p.p.	-
SG	-	89,7% vs 86,9%, DA = +2,8 p.p. HR = 0,72 (IC 95% 0,51-1,02)	86,6% vs 81,7%, DA = +4,9 p.p. (p = 0.002) HR antes de 2 anos = 0,87 (IC 95% 0,57-1,32) HR após 2 anos = 0,51 (IC 95% 0,35-0,75) HR médio ponderado (antes e depois de 2 anos) = 0,66	-
QV	-	-	-	EORTC QLQ-C30: -1,04 pontos (IC95% -3,46 a 1,38) NEO / -0,41 pontos (IC 95% -2,60 a 1,77) ADJ EORTC QLQ-BR23: -0,13 pontos (IC 95% -1,92 a 1,65) NEO / 0,29 pontos (IC 95% -2,05 to 2,63) ADJ EQ-5D VAS: -1,61 pontos (IC95% -3,87 a 0,64) NEO / -0,59 pontos (IC 95% -2,40 a 1,23) ADJ
EAs grau ≥ 3	76,8% vs 72,2%	77,1% vs 73,3%	77,1% vs 73,3%	-
EI	38,9% vs 18,3%	33,5% vs 11,3%	35,0% vs 13,1%	-

Legenda: ADJ (adjuvante), DA (diferença absoluta), EA (eventos adversos), EI (eventos imunomediados), EORTC QLQ-BR23 (avaliação de sintomas mamários), EORTC QLQ-C30 (avaliação da qualidade de vida global), EQ-5D VAS (avaliação geral da saúde), HR (razão de risco em relação ao tempo), IC (intervalo de confiança), MS (mediana de seguimento), NA (não aplicado), NEO (neoadjuvante), PEM (pembrolizumabe), Plc (placebo), QLQ-LC13 (avaliação do tempo até deterioração dos sintomas pulmonares), QV (qualidade de vida), RD (recorrência distante), RPC (resposta patológica completa), SG (sobrevida global), SLE (sobrevida livre de eventos).

6.3.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis do pembrolizumabe, com base nas análises dos estudos KEYNOTE-522, indica benefício clínico. O tratamento demonstrou aumento da resposta patológica completa e melhora sustentada da sobrevida livre de eventos, com redução do risco de recorrência, inclusive distante, em diferentes períodos

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

de seguimento. As análises de longo prazo evidenciaram redução estatisticamente significativa da mortalidade, especialmente após os primeiros dois anos e em subgrupos como pacientes com PD-L1 positivo, doença nodal positiva e tumores em estágios iniciais. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na qualidade de vida global ou em domínios específicos (9,12,27,28).

Em relação à segurança, o pembrolizumabe esteve associado a uma incidência discretamente superior de eventos adversos grau ≥ 3 e a maior frequência de eventos imunomediados, incluindo alterações endócrinas e inflamatórias, quando comparado à quimioterapia isolada. Apesar desse aumento (9,12,27).

6.4 Avaliação do risco de viés (ROB-2)


A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2 (31) é apresentada na Figura 3. Foram considerados os desfechos relacionados à RPC, SLE, SG, RD, QV, EA grau ≥ 3 e eventos imunomediados.

Os resultados do estudo KEYNOTE-522 (9,12,27,28) para todos os desfechos indicam um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Esse achado reflete o rigor metodológico do estudo, um ensaio clínico randomizado duplo-cego, conduzido com análise por intenção de tratar (ITT). Essas características minimizam potenciais fontes de viés, como desvios da intervenção pretendida e perdas de seguimento dos participantes ao longo do estudo. As perdas observadas foram mínimas e distribuídas de forma equilibrada entre os grupos intervenção e controle, reforçando a validade interna dos resultados.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Keynote 522 - RPC	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - SLE	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - SG	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - RD	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - QV	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - EA grau ≥ 3	+	+	+	+	+	+
Keynote 522 - EI	+	+	+	+	+	+

Figura 3. A avaliação do risco de viés com a ferramenta ROB-2

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

Legenda:  Baixo risco de viés; D1- Viés decorrente do processo de randomização; D2 - Viés devido a desvios da intervenção pretendida; D3- Viés devido a dados de desfecho faltantes; D4 - Viés na mensuração do desfecho; D5 - Viés na seleção do resultado relatado. EA (eventos adversos), EI (eventos imunomediado), QV (qualidade de vida), RD (recorrência distante), RPC (resposta patológica completa), SG (sobrevida global), SLE (sobrevida livre de eventos).

6.4.1 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências foi avaliada utilizando a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (31). O viés de publicação foi considerado no domínio “Outras considerações” da avaliação GRADE e classificado como inexistente. Embora a presença de apenas um ensaio clínico randomizado (quatro publicações) impeça a aplicação adequada de métodos formais de detecção de assimetria, esse risco foi mitigado por meio de uma busca sistemática ampla em múltiplas bases de dados e registros de ensaios clínicos, contemplando os principais estudos pivotais que embasam o uso do pembrolizumabe na indicação avaliada. O Quadro 11 apresenta a síntese da avaliação para os desfechos críticos e importantes na comparação entre pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina.

Para os desfechos críticos, a certeza foi classificada como:

- **Alta** para SLE
- **Moderada** para RPC e SG (devido ao rebaixamento no domínio de imprecisão – com intervalos de confiança amplos)

Para os desfechos importantes, a certeza foi classificada como:




- **Alta** para RD e eventos imunomoduladores
- **Moderada** para QV e EA, grau ≥ 3 (devido ao rebaixamento no domínio de imprecisão – com intervalos de confiança amplos).

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: O pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante (em associação com quimioterapia) seguido de tratamento adjuvante (em monoterapia) para câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial é seguro e eficaz e seguro em comparação à quimioterapia convencional.

Referências: Schmid et al. (2020, 2022 e 2024) (9,12,27) e Dent et al. (2024)(28).

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)		
Resposta patológica completa (MS = 15,5 meses)									
1*	ECR	não grave	não grave	Não grave	grave ^a	nenhum	64,8% vs 51,2%, DA = +13,6 p.p (IC 95% +5,4 - 21,8)	 Moderada	CRÍTICO
Sobrevida livre de eventos (MS = 75,1 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR = 0,65 (IC 95% 0,51–0,83)	 Alta	CRÍTICO
Sobrevida global (MS = 75,1 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	HR antes de 2 anos = 0,87 (IC95% 0,57–1,32) HR após 2 anos = 0,51 (IC95% 0,35–0,75) Estimativa ponderada: HR = 0,66.	 Moderada	CRÍTICO

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

Recorrência à distância (MS = 39,1 meses)									
1 ***	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	HR = 0,61 (IC 95% 0,46–0,82)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Qualidade de vida (MS = NA)									
1 ****	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^c	não grave	EORTC QLQ-C30: -1,04 pontos (IC95% -3,46 a 1,38) NEO / -0,41 pontos (IC 95% -2,60 a 1,77) ADJ EORTC QLQ-BR23: -0,13 pontos (IC 95% -1,92 a 1,65) NEO / 0,29 pontos (IC 95% -2,05 to 2,63) ADJ EQ-5D VAS: -1,61 pontos (IC95% -3,87 a 0,64) NEO / -0,59 pontos (IC 95% -2,40 a 1,23) ADJ	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos adversos grau ≥ 3 (MS = 75,1 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^d	não grave	77,1% vs 73,3%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos imunomoduladores (MS = 75,1 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave	35,0% vs 13,1%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ECR- Ensaio clínico randomizado; MS - mediana de seguimento; NA - Não aplicado; IC - Intervalo de confiança; DA – Diferença absoluta.

(*) Schmid et al., 2020 (MS = 15,5 meses) (12); (**) Schmid et al., 2024 (MS = 75,1 meses) (9); (***) Schmid et al., 2022 (MS = 39,1 meses) (27); (****) Dent et al., 2024 (MS = NA) (28)

Explicações: a: Intervalo de confiança extremamente amplo; b: Intervalos iniciais cruzam nulidade; tendência ao benefício cresce com seguimento, mas há incerteza temporal; c: ICs amplos incluem melhora e ausência de efeito → incerteza; d - 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 em combinação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de uso adjuvante após cirurgia, em comparação à quimioterapia convencional (neoadjuvante + placebo/adjuvante) para mulheres com CMTN estágio II–IIIC de alto risco no SUS.

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) X	Intervenção: Pembrolizumabe associado à quimioterapia (carboplatina associado à paclitaxel, seguido de antraciclina associado à ciclofosfamida) no tratamento neoadjuvante seguido de pembrolizumabe em monoterapia no tratamento adjuvante Comparadores: Quimioterapia isolada (carboplatina associado à paclitaxel, seguido de antraciclina associado à ciclofosfamida)	Adequado.
População em estudo e Subgrupos	Mulheres ≥18 anos com CMTN em estágio inicial de alto risco de alto risco em estágio inicial	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 51 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)	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos: aquisição de medicação para tratamento neoadjuvante e adjuvante, custo de cirurgia, custo de radioterapia, custo de recorrência da doença (locorregional e metastática, incluindo 1L e subsequente custo de 2L+), custo de manejo de doença, eventos adversos e custos de cuidados terminais	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes com 49 anos	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

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

Fonte: Elaboração própria

7.1.1 População

A população avaliada consiste em Mulheres ≥ 18 anos, com câncer de mama triplo negativo (CMTN), em estágio inicial de alto risco — tipicamente estágios II–III, incluindo tumores T1c–T4 e linfonodos N0–N2, desde que sem doença metastática. As características antropométricas (peso 63,25 kg; ASC 1,63 m²) foram derivadas de dados do IBGE e ajustadas proporcionalmente às distribuições do ensaio KEYNOTE-522 (9,12,27).

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 (32).

7.1.3 Horizonte temporal

O modelo adota uma coorte hipotética, iniciada com idade média de 49 anos, acompanhada por um horizonte temporal de vida (51 anos de projeção).

7.1.4 Intervenção e comparador

Intervenção pembrolizumabe em regime combinado sequencial:

Fase neoadjuvante: Quatro ciclos de infusão intravenosa de pembrolizumabe (200 mg) a cada 3 semanas, mais paclitaxel (80 mg/m² uma vez por semana) mais carboplatina (AUC 5 a cada 3 semanas ou AUC 1,5 uma vez por semana nas primeiras 12 semanas), seguidos por quatro ciclos de pembrolizumabe mais doxorrubicina (60 mg por metro quadrado).

Cirurgia: Realizada 2–6 semanas após o término da fase neoadjuvante.

Fase adjuvante (pós-operatória): Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas, por até 9 ciclos, com radioterapia quando indicada.

Comparador; quimioterapia convencional,

Fase neoadjuvante: Quatro ciclos de infusão intravenosa de placebo a cada 3 semanas, mais paclitaxel (80 mg/m² uma vez por semana) mais carboplatina (AUC 5 a cada 3 semanas ou AUC 1,5 uma vez por semana nas primeiras 12 semanas), seguidos por quatro ciclos de placebo mais doxorrubicina (60 mg por metro quadrado).

Cirurgia: Cirurgia definitiva de 2 a 6 semanas após o último ciclo da fase neoadjuvante.

Fase adjuvante: Radioterapia conforme indicado e placebo a cada 3 semanas, por até nove ciclos.

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

7.1.5 Metodologia e Pressuposto

Foi utilizado um modelo de coorte de Markov com quatro estados de saúde mutuamente exclusivos, capturando a trajetória da doença: (i) Livre de Eventos (LE); (ii) Recorrência Locorregional (RL); (iii) Metástase à Distância (MD); e (iv) Óbito (Figura 3). Transições de volta para o estado LE não são permitidas. Eventos clínicos como eventos adversos (EAs) de grau, cirurgia e radioterapia adjuvante foram considerados como modificadores de utilidade e custo. A duração do ciclo foi definida como semanal, com aplicação de correção de meio ciclo (regra trapezoidal). Tanto custos quanto efetividade foram descontados a 5% ao ano.



Figura 4 Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33)

As probabilidades de transição do estado LE para RL, MD ou Morte (LE RL, LE MD e LE Morte) foram estimadas de forma dependente do tempo, baseando-se em dois fatores principais: Sobrevida Livre de Eventos Extrapolada (SLE) extrapolada utilizando funções paramétricas ajustadas aos dados do ensaio clínico KEYNOTE-522 (9,12,27). A probabilidade de o evento SLE ser especificamente RL, MD ou morte foi determinada por uma análise descritiva da distribuição de eventos por ano desde a randomização.

Na modelagem da Sobrevida Livre de Eventos (SLE), o pressuposto de risco proporcional foi violado (apesar de não ter sido estatisticamente significativo, houve cruzamento nos gráficos de risco log-cumulativos), levando à necessidade de usar modelos de sobrevida separados para cada braço de tratamento (Figura 5).

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

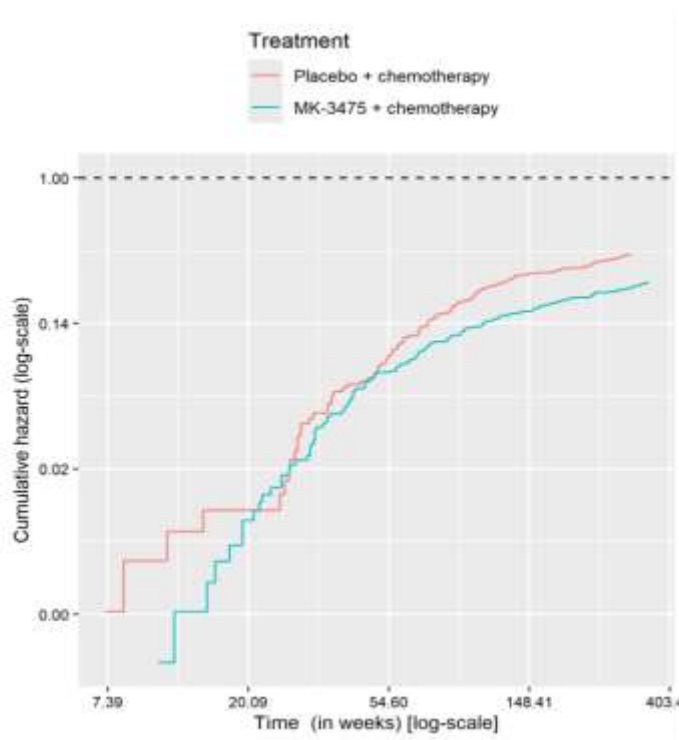


Figura 5 Risco cumulativo logarítmico para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522.

Diversos modelos paramétricos (exponencial, Weibull, lognormal, Gompertz, etc.) foram testados para extrapolar a SLE, sendo a seleção baseada nos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) e inspeção visual. O caso base utilizou um modelo *Piecewise* (por partes) com um ponto de corte na semana 209 e a distribuição exponencial para a extrapolação do SLE. Essa escolha foi adotada por questões práticas, pois o modelo de Gama Generalizada (que se ajustava melhor estatisticamente) falhou em convergir a matriz de variância-covariância, impedindo a realização da Análise de Sensibilidade Probabilística (ASP).

Tabela 1 AIC e BIC para as curvas SLE

Distribuição	Pembrolizumabe		Quimioterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	2.613,54	2.618,20	1.773,07	1.777,04
Weibull	2.603,01	2.612,34	1.768,28	1.776,22
Log-normal	2.581,94	2.591,27	1.750,79	1.758,72
Log-logistic	2.598,09	2.607,42	1.762,30	1.770,23
Gompertz	2.574,99	2.584,32	1.746,09	1.754,02
Gama	2.605,09	2.614,41	1.770,15	1.778,08
Gama generalizada	2.543,93	2.557,92	1.733,77	1.745,67

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33)

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

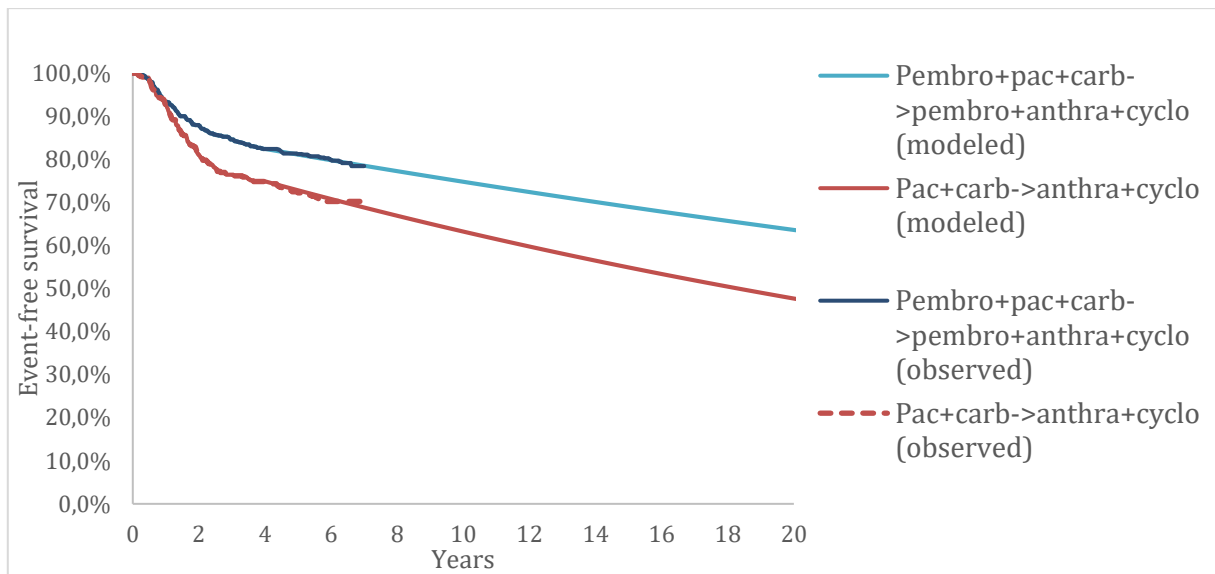


Figura 6 curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos

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

A probabilidade de ocorrer uma transição de LE para um evento específico (RL, MD ou Morte) em um determinado ciclo foi calculada multiplicando a probabilidade do evento SLE pela probabilidade de o primeiro evento SLE ser o evento específico.

A incidência cumulativa modelada para as transições LE/RL, LE/MD e LE/Óbito foi comparada e considerada compatível com a incidência cumulativa observada no ensaio KEYNOTE-522, usando o método Gray. As PTs de LE Morte foram limitadas para serem, no mínimo, iguais as taxas de mortalidade natural por todas as causas (utilizando a Tábua de Vida Brasileira) (34).

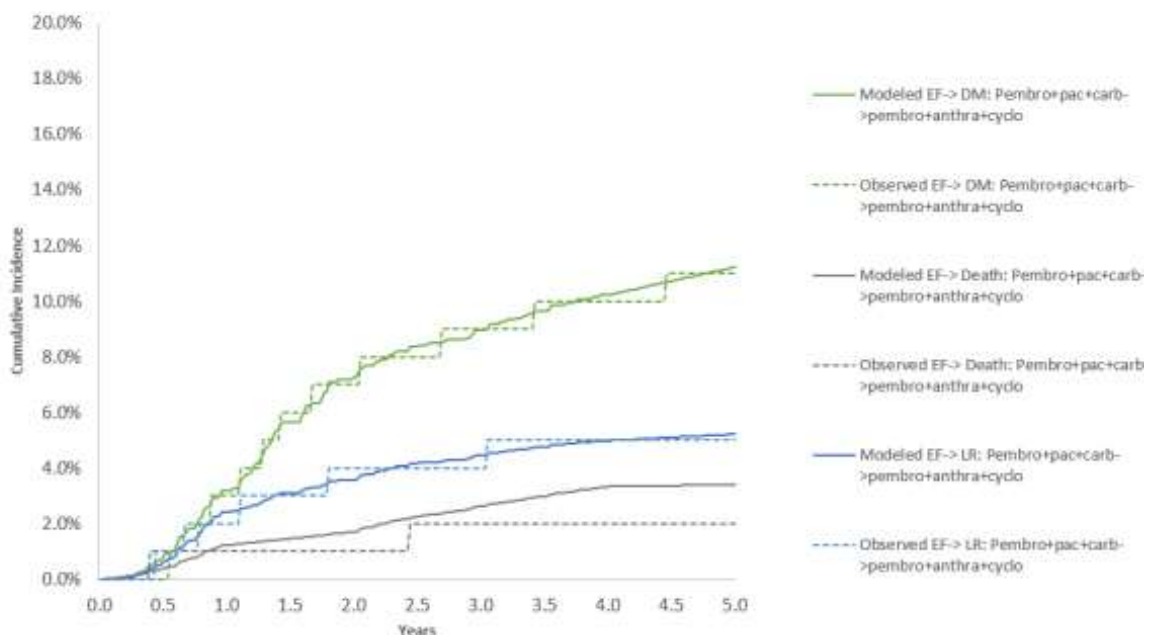


Figura 7. Pembrolizumabe– Incidência cumulativa modelada vs. observada

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33).

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

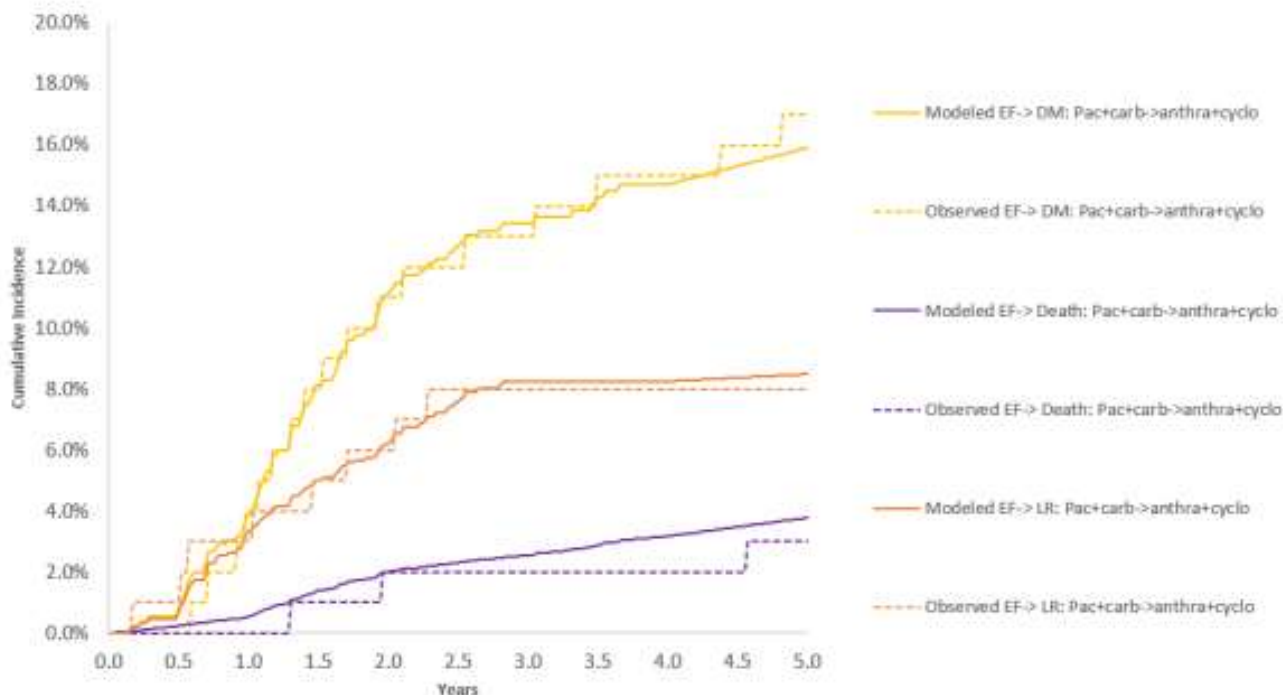


Figura 8. Quimioterapia– Incidência cumulativa modelada vs. observada
 Fonte Merck Sharp & Dohme (MSD) (33).

As PTs a partir do estado RL (RL MD e RL Morte) foram assumidas como constantes ao longo dos ciclos e equivalentes entre os braços de tratamento, sendo estimadas a partir dos dados agrupados do KEYNOTE-522. A distribuição exponencial foi a que melhor se ajustou ao tempo entre a RL e a ocorrência de MD ou óbito. A taxa exponencial semanal de RL para MD ou óbito foi de 0,0063, com 84,78% dos eventos sendo MD. Da mesma forma que para o estado LE, as PTs de RL Morte foram restringidas pela mortalidade natural (33).

A PT de MD Morte foi estimada com base na Sobrevida Global Média (SG) após a entrada no estado MD assumindo um risco constante (taxa exponencial). Os braços de tratamento apresentaram diferentes SGs médias após MD (33).

- Pembrolizumabe + Quimioterapia: SG média de 89,01 semanas (taxa exponencial semanal de 0,0112).
- Quimioterapia isolada: SG média de 93,49 semanas (taxa exponencial semanal de 0,0107).

O modelo também considerou a proporção de pacientes que receberiam tratamento de primeira linha para doença metastática ao entrar no estado MD sendo 76,29% no braço Pembrolizumabe e 98,51% no braço Quimioterapia, de acordo com o ensaio KEYNOTE-522 (9,12,27) .

Para os eventos de eventos adversos (EA), considerou-se os de grau 3 por todas as causas e com incidência superior a 5%. As taxas foram específicas para cada braço e uma duração média de 12,5 semanas (33).

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

Tabela 2. Eventos adversos por todas as causas

EA grau 3	Pembrolizumabe quimioterapia	Quimioterapia
Neutropenia	35,2%	34,4%
Contagem de neutrófilos diminuída	19,0%	23,7%
Anemia	19,5%	15,7%
Neutropenia febril	18,4%	16,2%
Contagem de glóbulos brancos diminuída	7,8%	5,4%

Fonte KEYNOTE-522 (9,12,27)

7.1.6 Parâmetros Utilidade e custo

Utilidade

Os dados de utilidade foram obtidos do ensaio KEYNOTE-522 (9,12,27) baseado nos dados do questionário EuroQoL de cinco dimensões e cinco níveis (EQ-5D-5L) e convertidos para o caso brasileiro (35). Os valores para o cenário base estão na tabela 3 a seguir.

Tabela 3. Utilidade usadas no cenário base

Estados de saúde	Utilidade
Livre de eventos em tratamento	0,762
Redução de utilidade AE de grau 3 (desutilidade)	-0,032
Livre de eventos após término do tratamento	0,782
Recorrência locorregional	0,725
Metástase à distância	0,615

Fonte Wijenayake N et al (2025) (35).

Custos

O modelo inclui os seguintes componentes de custo: Medicamentos neoadjuvantes e adjuvantes; Cirurgia; Radioterapia (quando aplicável); Tratamento de recorrência locorregional e metastática; Custos de 1ª linha, 2ª linha e cuidados terminais; Tratamento de eventos adversos associados à quimioterapia e ao pembrolizumabe. Os custos estão apresentados com e sem a correção do fator 2,8 relacionados aos gastos das outras esferas públicas não federais (33).

Tratamento neoadjuvante

O modelo inclui os custos dos esquemas quimioterápicos utilizados no estudo KEYNOTE-522, distribuídos em duas fases (taxano + carboplatina e, posteriormente, antraciclina + ciclofosfamida). No braço intervenção, esses custos são somados ao custo do pembrolizumabe administrado concomitantemente com dose de 200 mg a cada 3 semanas. Os valores unitários dos medicamentos estão na tabela 4.

Tabela 4 Custo unitário de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Mg por frasco/ comprimido	Custo unitário (R\$, 2025)	Custo por mg (R\$, 2025)
pembrolizumabe	100	7.560	75,60
Carboplatina	450	91,90	0,20
Paclitaxel	300	88,50	0,30
Doxorubicina	50	66,47	1,33
Ciclofosfamida	50	0,86	0,02

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

Fonte: (36)

O custo da quimioterapia foi de R\$ 3.900 (SIGTAP Código 03.04.04.002-9) (37). Os valores totais empregados estão na tabela 5.

Tabela 5 Custo total do tratamento neoadjuvante

Componente	Custo (R\$) ¹	Custo (R\$) Com correção
Pembro+QT	110.014	115.753
QT isolada	20.057	7.163

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33). ¹ - Fator de correção de 2,8 para contabilizar o financiamento tripartite

O tempo do tratamento foi derivado da curva KM do ensaio KEYNOTE-522 conforme gráfico a seguir.

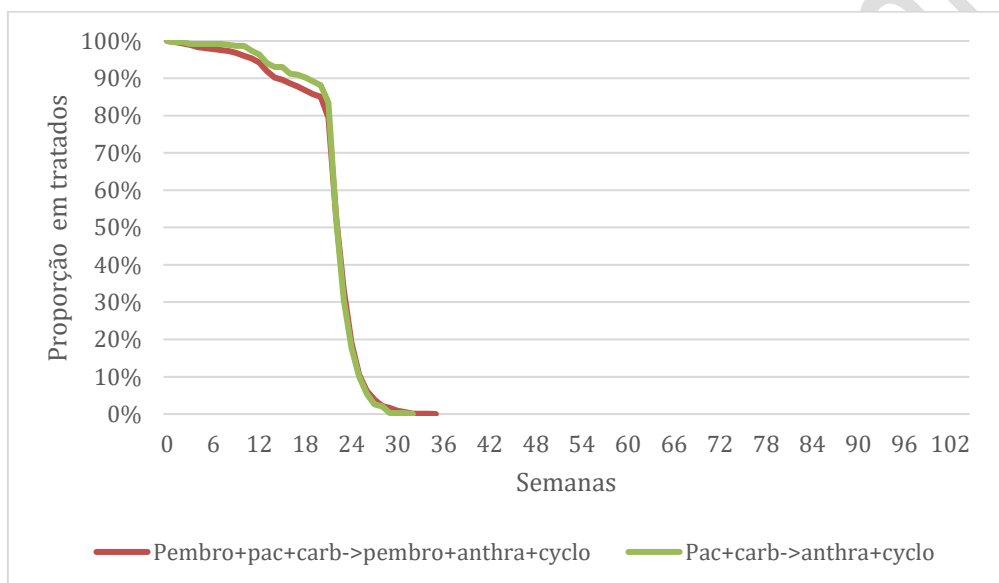


Figura 9. Tempo até o fim do tratamento neoadjuvante

Fonte: : Merck Sharp & Dohme (MSD) (33)

Cirurgia e tratamento adjuvante

Os custos do tratamento adjuvante foram estimados com base no custo por ciclo de aquisição e administração do pembrolizumabe, considerando a duração total prevista dessa fase. Após completarem o tratamento neoadjuvante, as pacientes realizam cirurgia entre 2 e 6 semanas e radioterapia, quando indicada, antes de iniciarem o tratamento adjuvante. Isto significa que não se inicia o tratamento adjuvante simultaneamente, o que impossibilita calcular o custo ciclo a ciclo como na fase neoadjuvante. Adotou-se uma abordagem em dois passos: primeiro, calcula-se o custo médio semanal do tratamento adjuvante, considerando os 9 ciclos planejados; e em seguida multiplica-se esse custo médio semanal pelo tempo total esperado de tratamento adjuvante. Para o pembrolizumabe, o modelo considerou 100% das pacientes com dose fixa de 200 mg a cada 3 semanas

O tempo de tratamento adjuvante para pembrolizumabe associado à quimioterapia e de quimioterapia isolada foram estimados com base nas curvas KM até o final da cirurgia e as até o final do tratamento. A proporção de pacientes

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

em tratamento adjuvante em cada momento foi calculada como a diferença entre a proporção de pacientes em tratamento (com base no tempo até o final da curva do tratamento) e a de pacientes que foram operadas (com base no tempo até o final da curva cirúrgica). O tempo do tratamento adjuvante está representado na figura 10.

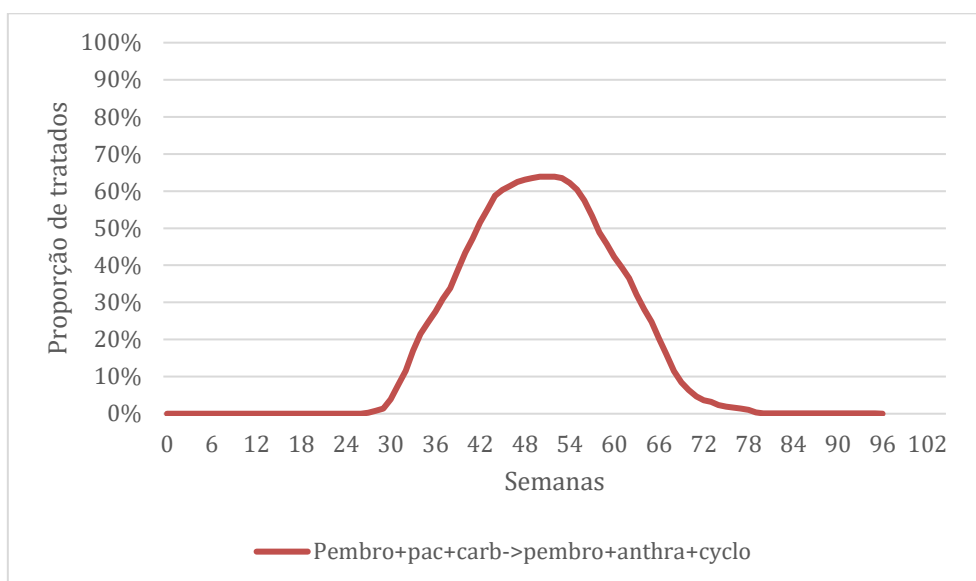


Figura 10. Tempo até o fim do tratamento adjuvante

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33)

Os custos cirúrgicos foram estimados a partir da cirurgia inicial, ponderando-se os valores entre mastectomia parcial e mastectomia radical, (SIGTAP 04.16.12.005-9 e 04.16.12.002-4) (37), e considerando o valor médio de internação.

A distribuição das pacientes entre mastectomia parcial (14,16%) e radical (66,26%) foi baseada nos dados do Hospital da Mulher de São Paulo. As pacientes sem registro de cirurgia (19,58%) nesse banco foram redistribuídas proporcionalmente entre os dois tipos de cirurgia, conforme ajuste empregado no ensaio clínico KEYNOTE-522. Essa proporção ajustada foi então utilizada para calcular o custo médio final aplicado no modelo (33). O Custo total do regime adjuvante é de R\$ 81.670 para o ramo do pembrolizumabe mais quimioterapia.

Recorrência locoregional (RL)

Inclui custos de nova cirurgia, radioterapia e exames complementares. Os custos recorrentes foram obtidos do SIGTAP (37) e foram assumidos como iguais para pacientes que permaneceram no estado de LE por mais de 6 anos (

Tabela 6).

Relatório preliminar

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

Tabela 6. Custos recorrentes de manejo da doença

Estados de saúde	Custos por semana ¹ (R\$, 2025)	Custos por semana (R\$, 2025)
Custos recorrentes do manejo da doença		
Sem eventos (ano 1-3)	4,67	1,7
Sem eventos (ano 4-5)	3,59	1,3
Sem eventos (ano 6-10)	3,05	1,09
Sem eventos (ano 11+)	3,05	1,09
Recorrência locorregional	373,50	133,40
Metástase à distância	165,43	59,08
Custos pontuais para o manejo da doença		
Entrada no estado de recorrência locorregional	5.266,03	1.880,73

Fonte: SIGTAP (37). 1 - Fator de correção de 2,8

Metástase à distância (MD)

Os custos da quimioterapia foram aplicados quando a paciente entra no estado de metástase à distância (MD). Assumiu-se que uma parcela dessas pacientes recebe tratamento ativo de primeira linha, e que aquelas tratadas inicialmente também avançam para linhas subsequentes (2ª, 3ª e 4ª linhas).

Os custos totais da primeira linha e subsequentes foram obtidos do SIGTAP (Tabela 7). Para cada braço do tratamento neoadjuvante, calculou-se um custo médio ponderado combinando: a proporção de pacientes que recebem tratamento metastático de primeira linha; os custos fixos das terapias de primeira linha e das linhas subsequentes.

Tabela 7. Custos totais do tratamento metastático

Tratamentos	Custos ¹ (R\$, 2025)	Custos (R\$, 2025)	código SIGTAP
Metastático primeira linha (por mês)	4.760,00	1.700,00	03.04.02.013-3: Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª Linha
Linha subsequente de tratamentos (por mês)	6.660,92	2.378,9	03.04.02.014-1: Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha

Fonte: SIGTAP (37). 1 - Fator de correção de 2,8

Os custos totais foram estimados multiplicando estes custos a sobrevida global média (

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

Tabela 8).

Relatório preliminar

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

Tabela 8. Custos totais de tratamento em contexto de metástase à distância por braço neoadjuvante.

Custos totais do tratamento metastático (R\$ 2025)	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia
Com correção ¹	178.972,82	242.736,01
Sem correção	63.919,99	96.693,67

Fonte: Elaboração própria. 1 - Fator de correção de 2,8

Radioterapia

O custo foi estimado a partir do valor radioterapia de mama (SIGTAB - 03.04.01.041-3 (37) multiplicado pela proporção de pacientes tratados de acordo com o ensaio KEYNOTE-522 (9,12,27). A Tabela 9 traz o valor unitário da radioterapia e as proporções de pacientes tratados.

Tabela 9. Custos de radioterapia e proporção de pacientes

Radioterapia	Custo unitário (R\$, 2025)	% pacientes que receberam radiação		Fonte
		Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	
Com correção ¹	16531,20	75,90	78,50	SIGTAP 03.04.01.041-3: Radioterapia de mama (37)
Sem correção	5.904			

Fonte: Elaboração própria .1 - Fator de correção de 2,8

Eventos adversos

O modelo incorporou apenas eventos adversos (EAs) de grau 3 que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em qualquer braço do estudo KEYNOTE-522 nas fases neoadjuvante e adjuvante combinados e incluem neutropenia, febre neutropênica, anemia e alteração de enzimas hepáticas. Os custos desses EAs foram aplicados como valores únicos no início do modelo, calculados a partir das taxas de ocorrência e dos custos unitários de manejo para cada evento. Os custos totais de EA para cada braço de tratamento são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Custo por evento adverso

Grau 3+ Evento adverso grau 3+	Custos evento adverso (R\$ 2025) ¹	Custos evento adverso (R\$ 2025)	Código SIGTAP:
Neutropenia; contagem de neutrófilos; Anemia	174,75	62,4	03.04.10.001-3 e 03.06.02.006-8
Neutropenia febril; contagem de glóbulos brancos; Alanina aminotransferase aumentada	128,60	45,9	03.04.10.001-3

Fonte: Elaboração própria .1 - Fator de correção de 2,8

Custos de fim de vida

O modelo aplica um custo único para pacientes que evoluem a óbito em qualquer estado (livre de evento, RL ou MD). Esse valor representa internações de curta duração, manejo da dor e cuidados paliativos complexos. O custo utilizado foi R\$ 2.216,58 com correção pelo fator de 2,8 e de R\$ 791,6 sem correção.

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

7.1.7 Resultados

Para estimativa da razão de custo-efetividade foi considerado o preço do pembrolizumabe com o desconto proposto pelo demandante (Quadro 2). 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 10,45 contra 9,03 QALYs da quimioterapia. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 80.927/QALY com o fator de correção e de R\$ 122.057/QALY. A tabela abaixo apresenta esse resultado. O uso do fator de correção reduz a RCEI em 28%.

Tabela 11. 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	146,214	9,03	-	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	270.271	10,45	124.058	1,42	87.364
Sem fator de correção					
Quimioterapia	52,323	9,03	-	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	225.600	10,45	173.277	1,42 0	122.057

Fonte: Elaboração própria

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. Para o primeiro, as principais variáveis que influenciaram o resultado foram os valores da utilidade da sobrevida livre de eventos para os dois ramos, pembrolizumabe + quimioterapia e quimioterapia, e o custo do tratamento metastático na quimioterapia.

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

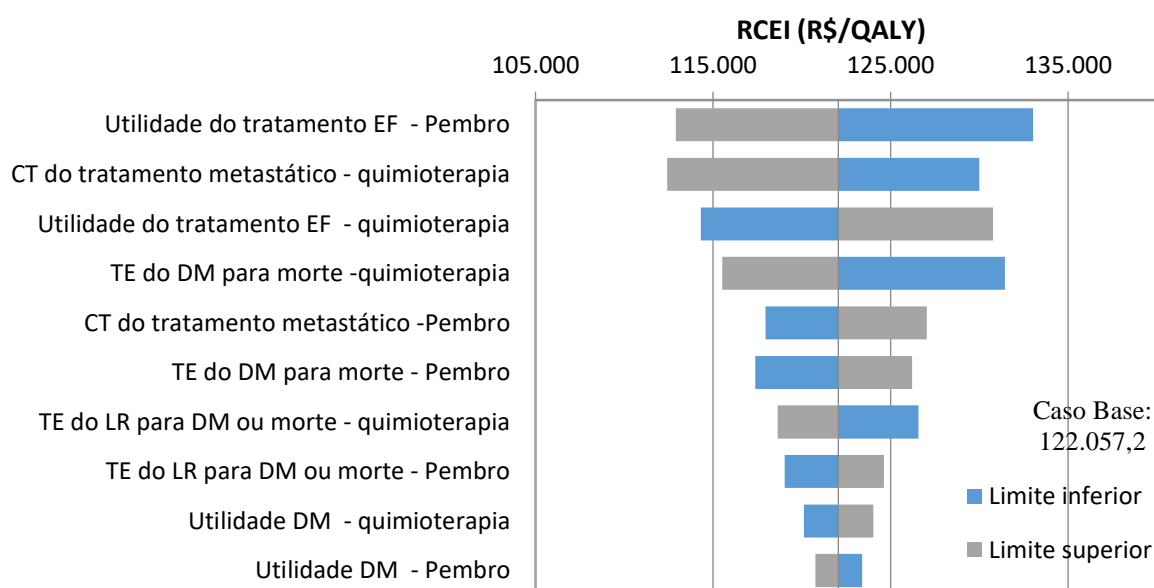


Gráfico 1 Diagrama de tornado análise sem correção

Legenda: EF, Sobrevida livre de eventos; DM, metástase à distância; LR, Recorrência locorregional; RCEI, Relação de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; CT – custo total; TE – taxa exponencial.

Quando se promove a correção dos custos, existe uma alteração nas variáveis que mais têm potencial para influenciar o resultado. Neste caso, o custo total do tratamento metastático para os dois ramos em análise são as que mais modificam a RCEI, seguida da qualidade de vida imputada a sobrevida livre de eventos.

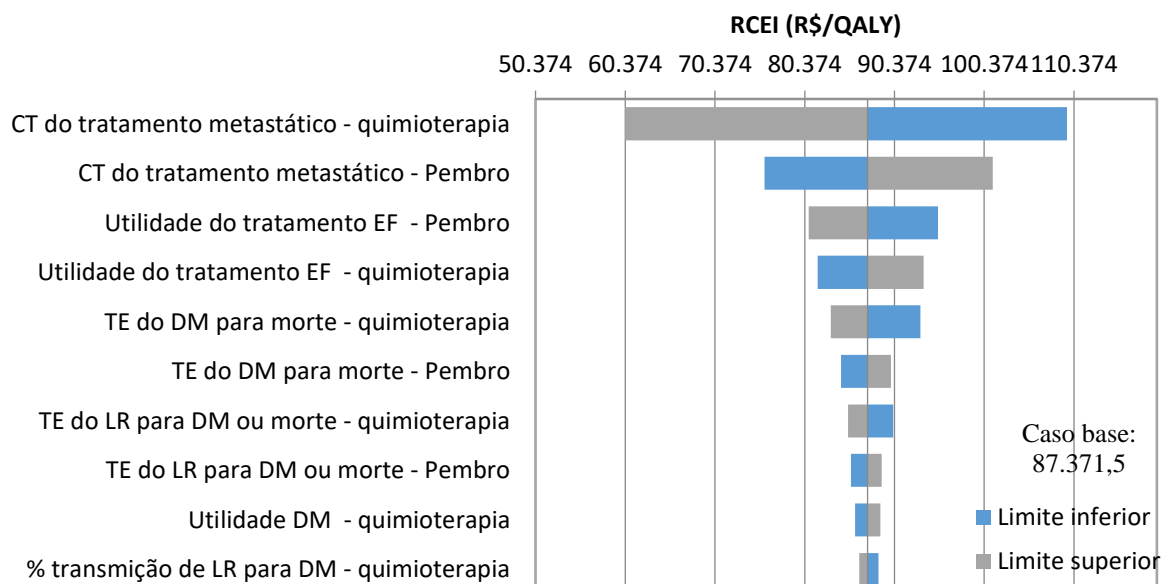


Gráfico 2 Diagrama de tornado análise com correção

Legenda: EF, Sobrevida livre de eventos; DM, metástase à distância; LR, Recorrência locorregional; RCEI, Relação de custo-efetividade incremental; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade; CT – custo total; TE – taxa exponencial.

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 seguintes distribuições (Quadro 12).

Quadro 12. Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Distribuição PSA	Anotações
Peso feminino (kg) - média	Normal	Fonte para valores de peso e EP: KEYNOTE-522
Área de superfície corporal (m ²) – média	Normal	Fonte para valores de peso e SE: KEYNOTE-522
Parâmetros SLE (por braço)	Normal multivariada	Entradas ASP baseadas na matriz de decomposição de Cholesky
% de transição de RL para MD	Beta	Fonte: KEYNOTE-522
Taxa exponencial de MD até óbito (por braço)	Normal	EP assumido como igual a 20% do valor do caso base
% de RL entre o primeiro evento SLE (por braço e por ano)	Dirichlet	Fonte: KEYNOTE-522
% de MD entre o primeiro evento SLE (por braço e por ano)	Dirichlet	Fonte: KEYNOTE-522
% recebeu cirurgia inicial (por braço)	Beta	Fonte: KEYNOTE-522
% de radiação recebida (por braço)	Beta	Fonte: KEYNOTE-522
Entradas de utilitário (por braço e por estado de integridade)	Beta	Fonte para valores de utilidade e SE: KEYNOTE-522
Custo unitário do medicamento (por cada medicamento)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos totais do tratamento metastático (por braço)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custo da cirurgia	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custo da radiação	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de gerenciamento de doenças (por estado de saúde)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de cuidados terminais (por estado de saúde)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de EA (por braço)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base

Fonte: Merck Sharp & Dohme (MSD) (33). Legenda: ASP: análise de sensibilidade probabilística, EA: evento adverso, EP: erro padrão, MD: metástase distante, RL: recorrência locorregional, SLE: sobrevida livre de evento

Os gráficos de dispersão da análise de sensibilidade probabilística. Sem aplicar o fator de correção, a alternativa pembrolizumabe + quimioterapia, que tem um RCEI ligeiramente superior ao limiar (122.057 versus 120.000) tem uma probabilidade de ser custo efetiva em 43,5% dos casos (

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

). Isto significa que nas mil iterações realizadas, 435 vezes o resultado individual ficou abaixo do limiar. Por sua vez, utilizando-se o fator de correção dos custos, a RCEI que estava abaixo do limiar, em 74% os resultados individuais são inferiores ao limiar.

Relatório preliminar

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

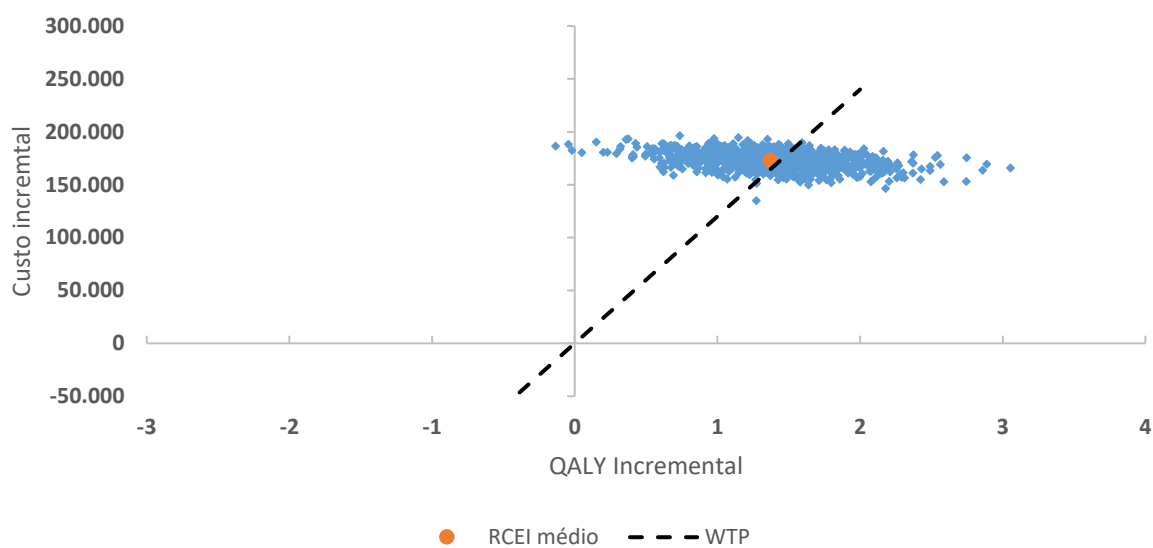


Gráfico 3 Gráfico de dispersão sem correção

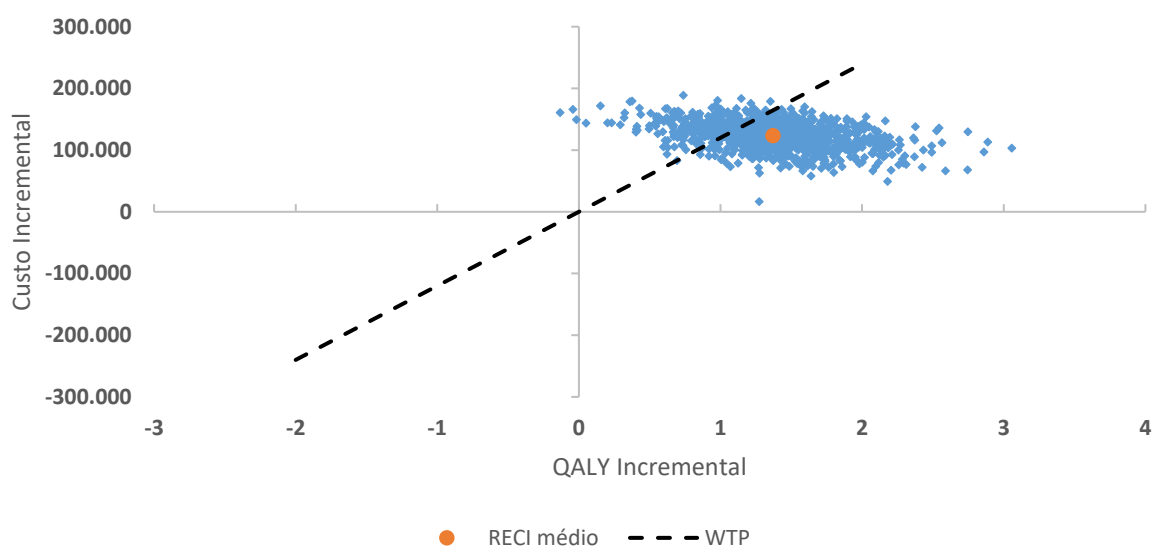


Gráfico 4 Gráfico de dispersão com correção

7.1.9 Limitações do modelo de custo efetividade

A avaliação econômica apresenta importantes limitações que devem ser consideradas na interpretação da razão de custo-efetividade incremental. Em primeiro lugar, todos os modelos dependem fortemente da extrapolação de

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

desfechos clínicos do ensaio clínico KEYNOTE-522— especialmente da sobrevida livre de eventos (EFE) e da sobrevida global (OS) – a partir de um período relativamente curto de acompanhamento.

Em segundo lugar, a estrutura dos modelos econômicos empregados —baseada em quatro estados de saúde (livre de eventos, recidiva locorregional, metástase à distância e morte) — não captura todas as nuances prognósticas relevantes para a população-alvo, como a distinção entre pacientes que atingem resposta completa (pCR) e aquelas com doença residual após o tratamento neoadjuvante, grupos que possuem riscos diferentes de recorrência e para os quais pode existir estratégias terapêuticas específicas.

Há também incertezas relacionadas às utilidades e aos custos empregados nos modelos. Os valores de qualidade de vida derivam de subamostras do KEYNOTE-522 e podem não refletir trajetórias de longo prazo, no que diz respeito a toxicidades imunomediadas persistentes, que não são plenamente incorporadas nas análises. Custos de manejo de eventos adversos foram simplificados, aplicados como custo único e sem considerar potenciais sequelas de longa duração.

Outra limitação do modelo diz respeito à proporção de pacientes que recebem tratamento sistêmico de primeira linha após progressão para metástase à distância. O modelo adotou as proporções observadas no ensaio clínico KEYNOTE-522 (76,29% no braço pembrolizumabe + quimioterapia e 98,51% no braço quimioterapia). Ainda que tais proporções reflitam o comportamento clínico da população estudada, existe incerteza quanto à sua aplicabilidade ao contexto do SUS, onde o padrão de início de tratamento sistêmico pode variar por fatores estruturais, de acesso e de condição clínica ao momento da progressão. Importante destacar que modelos internacionais, (38,39) adotam abordagem semelhante, uma vez que pressupor que 100% das pacientes recebem tratamento subsequente resultaria em inconsistências estruturais entre as curvas de sobrevida observadas e os custos atribuídos ao estado metastático. Assim, embora a utilização de proporções observadas tenha justificativa metodológica, permanece um grau de incerteza quanto à generalização desse parâmetro para a prática assistencial brasileira, devendo os resultados ser interpretados à luz dessa limitação.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário apenas custos os diretos associados aos tratamentos de primeira linha foram considerados e foram extraídos da análise de custo-efetividade para uma projeção de 5 anos a partir de 2025. A estimativa da população alvo foi calculada com base no método de demanda aferida sobre a cobertura (acesso) do SUS aos tratamentos elegíveis para a primeira linha de tratamento. A Figura 11 a seguir detalha o fluxo utilizado para a estimativa da população.

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

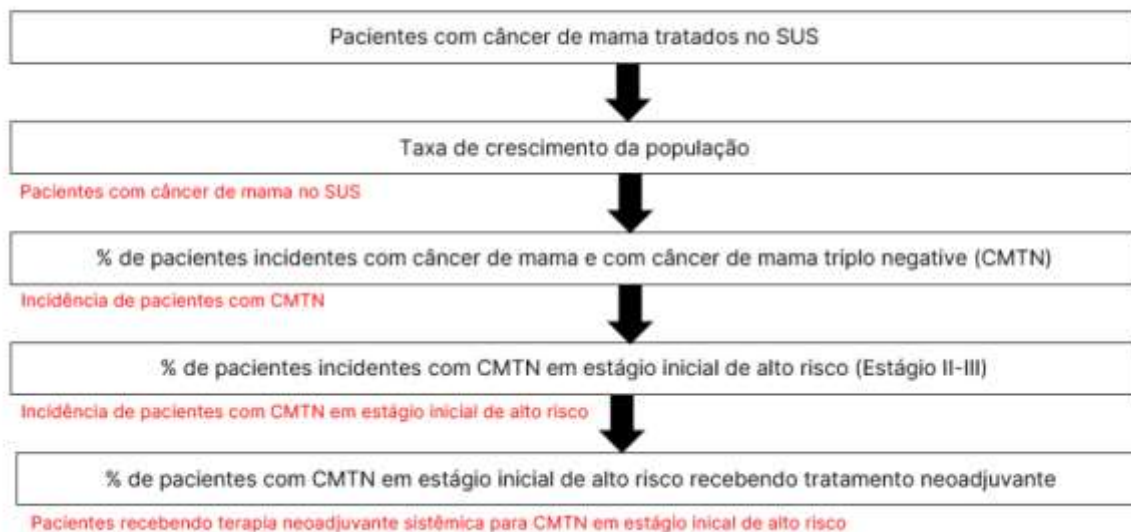


Figura 11 Estimativa da população elegível

Fonte: Merck Sharp & Dhome, (33)

A estimativa da população elegível ao tratamento foi realizada por meio de uma abordagem híbrida. Primeiro, identificou-se o total de pacientes com CID C50 nas bases de quimioterapia do DATASUS. Em seguida, aplicaram-se a esse grupo as proporções observadas no banco de dados do Hospital da Mulher de São Paulo. Nesse hospital, entre mais de 12 mil pacientes com câncer de mama, 21,3% apresentavam câncer de mama triplo negativo (CMTN). Dentre esses, 61,5% tinham doença inicial em alto risco (estádios II–IIIC), e, dentro desse subgrupo, 43,2% recebiam tratamento sistêmico. Essas proporções foram utilizadas para refinar a estimativa da população potencialmente elegível ao tratamento proposto conforme mostrado na

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

Tabela 12 (33).

Relatório preliminar

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

Tabela 12. Dados epidemiológicos coletados no banco de dados do Hospital da Mulher

	Número de pacientes	% pacientes	Filtro aplicado no banco
Número total de pacientes com câncer de mama	12.147	100,00	Todos os pacientes disponíveis na planilha de diagnóstico
Pacientes com CMTN	2.585	21,30	Filtro (HER2 ('Negativo',0,+1) ou (HER2 (+2) e CishFish (negativo))) e Progesterona (0) e Estrogênio (0)
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágio II-III)	1.591	61,50	Filtro no campo 'Grupo Estágio (II e III)
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágio II-III) que receberam tratamento sistêmico neoadjuvante	688	43,20	Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágio II-III) que receberam tratamento sistêmico neoadjuvante

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33)

Estes percentuais foram aplicados no total de pacientes tratados no SUS com câncer de mama (CID 50), supondo uma taxa de crescimento populacional de 0,5% (33,40), conforme mostrado na Tabela 13 a seguir.

Tabela 13 Projeção de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS.

Parâmetros	2026	2027	2028	2029	2030
Pacientes com câncer de mama atendidas no SUS	46.576	46.809	47.043	47.278	47.515
Pacientes com CMTN	9.921	9.970	10.020	10.070	10.121
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco	6.101	6.132	6.162	6.193	6.224
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco que recebem tratamento neoadjuvante sistêmico	2.636	2.649	2.662	2.675	2.689

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33)

Para o *Market Share*, o demandante propõe uma cota inicial de 30% e uma expansão acelerada até 70% no quinto ano. Por sua vez, a adoção dos medicamentos incorporados pela Conitec não tem seguido este padrão (41,42). Como alternativa, construiu-se um cenário de adoção lenta, supondo 10% no primeiro ano e 30% ao fim do quinto ano.

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

Tabela 14. Projeção de Market Share incorporação acelerada

Tratamentos	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário Referência						
Pembrolizumabe + quimioterapia	0	0	0	0	0	0
Quimioterapia	2.636	5.285	7.947	10.622	13.311	39.801
Cenário Projetado						
Pembrolizumabe + quimioterapia	791	1.850	3.181	4.787	6.669	10.609
Quimioterapia	1.845	3.434	4.765	5.836	6.642	22.522

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33)

Tabela 15. Projeção de Market Share incorporação lenta

Tratamentos	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário Referência						
Pembrolizumabe + quimioterapia	0	0	0	0	0	0
Quimioterapia	2.636	5.285	7.947	10.622	13.311	39.801
Cenário Projetado						
Pembrolizumabe + quimioterapia	264	661	1.193	1.862	2.669	6.649
Quimioterapia	2.372	4.624	6.753	8.760	10.642	33.151

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 e de cuidados terminais. 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 974 milhões de reais (Tabela 16) utilizando o fator de correção para os custos e de um bilhão cento e setenta e dois milhões sem correção (Tabela 17).

Tabela 16. Impacto orçamentário adoção rápida com fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	IO Líquido (cumulativo)
2026	134.509.362	240.351.082	105.841.720	105.841.720
2027	198.104.982	356.908.247	158.803.264	264.644.984
2028	228.399.472	425.335.264	196.935.792	461.580.776
2029	247.140.837	484.029.874	236.889.037	698.469.813
2030	266.075.891	541.716.561	275.640.670	974.110.483

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário

Tabela 17. Impacto orçamentário adoção rápida sem fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	IO Líquido (cumulativo)
2026	134.509.362	240.351.082	105.841.720	122.448.748
2027	198.104.982	356.908.247	158.803.264	310.790.916
2028	228.399.472	425.335.264	196.935.792	548.005.247
2029	247.140.837	484.029.874	236.889.037	835.091.254
2030	266.075.891	541.716.561	275.640.670	1.171.971.628

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário

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

Para o cenário de adoção lenta o impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente 389 milhões de reais (Tabela 18) utilizando o fator de correção para os custos e de quatrocentos e sessenta e sete milhões sem correção (Tabela 19)

Tabela 18. Impacto orçamentário adoção lenta com fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	IO Líquido (cumulativo)
2026	134.509.362	169.789.935	35.280.573	35.280.573
2027	198.104.982	256.948.900	58.843.917	94.124.491
2028	228.399.472	306.870.614	78.471.142	172.595.633
2029	247.140.837	345.692.769	98.551.932	271.147.565
2030	266.075.891	384.306.995	118.231.104	389.378.669

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário

Tabela 19. Impacto orçamentário adoção lenta sem fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	IO Líquido (cumulativo)
2026	48.310.972	89.127.221	40.816.249	40.816.249
2027	71.025.576	140.643.020	69.617.444	110.433.694
2028	81.846.618	176.014.437	94.167.818	204.601.512
2029	88.541.462	207.595.836	119.054.373	323.655.885
2030	95.305.496	239.278.478	143.972.982	467.628.868

Fonte Merck Sharp & Dhome, (33). Valores em reais. Legenda: IO – impacto orçamentário

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

Uma das maiores incertezas reside na estimativa da subpopulação que se beneficiaria do tratamento proposto. Parte das estimativas do estudo de base divergiram dos achados internacionais e, por essa razão, foram exploradas mediante cenários alternativos, de modo a conferir maior transparência e amplitude à análise. Essa representatividade parcial introduz potencial subestimação ou superestimação da população elegível real, constituindo limitação relevante na projeção orçamentária.

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

7.2.2 Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha

Para estimativa do custo de aquisição do pembrolizumabe foi considerado o esquema proposto no item 7.1.4 Intervenção e comparador. A fase neoadjuvante contempla 8 ciclos em aproximadamente 24 semanas, seguida do intervalo da cirurgia de 2 a 6 semanas e da etapa adjuvante com 9 ciclos em torno de 27. No total ter-se-ia 51 semanas ou um ano, com um consumo de 17 apresentações de 200mg ao preço de R\$ 15.120,00 e um custo por paciente de R\$ 267.240,00 (duzentos e sessenta e sete mil e duzentos e quarente reais. Para uma adoção rápida da tecnologia o gasto total em cinco anos seria de aproximadamente um bilhão e setecentos e oitenta mil reais e para a difusão lenta de setecentos e treze mil reais (Tabela 20).

Tabela 20 Custo de aquisição do medicamento

Adoção	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Rápida					
Por ano	211.311.616,31	283.157.565,86	355.716.692,11	428.994.330,68	502.995.852,72
Acumulada	211.311.616,31	494.469.182,17	850.185.874,27	1.279.180.204,95	1.782.176.057,67
lenta					
Por ano	70.437.205,44	106.184.087,20	142.286.676,84	178.747.637,78	215.569.651,17
Acumulada	70.437.205,44	176.621.292,63	318.907.969,47	497.655.607,26	713.225.258,42

Fonte: elaboração própria

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.

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 SIGTAB, 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% e 24% 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.

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

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 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 cólo 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.

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

8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A incorporação do pembrolizumabe para o tratamento do CMTN inicial de alto risco apresentou-se de forma heterogênea nas diferentes jurisdições analisadas, refletindo tanto particularidades estruturais dos sistemas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) quanto o estágio evolutivo das evidências derivadas do ensaio clínico KEYNOTE-522 no momento de cada avaliação.

A *European Medicines Agency* (EMA) concedeu aprovação regulatória para o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante, seguido de monoterapia como adjuvante após a cirurgia, em pacientes adultas com CMTN inicial ou localmente avançado de alto risco de recorrência. Esta decisão, documentada no *European Public Assessment Report* e no *Summary of Product Characteristics*, corresponde precisamente à indicação em análise. Cabe ressaltar que, por sua natureza estritamente regulatória, a EMA não delibera sobre questões de reembolso ou incorporação nos sistemas nacionais de saúde (22).

O *National Institute of Care Excellence* (NICE), por meio da *Technology Appraisal Guidance* TA851 (2022), recomendou a incorporação do pembrolizumabe como opção terapêutica dentro da autorização de comercialização, em combinação com quimioterapia no período neoadjuvante e em monoterapia no período adjuvante após cirurgia, para adultas com CMTN inicial de alto risco (20). A decisão fundamentou-se na superioridade demonstrada em sobrevida livre de eventos (event-free survival, EFS) e na plausibilidade de benefício em sobrevida global (overall survival, OS). O financiamento foi condicionado a um acordo comercial confidencial (patient access scheme) com desconto sobre o preço de lista (£ 2.630 por frasco de 100 mg), possibilitando que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) se situasse dentro do limiar de disposição a pagar do *National Health Service* (NHS). A tecnologia foi classificada como custo-efetiva sob as condições negociadas.

A *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), por intermédio do *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pERC), também emitiu recomendação de reembolso condicionado para a mesma indicação – quimioterapia neoadjuvante com pembrolizumabe seguida de pembrolizumabe adjuvante em monoterapia. A recomendação foi restrita a pacientes com bom estado funcional (ECOG performance status 0-1), sem tratamento sistêmico prévio para CMTN e sem contraindicações à imunoterapia (8). O comitê reconheceu ganho clínico estatística e clinicamente significativo (HR = 0,63; IC 95% 0,48–0,82; $p = 0,0003$ para EFS) e perfil de segurança manejável. Entretanto, classificou o fármaco como não custo-efetivo ao preço de lista submetido, recomendando substancial redução de preço para que a RCEI se aproximasse do limiar canadense de CA\$ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho (8).

O Informe de Posicionamiento Terapéutico IPT-80/2022 da *Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) refere-se exclusivamente ao CMTN localmente avançado irressecável ou metastático, com PD-L1 Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 , em primeira linha de tratamento, não contemplando a indicação

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

neoadjuvante/adjuvante para doença em estágio inicial (3). Assim, a incorporação no *Sistema Nacional de Salud* (SNS) espanhol encontra-se, até o presente momento, limitada à forma avançada/metastática da doença, não abrangendo o cenário terapêutico objeto desta análise.

A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) e o *Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW) aprovaram a mesma indicação de pembrolizumabe para CMTN em estágio inicial de alto risco, em regime neoadjuvante combinado com quimioterapia e adjuvante em monoterapia, em consonância com as Diretrizes Nacionais para Desenvolvimento de Imunoterapias em Câncer (2019) japonesas (44). Subsequente à aprovação regulatória, o medicamento foi incluído no National Health Insurance (NHI) com reembolso integral, caracterizando incorporação plena no sistema de saúde japonês para esta indicação.

Já na Nova Zelândia, A PHARMAC mantém o pembrolizumabe incluído no Pharmaceutical Schedule com cobertura aprovada para diversas indicações oncológicas, incluindo melanoma metastático, câncer de pulmão de células não pequenas e CMTN localmente avançado irresssecável (45). A ampliação de cobertura para CMTN inicial tratado com quimioterapia neoadjuvante seguida de pembrolizumabe adjuvante foi submetida a consulta pública, porém não resultou, até o momento, em incorporação oficial para esta indicação específica.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália analisou, em março de 2023, o pedido de inclusão do pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco, em regime neoadjuvante combinado com quimioterapia, seguido de tratamento adjuvante em monoterapia (46). O *Public Summary Document* (PSD) dessa reunião registra que o *Therapeutic Goods Administration* (TGA) havia concedido, em 2 de setembro de 2022, aprovação regulatória para o uso do pembrolizumabe em "*high-risk early-stage TNBC*", estabelecendo o fundamento técnico-regulatório para sua avaliação no âmbito do *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). A expansão do PBS anunciada em 1º de setembro de 2023 contemplou exclusivamente pacientes com CMTN localmente recorrente, irresssecável ou metastático, não incluindo a forma inicial com tratamento neoadjuvante seguido de adjuvante. Assim, embora exista aprovação regulatória pelo TGA e recomendação de incorporação pelo PBAC, a cobertura efetiva no PBS permanece circunscrita às formas avançadas da doença, não abrangendo, até o presente, a indicação precoce que constitui objeto desta análise (46).

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

Quadro 13. Síntese da incorporação do pembrolizumabe para TNBC inicial de alto risco

Agência / País	Situação para a indicação solicitada	Fontes
EMA – União Europeia	Aprovação regulatória concedida para a indicação específica. Não delibera sobre reembolso (competência nacional)	(22)
NICE – Reino Unido	Incorporado dentro da autorização de comercialização (TA851, 2022): recomendado em regime neoadjuvante + adjuvante, condicionado a acordo comercial confidencial	(20)
CDA-AMC – Canadá	Recomendação de reembolso condicionado (pERC): mesma indicação (neoadjuvante + adjuvante), com critérios de elegibilidade clínicos definidos e necessidade de redução de preço para atingir custo-efetividade	(8)
AEMPS / SNS – Espanha	Não incorporado para a indicação em análise. O IPT-80/2022 refere-se exclusivamente a CMTN localmente avançado irrissecável/metastático (PD-L1 CPS ≥ 10 , 1ª linha)	(3)
PMDA / MHLW – Japão	Aprovação regulatória e incorporação plena no NHI para CMTN inicial de alto risco em regime neoadjuvante + adjuvante	(44)
PHARMAC – Nova Zelândia	Não incorporado para a indicação em análise. Cobertura vigente para outras indicações oncológicas do pembrolizumabe	(45)
PBAC / TGA – Austrália	Aprovação regulatória (TGA) e recomendação de incorporação (PBAC) para a indicação específica. Cobertura no PBS ainda restrita a formas avançadas/metastáticas	(46)

Fonte: Elaboração própria

Este panorama reflete tanto diferenças nos limiares de custo-efetividade e mecanismos de precificação quanto variações na maturidade das evidências no momento das avaliações, particularmente quanto aos dados de sobrevida global do estudo KEYNOTE-522.

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 mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco. A busca foi realizada em setembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 C50, fases de estudo 3,4 (47);
- ClinicalTrials: *Breast Cancer* | *Other terms: Triple-Negative Breast Cancer* | *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* (48);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Triple-negative breast cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (49).

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

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 (18,50,51).

Foram excluídas as tecnologias constantes no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama** vigente (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 17, de 25 de novembro de 2024) (1). Não foram localizadas tecnologias em avaliação ou avaliadas recentemente pela Conitec para a condição em análise, além do medicamento da presente demanda.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (52) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (53).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro medicamentos potenciais para tratamento do câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco (Quadro 15).

Quadro 14. Medicamentos potenciais para tratamento do CMTN em estágio inicial de alto risco

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para população em análise ^a	Recomendação de agência de ATS
Adagloxad simolenina	Modulador de imunoglobulina G; modulador de imunoglobulina M	Subcutânea	Fase 3 ^a	-	-
Atezolizumabe	Inibidor do ligante 1 da morte celular programada	Intravenosa	Fase 3 ^b	-	-
Camrelizumabe	Inibidor do ligante 1 da morte celular programada	Intravenosa	Fase 3 ^c	-	-
Durvalumabe	Inibidor do ligante 1 da morte celular programada	Intravenosa	Fase 3 ^{a,c}	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics (49); www.clinicaltrials.gov (48); www.ema.europa.eu (51); anvisa.gov.br (18) e www.fda.gov (50). Atualizado em setembro de 2025.

O **adagloxad simolenina** é uma molécula biológica, um hexassacarídeo, modulador de imunoglobulina G e M que está em desenvolvimento para o tratamento de câncer, incluindo câncer de mama triplo negativo. Em dezembro de 2018, um estudo multicêntrico (com centros de pesquisa no Brasil), controlado por placebo, de **fase 3** foi iniciado para o para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento adjuvante com tecnologia associada a ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama triplo negativo em estágio inicial com alto risco de recorrência. A previsão de conclusão é dezembro de 2027 e com resultados preliminares positivos (47–49).

O **atezolizumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado inibidor do ligante 1 da morte celular programada (anti-PD-L1). O medicamento em formulação intravenosa está aprovado para vários tipos de

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

câncer, em diversos países. Na **EMA** (51), o medicamento já está aprovado, em combinação com nab-paclitaxel, para o tratamento de adultos com câncer de mama triplo-negativo localmente avançado ou metastático irrissecável cujos tumores têm expressão de PD-L1 ($\geq 1\%$) e que não receberam quimioterapia anterior para doença metastática. Entretanto, o medicamento está sendo avaliado em outros cenários de câncer de mama triplo negativo. Em julho de 2017, um estudo de **fase 3** foi iniciado para investigar a eficácia e a segurança do atezolizumabe em combinação com quimioterapia (baseada em antraciclina/nab-paclitaxel) em regime neoadjuvante e adjuvante em pacientes com câncer de mama triplo-negativo invasivo primário (48,49). Em setembro de 2022, o estudo foi finalizado e atingiu seu desfecho primário, com artigos já publicados (54,55). O Brasil possui centros de pesquisa que participam desse estudo, em cooperação estrangeira (47). Outro estudo de fase 3, já finalizado em janeiro de 2024, teve como objetivo avaliar a adição de atezolizumabe à carboplatina e ao nab-paclitaxel no tratamento neoadjuvante em pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial, bem como localmente avançado. Os resultados com relação ao câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial foram parcialmente positivos, com artigo já publicado (56).

O **camrelizumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, anti-PD-1, que foi desenvolvido para câncer, tendo aprovação na China para vários tipos de câncer, tais como linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma hepatocelular avançado, entre outros. Estudos de **fase 3** iniciados em 2023 e 2024 estão em andamento para avaliar a tecnologia como terapia neoadjuvante e adjuvante em pacientes com câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial de alto risco, associada a quimioterapia. A previsão de conclusão é em 2028 e 2035 (48,49).

O **durvalumabe** é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal IgG1 humano, anti-PD-L1. O medicamento está aprovado no FDA e EMA para vários tipos de câncer, tais como câncer de pulmão de células não pequenas, câncer endometrial, câncer do trato biliar, entre outros. Estudos de fase 3 multicêntricos foram iniciados em 2022 e 2023 para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento neoadjuvante e adjuvante com durvalumabe associado ou não com datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) em comparação com quimioterapia em pacientes com câncer de mama triplo-negativo em estágio inicial de alto risco. A previsão de conclusão é em 2030 e 2032. O Brasil possui centros de pesquisa que participam desses estudos, em cooperação estrangeira (47–49).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados da revisão sistemática conduzida sugerem que o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia no período neoadjuvante, seguido de pembrolizumabe em monoterapia no período adjuvante, apresenta resultados favoráveis quando comparado ao regime de quimioterapia convencional isolada, no contexto do tratamento de CMTN de alto risco em estágio inicial, especialmente nos desfechos de RPC, SLE e RD.

A análise mais recente também indica possível benefício em SG, embora os resultados iniciais tenham sido inconclusivos. Não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes na QV entre os grupos comparados. Em relação

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

à segurança, observou-se maior ocorrência de EA graves e eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe. O risco de viés dos desfechos avaliados pela ferramenta ROB-2 foi considerado baixo. A avaliação da certeza da evidência, conduzida por meio da ferramenta GRADE, variou entre moderada e alta, indicando que os resultados disponíveis apresentam consistência metodológica e grau de confiança adequado para subsidiar a análise no contexto da tomada de decisão em saúde.

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 1,42 Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) para o pembrolizumabe mais quimioterapia (10,45 QALYs) em comparação com a quimioterapia isolada (9,03 QALYs). A Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) variou dependendo da inclusão do fator de correção para custos não federais: R\$ 87.364/QALY (Com fator de correção); e R\$ 122.057/QALY (Sem fator de correção). A análise de sensibilidade probabilística indicou que a probabilidade de a tecnologia ser custo-efetiva é de 74% (com fator de correção) ou 43,5% (sem correção). Isto significa que dependendo do uso ou não deste fator, o resultado pode considerar que o uso do pembrolizumabe é ou não 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).

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 70% em cinco anos, o IO seria aproximadamente 1,17 bilhão de reais e de 467 milhões para 30%, sem considerar o fator de correção.

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. 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.

O pembrolizumabe foi incorporado de forma heterogênea entre as principais agências internacionais, refletindo diferentes políticas de financiamento e estágios de avaliação das evidências do ensaio KEYNOTE-522. O NICE (Reino Unido), a CDA-AMC (Canadá) e o Japão (PMDA/MHLW) convergem na aprovação ou recomendação favorável do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia no tratamento neoadjuvante, seguido de monoterapia adjuvante após cirurgia, para pacientes com CMTN inicial de alto risco. Nessas jurisdições, a incorporação foi condicionada a acordos comerciais confidenciais ou ajustes de preço, garantindo sustentabilidade dentro dos respectivos sistemas públicos de saúde. Em contraste, a AEMPS (Espanha) e a PHARMAC (Nova Zelândia) mantêm o reembolso restrito a indicações metastáticas ou localmente avançadas, sem extensão ao cenário inicial. Na Austrália, embora haja aprovação regulatória pelo TGA e recomendação positiva do PBAC, o PBS ainda cobre apenas formas avançadas da doença, não incluindo o uso perioperatório avaliado nesta análise.

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

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 78/2025 foi aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e houve três inscritos. 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 participante iniciou seu relato informando que foi diagnosticada com câncer de mama triplo negativo aos 29 anos, em dezembro de 2024. Relatou ter descoberto um nódulo na axila esquerda enquanto amamentava o filho de 10 meses e, ao perceber que o caroço estava aumentando, procurou um médico. Realizou exames de ultrassonografia mamária e mamografia, seguidos de uma biopsia por punção, que detectou o carcinoma. Por meio de um exame histoquímico houve a constatação do tipo triplo negativo. Foi necessário interromper a amamentação, com início imediato do tratamento com o protocolo Keynote 522, que combina medicamentos quimioterápicos, responsáveis pela destruição das células cancerosas, a imunoterápicos, que atuam estimulando o sistema de defesa a reconhecer e combater o tumor.

A participante informou que começou o tratamento utilizando semanalmente a combinação de paclitaxel com carboplatina, os quais eram associados ao pembrolizumabe a cada 4 semanas. Este tratamento foi sucedido por sessões em que eram combinados os quimioterápicos doxorrubicina e ciclofosfamida com pembrolizumabe. Houve necessidade de realização de uma mastectomia total, seguida por uma reconstrução das mamas, efetuada no decorrer da mesma cirurgia. A biopsia da peça cirúrgica constatou a resposta completa ao tratamento mesmo antes de finalizar todo o ciclo da imunoterapia com pembrolizumabe. Após a cirurgia, realizou radioterapia e foi retomado o uso pembrolizumabe, desta vez de forma isolada, a cada 3 semanas. Mencionou que atualmente não tem utilizado nenhum medicamento, permanecendo o acompanhamento clínico.

Em relação aos eventos adversos, relatou que sentia um cansaço que ainda persiste, mas que vêm diminuindo com o tempo. Acredita que esta seja uma consequência da quimioterapia. Mencionou que quando utilizou pembrolizumabe de forma isolada sentia apenas um gosto diferente na boca. Informou que também apresentou uma alteração no exame de TSH, quase no final do tratamento imunoterápico, mas que essa alteração desapareceu sem necessidade de intervenção médica. Após mencionar tais episódios, concluiu que a imunoterapia não provocou eventos adversos.

Ao fim do relato, respondeu perguntas de integrantes do Comitê. Contou que não enfrentou dificuldades para obtenção do medicamento, fornecido pelo plano de saúde. Neste sentido, a autorização para realizar o tratamento demorou cerca de um mês e a única exigência foi a apresentação de um relatório médico. Informou residir em Sabará, interior de Minas Gerais, que fez o tratamento em Belo Horizonte e que finalizou o tratamento imunoterápico há cerca de três meses. Durante o tratamento do câncer precisou ficar afastada do trabalho, porém já retornou às suas atividades. Também respondeu que tinha ciência de ser uma paciente de alto risco, reconhecia a diferença positiva proporcionada

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

pelo pembrolizumabe em seu tratamento, avaliava que atualmente apresenta boa qualidade de vida e compreendia a importância de sua participação na reunião da Conitec.

12 DISCUSSÃO DO COMITÊ NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 150ª Reunião Ordinária da Conitec (Comitê de Medicamentos), realizada em 09 de abril de 2026, foi discutida apreciada a demanda referente à incorporação do pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante, seguido de tratamento adjuvante em monoterapia após cirurgia, para pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio 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.

A discussão iniciou-se com o destaque ao potencial benefício clínico da tecnologia, configurando ganho terapêutico relevante, com destaque para maiores taxas de resposta patológica completa, aumento da sobrevida e redução do risco de recidiva. Quanto aos parâmetros do modelo econômico, foram apresentados esclarecimentos acerca dos custos pós-progredimento, das taxas de metástase, da projeção de market share e do 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 elaborada pelo NATS 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 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

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

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 limiares 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.

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 de pacientes com câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco. A decisão foi baseada em incertezas quanto à eficiência econômica da tecnologia e aos valores estimados de impacto orçamentário em uma possível incorporação, principalmente considerando o cenário de multi-indicação, bem como na expectativa de apresentação de uma nova proposta de preço para o pembrolizumabe.

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

14 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde SCTIE Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde DGITS Coordenação Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Câncer de Mama [Internet]. Ministério da Saúde; 2024 [citado 3 de outubro de 2025] p. 117. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/RRPCDTCncerdeMama_CP.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. 160 p.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico, PD-L1 positivo y CPS ≥ 10 [Internet]. Espanha: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2022 out [citado 5 de outubro de 2025] p. 13. (Informe de Posicionamiento Terapéutico). Report No.: PT 80-2022/V1/24102022. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT-80-2022-Keytruda-pembrolizumab.pdf>
4. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. 2025 [citado 3 de outubro de 2025]. Cancer Today. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Simão F. O custo do tratamento do câncer de mama por paciente no SUS [Internet]. Observatório de Oncologia. 2024 [citado 8 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/estudos/tratamento-em-oncologia/2024/o-custo-do-tratamento-do-cancer-de-mama-por-paciente-no-sus/>
6. Seroiska MA, Lenzi L, Wiens A. Custo da Doença em Pacientes com Carcinoma Mamário Tratados com Tamoxifeno. Rev Bras Cancerol. 5 de agosto de 2019;65(2):e-02372.
7. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz MDPE, Sant’Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saúde Pública [Internet]. 21 de junho de 2018 [citado 4 de outubro de 2025];34(6). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600502&lng=pt&tlng=pt
8. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation: Pembrolizumab (Keytruda). Can J Health Technol. setembro de 2022;2(9):21.
9. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 28 de novembro de 2024;391(21):1981–91.

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

10. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Mama: doença localizada adjuvância [Internet]. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); 2025 [citado 10 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Mama-adjuvante-v6-FINAL.pdf>
11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Mama: doença localizada neoadjuvância [Internet]. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); 2025 [citado 10 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Mama-neoadjuvante-v6-FINAL.pdf>
12. Schmid P, Cortes J, Puzstai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 27 de fevereiro de 2020;382(9):810–21.
13. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. fevereiro de 2024;35(2):159–82.
14. Coordenação geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS. DDT Carcinoma de Mama [Internet]. Brasília: Conitec; 2022 nov [citado 10 de outubro de 2025] p. 135. (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas). Report No.: 789. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/rr_cancer-de-mama_final_789.pdf
15. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, for the Neoadjuvant Chemotherapy ET. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de maio de 2022 [citado 10 de outubro de 2025]; Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00503>
16. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas Bulário - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101710209>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Keytruda>
19. Drugbank. Pembrolizumab [Internet]. 2025 [citado 3 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer [Internet]. London: NICE; 2022 dez [citado 4 de outubro de 2025] p. 20. (Technology appraisal guidance). Report No.: TA 851. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851>
21. Merck Sharp & Dohme (MSD). Pembrolizumabe para tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco. Merck Sharp & Dohme (MSD); 2025.
22. European Medicine Agency (EMA). Keytruda, INN-pembrolizumab [Internet]. European Medicine Agency (EMA); 2025 [citado 17 de setembro de 2025] p. 106. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170616137940/anx_137940_pt.pdf?utm_source=chatgpt.com

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

23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. 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>
24. 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.
25. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928.
26. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
27. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puzstai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 de fevereiro de 2022;386(6):556–67.
28. Dent R, Cortés J, Puzstai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1º de outubro de 2024;116(10):1654–63.
29. Cortes J, Haiderali A, Huang M, Pan W, Schmid P, Akers KG, et al. Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 23 de agosto de 2023;23(1):792.
30. Dent RA, Cortés J, Puzstai L, McArthur HL, Kuemmel S, Bergh J, et al. 135MO HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Results from KEYNOTE-522. *Ann Oncol*. setembro de 2022;33:S600–1.
31. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
32. Brasil. Diretrizes de Avaliação Econômica [Internet]. Ministério da Saúde; 2014 [citado 15 de janeiro de 2025]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
33. Merck Sharp & Dohme (MSD). Pembrolizumabe Cancer de Mama Triplo Negativo em Estágio Inicial de alto risco. 2025.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE. 2025 [citado 2 de março de 2025]. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
35. Wijenayake N, Ladino D, Patterson K, Rosim M, Rojas Rojas M, Davies A, et al. Evaluating the broad societal value of pembrolizumab in women’s cancer in Brazil. *J Med Econ*. 31 de dezembro de 2025;28(1):1651–68.
36. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2025 [citado 8 de janeiro de 2026]. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/banco-de-precos>
37. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2025 [citado 3 de março 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

38. Huang M, A Fasching P, Haiderali A, Xue W, Yang C, Pan W, et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. *Adv Ther.* março de 2023;40(3):1153–70.
39. Favre-Bulle A, Huang M, Haiderali A, Bhadhuri A. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Early-Stage, Triple-Negative Breast Cancer in Switzerland. *PharmacoEconomics - Open.* janeiro de 2024;8(1):91–101.
40. Agência de Notícias - IBGE [Internet]. 2023 [citado 11 de dezembro de 2025]. De 2010 a 2022, população brasileira cresce 6,5% e chega a 203,1 milhões | Agência de Notícias. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37237-de-2010-a-2022-populacao-brasileira-cresce-6-5-e-chega-a-203-1-milhoes>
41. Fernandes RRA, Zimmerman IR, Andrade KRC de. ID159 Monitoramento da Incorporação dos medicamentos para melanoma metastático e impacto orçamentário pós incorporação: EIXO 1: SUSTENTABILIDADE NOS SISTEMAS DE SAÚDE. *J Assist Farm E Farm* [Internet]. 2 de dezembro de 2024 [citado 11 de dezembro de 2025];9(s.1). Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/949>
42. Observa Onco [Internet]. [citado 11 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://observatorio.prismlat.com.br/home.html>
43. Gelatti ACZ, Cordeiro De Lima VC, Freitas H, Werutsky G, Gaiger AM, Klock C, et al. Real-World Prevalence of PD-L1 Expression Among Tumor Samples From Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* novembro de 2020;21(6):e511–5.
44. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan - pembrolizumab triple negative breast cancer [Internet]. 2025 [citado 5 de outubro de 2025]. Disponível em: https://ss.pmda.go.jp/en_all/search.x?q=pembrolizumab+triple+negative+breast+cancer&x=17&y=3&ie=utf8&page=1&pagemax=10&imgsize=1&pdf=ok&zoom=1&page=1&suggest=1&counsel=1&ref=www.pmda.go.jp&pid=PBU6Oe2EU2uLszwp_DNoRg..&qid=lhdLEali3R-ipk704pggkM1urpxWQ7z5
45. New Zeland Government P | TPW | N. Pharmac | Te Pātaka Whaioranga | NZ Government. 2024 [citado 5 de outubro de 2025]. Decision to widen access to immunotherapy for six types of cancer, and treatments to prevent fungal infection. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-to-widen-access-to-immunotherapy-for-six-types-of-cancer-and-treatments-to-prevent-fungal-infection>
46. Department of Health and Aged Care, Government of Australia. PBS. 2023 [citado 5 de outubro de 2025]. Expanded medicines for breast cancer and leukaemia on the PBS. Disponível em: <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-mark-butler-mp/media/expanded-medicines-for-breast-cancer-and-leukaemia-on-the-pbs>
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2025 [citado 2 de janeiro de 2026]. Ensaios clínicos autorizados. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
48. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information. ClinicalTrials.gov. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. ClinicalTrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
49. Clarivate Analytics, Cortellis. Cortellis. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. Cortellis. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>

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

50. United States government F and DA (FDA). Drug Approvals and Databases. FDA; 2025 [citado 2 de janeiro de 2026]. Drug Approvals and Databases. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
51. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. NICE; 2025 [citado 2 de janeiro de 2026]. NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
53. Canada's Drug Agency (CDA). Canada's Drug Agency. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. Canada's Drug Agency | CDA-AMC. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
54. Mittendorf EA, Assaf ZJ, Harbeck N, Zhang H, Saji S, Jung KH, et al. Peri-operative atezolizumab in early-stage triple-negative breast cancer: final results and ctDNA analyses from the randomized phase 3 IMpassion031 trial. Nat Med. julho de 2025;31(7):2397–404.
55. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. 10 de outubro de 2020;396(10257):1090–100.
56. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. Ann Oncol. maio de 2022;33(5):534–43.
57. 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.
58. 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.
59. 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
60. European Patent Office (EPO). European Patent Office. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Espacenet - Advanced search. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP
61. World Intellectual Property Organization (WIPO). PATENTSCOPE. 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>
62. Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Consulta Base de Dados do INPI. 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>
63. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, US government. FDA. 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>

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

64. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.279 [Internet]. Lei nº 9.279 maio 14, 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
65. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.196 [Internet]. Lei nº 10.196 fev 14, 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>#1 "Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Triple Negative Breast Neoplasms" OR "ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple-Negative Breast Cancer*" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm*" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR TNBC OR "triple negative breast carcinoma*" OR "triple receptor negative breast cancer*" OR "triple-negative BC" OR "triple-negative metastatic breast 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>	273 (08/10/25)

	#4 #1 AND #2 AND #3	
EMBASE		
	<p>#1 'triple negative breast cancer'/exp OR 'metastatic triple-negative breast cancer' OR 'TNBC' OR 'triple negative breast cancers' OR 'triple negative breast carcinoma' OR 'triple negative breast carcinomas' OR 'triple negative breast neoplasm' OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple receptor negative breast cancer' OR 'triple receptor negative breast cancers' OR 'triple-negative BC' OR 'triple-negative metastatic breast cancer' OR 'triple-negative subset of breast cancer' OR 'triple negative breast cancer'</p> <p>#2 'pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane' OR 'pembrolizumab'</p> <p>#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 OR '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 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</p>	317 (08/10/25)

		<p>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 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</p>	
--	--	---	--

		<p>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 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 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</p>	
--	--	---	--

		<p>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>#1 MH:"Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasms" OR "ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple-Negative Breast Cancer" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm" OR "metastatic triple-negative breast cancer" OR TNBC OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple-negative BC" OR "triple-negative metastatic breast 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>	0 (08/10/25)
Cochrane Library			
		<p>#1 MeSH descriptor: [Triple Negative Breast Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 ("Triple Negative Breast Neoplasms" OR "ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer" OR "ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer" OR "Triple Negative Breast Cancer" OR "Triple-Negative Breast Cancer" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm" OR "Triple-Negative Breast Neoplasm" OR "metastatic triple-negative breast</p>	1 (08/10/25)

		<p>cancer" OR TNBC OR "triple negative breast carcinoma" OR "triple receptor negative breast cancer" OR "triple-negative BC" OR "triple-negative metastatic breast 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,kw</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 Filter Cochrane Review</p>	
GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)			
-	-	("Triple Negative Breast Neoplasms" OR TNBC) AND (pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab)	100 (08/10/25)

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

Relatório preliminar

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) (57). 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 21 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.

Relatório preliminar

Tabela 21 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 (58). 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 22 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 22 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 23).

Relatório preliminar

Tabela 23 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; CMTN - 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 24 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 pela 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 25)

Relatório preliminar

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	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; CMTN - 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 26)

Tabela 26 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; CMTN - 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 27).

Relatório preliminar

Tabela 27 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 28 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 analisado 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, existem 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

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 intervalo 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 (59).

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 SIGTAB. 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.

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 extraindo 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 ≥ 1) e câncer de esôfago metastático (PD-L1 com PPC ≥ 10). O quadro abaixo revela essas as especificidades dessas populações e os ensaios clínicos usados para extração dos dados de eficácia.

Quadro 15 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) ≥ 1	KEYNOTE - 826
Câncer de Esôfago Metastático - PD-L1 (PPC ≥ 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%.

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 16 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 29 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 16). 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

Quadro 17 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 18. 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 ESTIMULO 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 19 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

Curvas

Os estudos apresentados no Quadro 15 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.

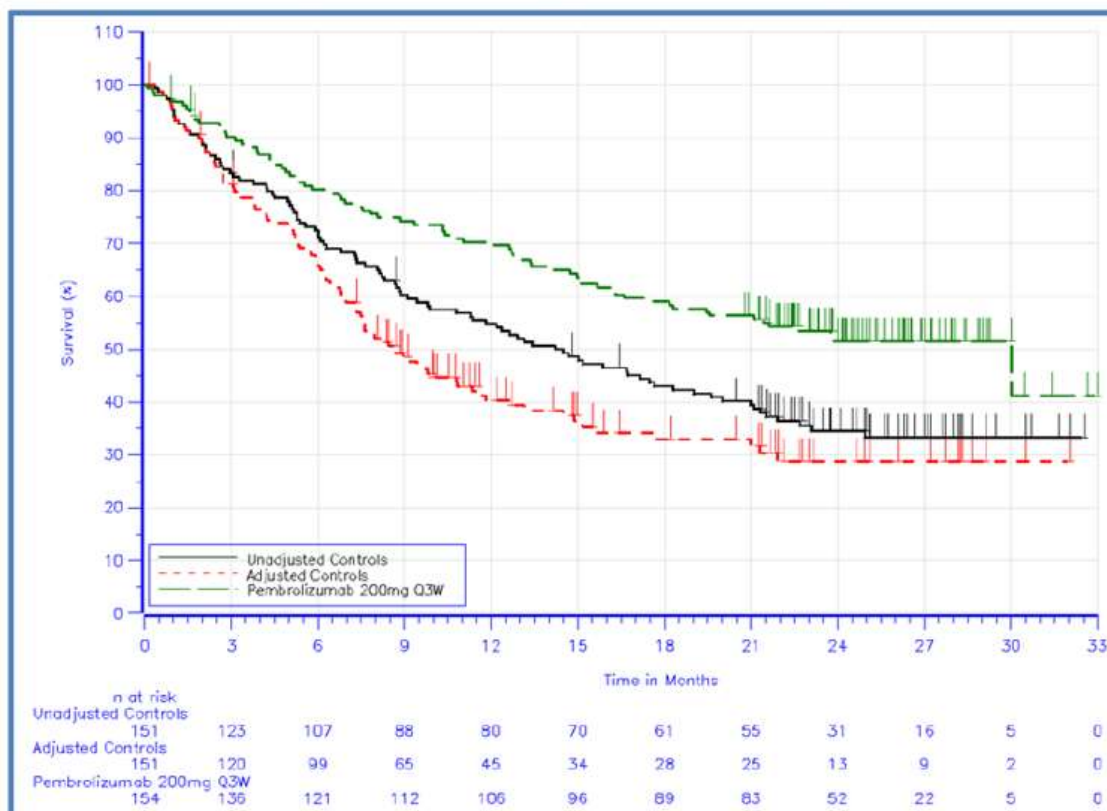


Gráfico 5 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC

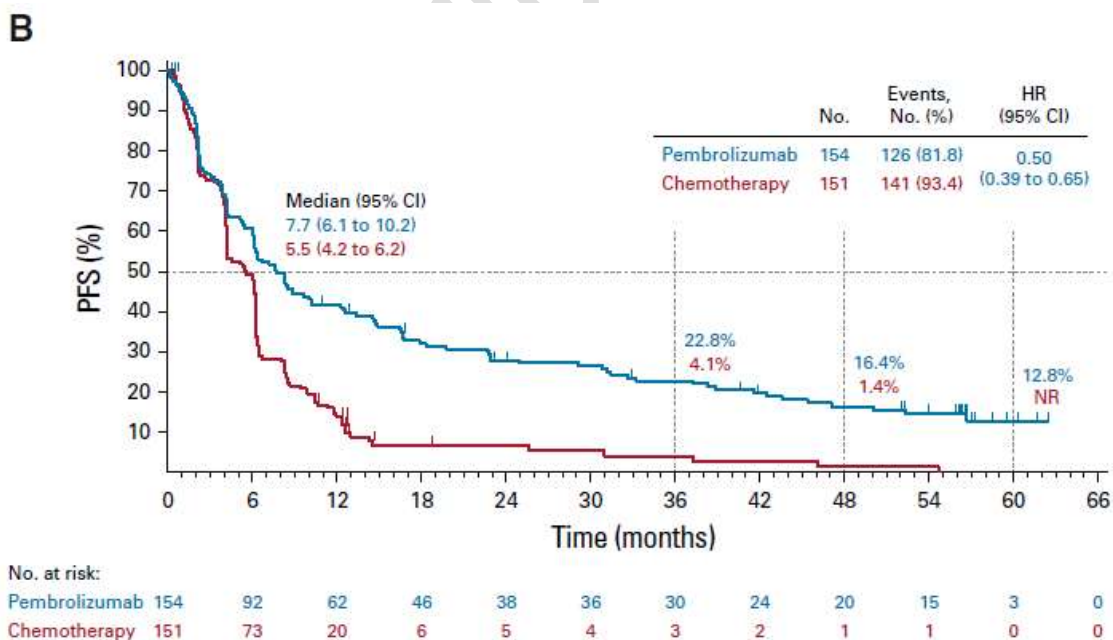


Gráfico 6. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.

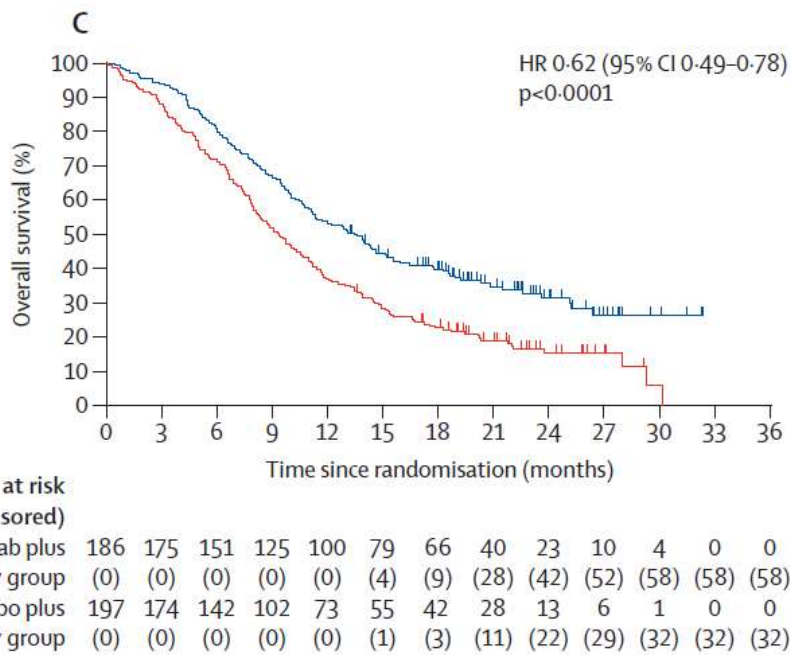


Gráfico 7 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.

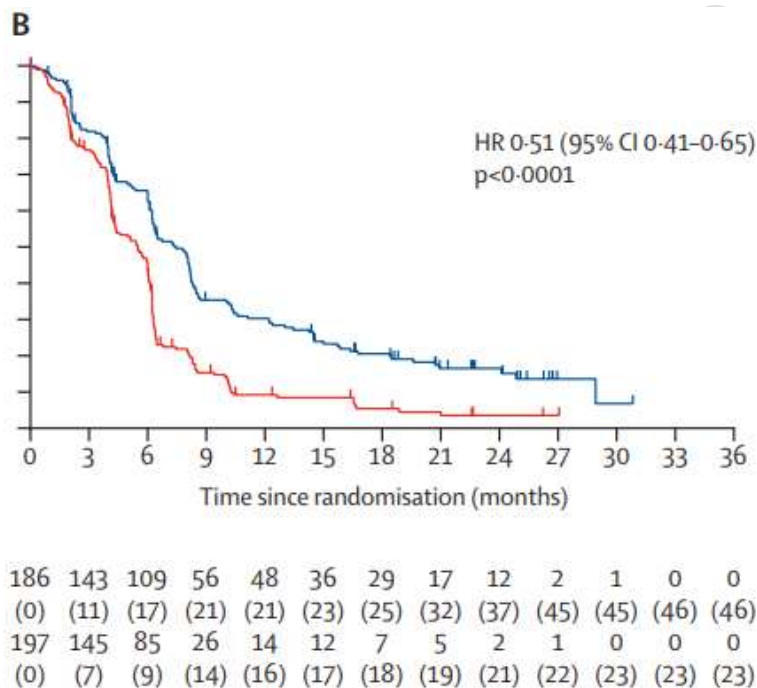
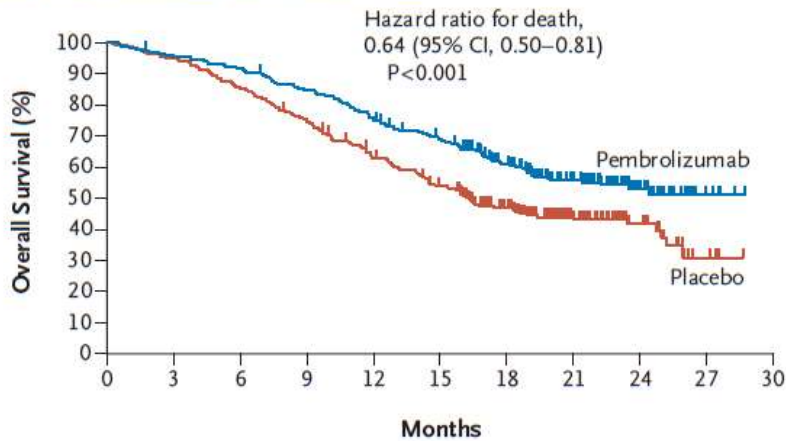


Gráfico 8 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.

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

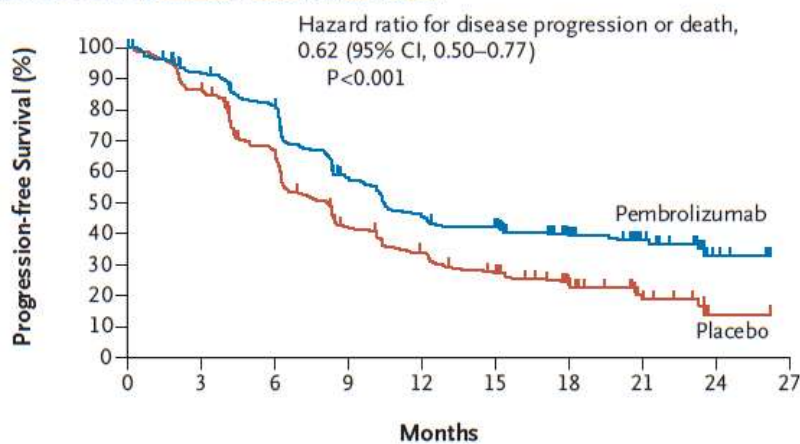


No. at Risk

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.

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.

Quadro 20 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

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.

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 30. 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 31 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:

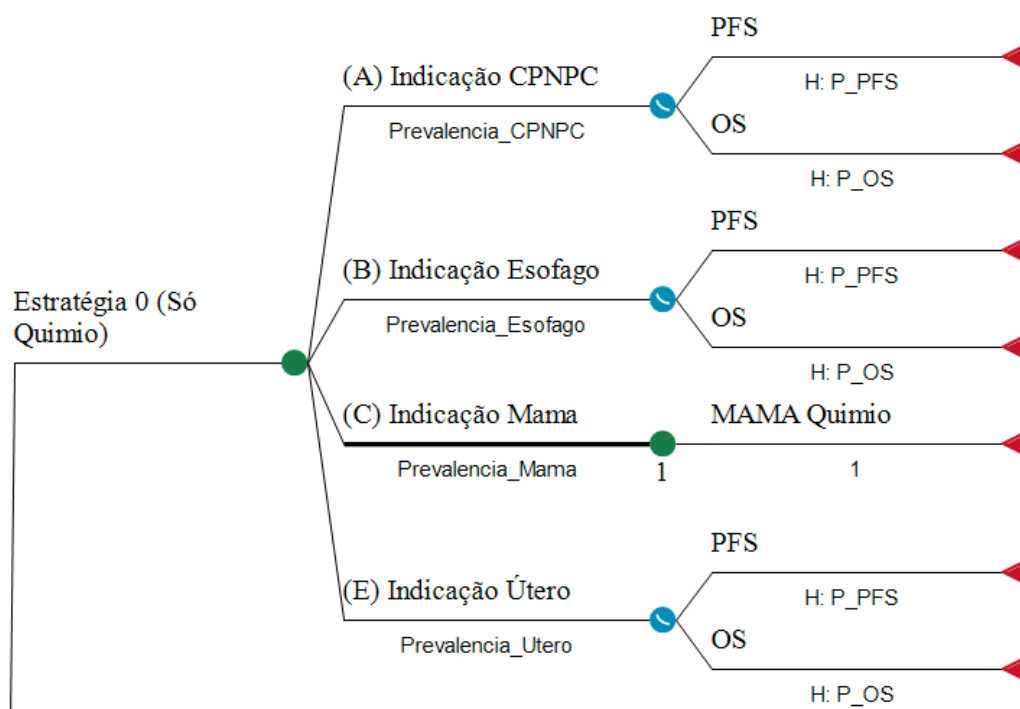


Figura 12 Esquema da árvore de uma alternativa da árvore de decisão.

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.

Quadro 21 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.

Quadro 22 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 23. Variáveis da análise de sensibilidade determinística.

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.

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 32 Resultados de custo e efetividade das alternativas não dominadas.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo (R\$) incremental	Anos de vida	Anos de vida 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.

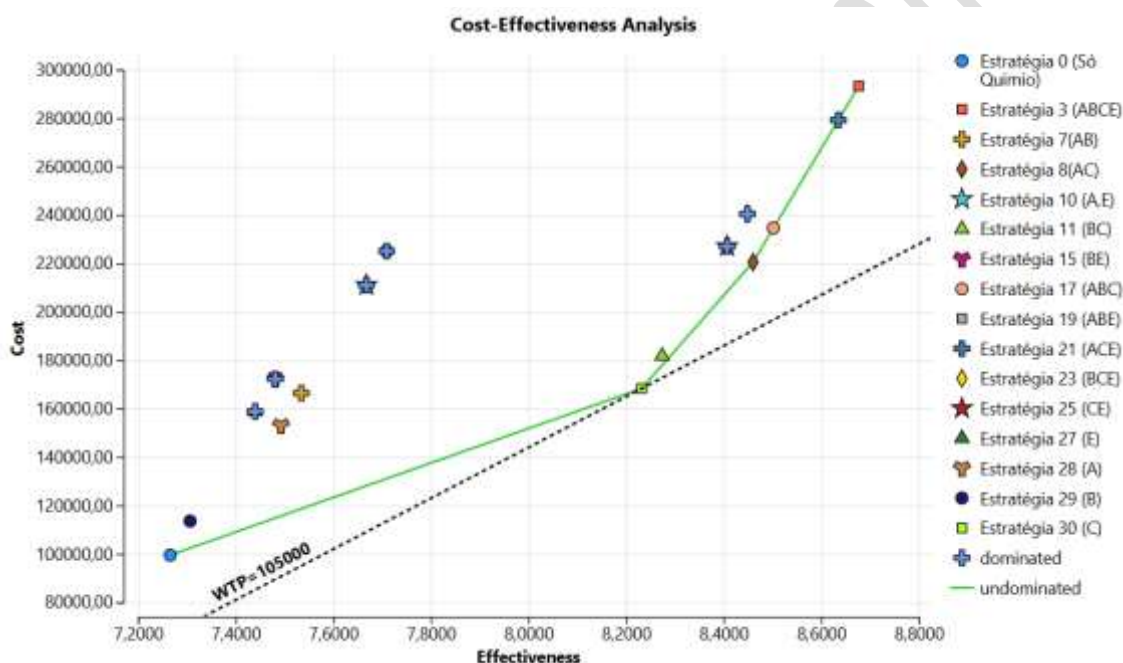


Gráfico 11 Custo-efetividade com todas as alternativas comparadas.

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.

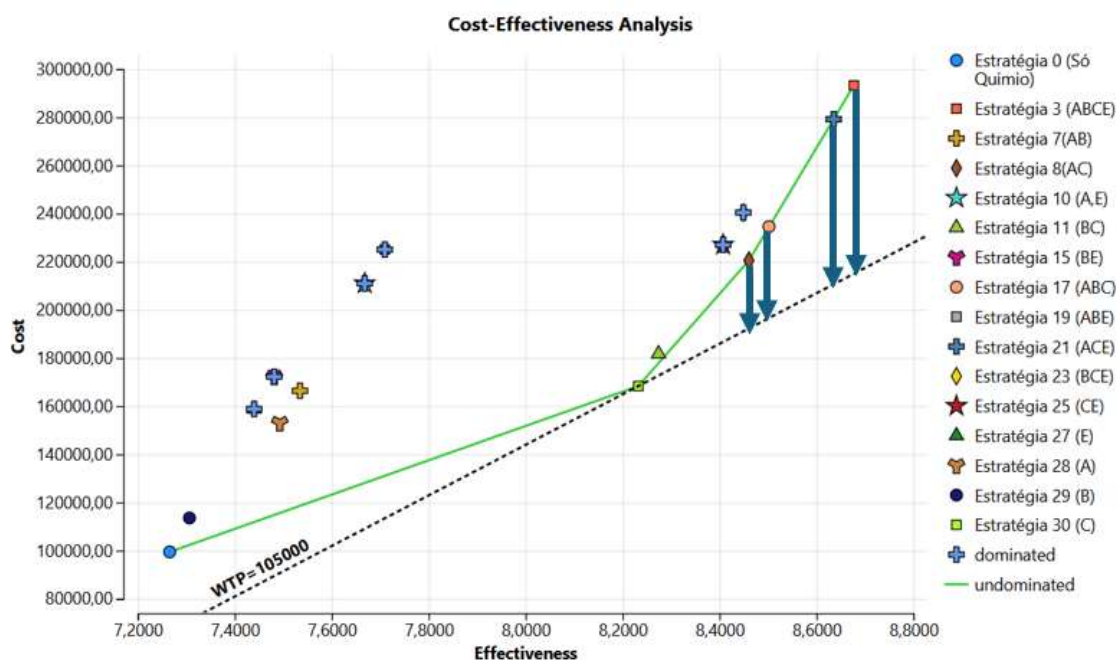


Gráfico 12 Custo-efetividade variação na fronteira de eficiência.

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 cólo 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:

Tabela 33 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 as 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.

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.

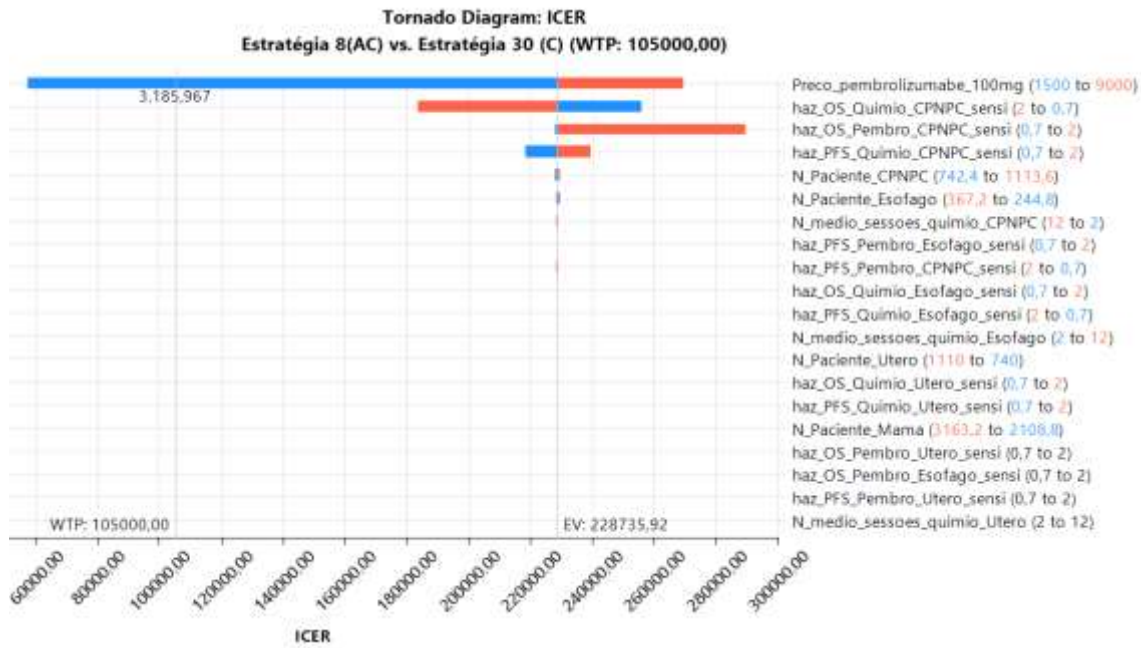


Gráfico 13 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.

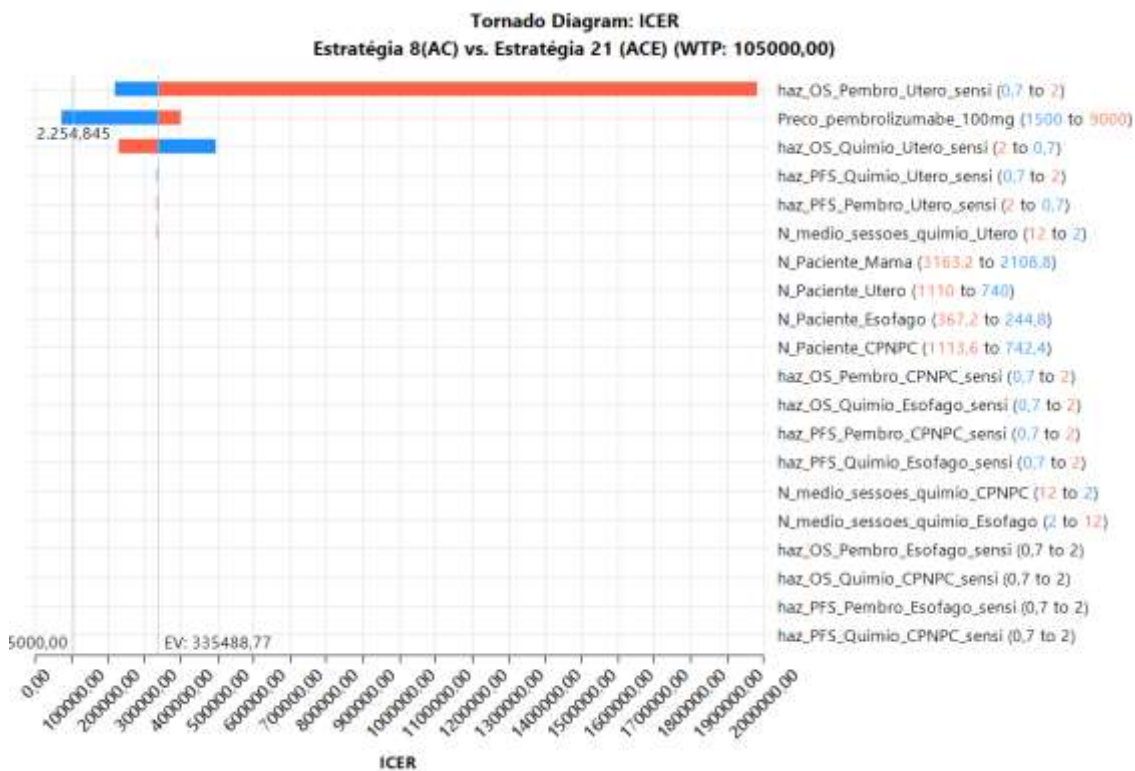


Gráfico 14 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.

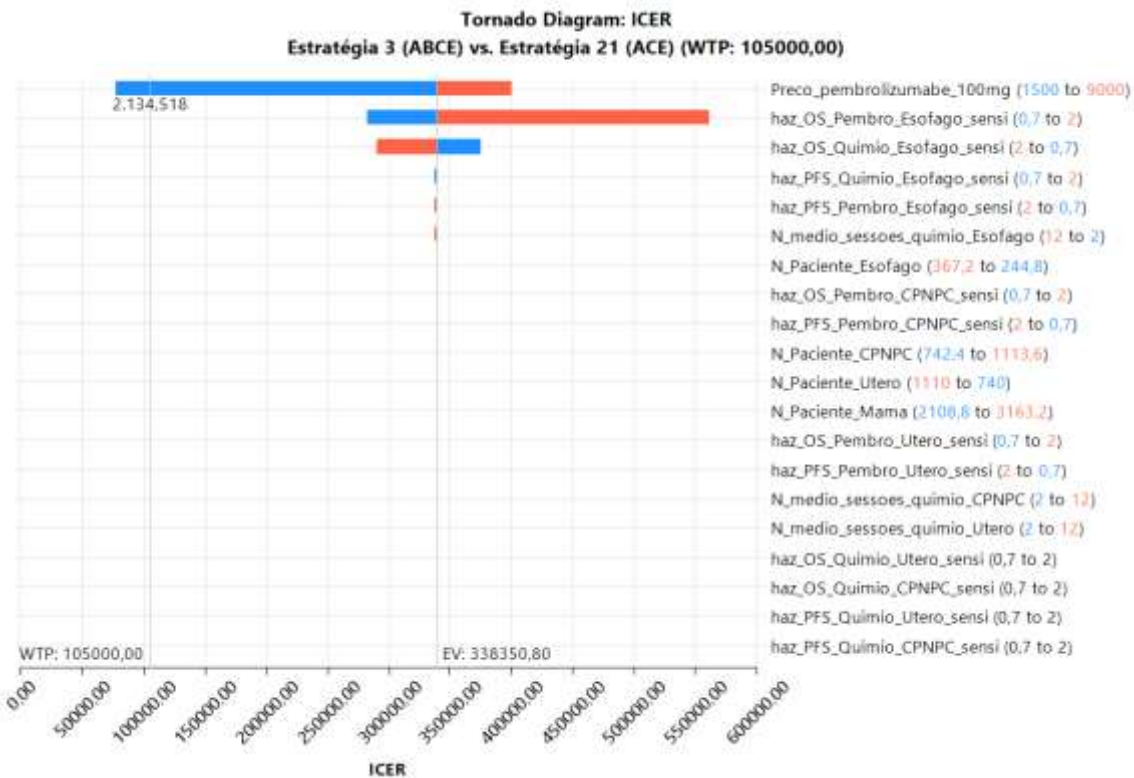


Gráfico 15 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.

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 incrementais 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.

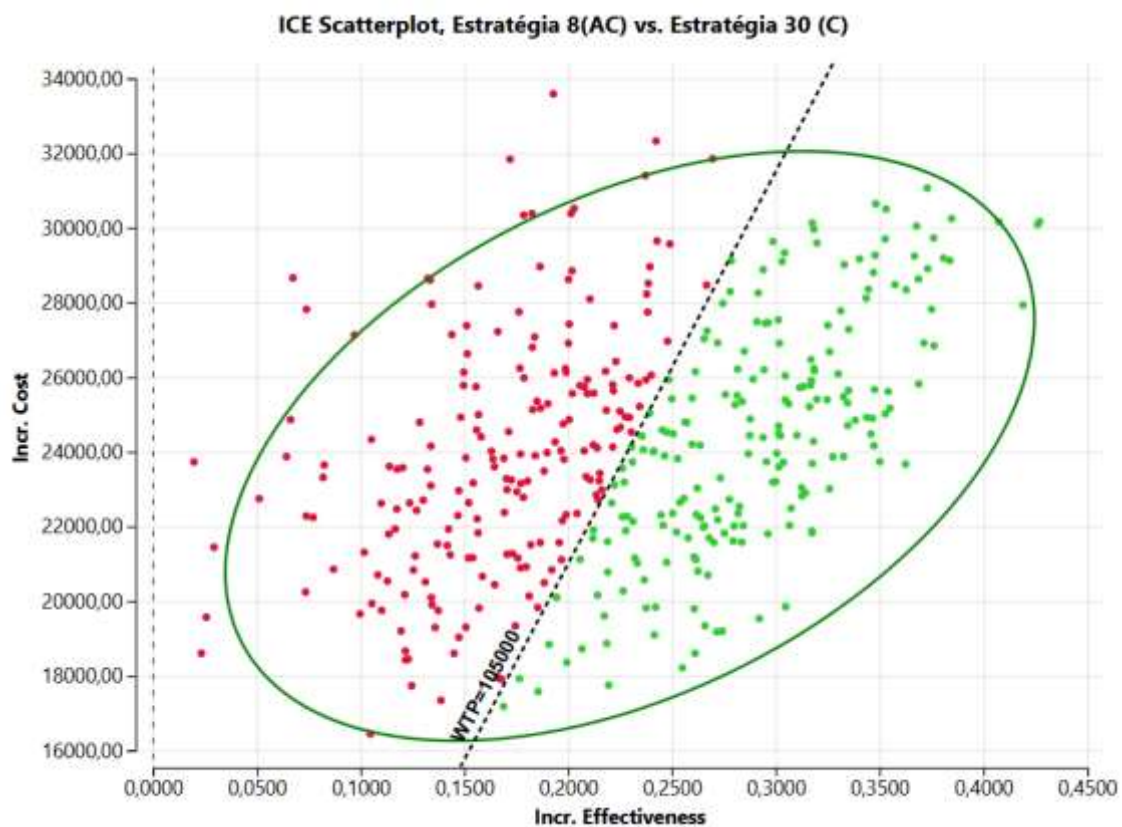


Gráfico 16 Gráfico de dispersão da análise probalística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D.

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.

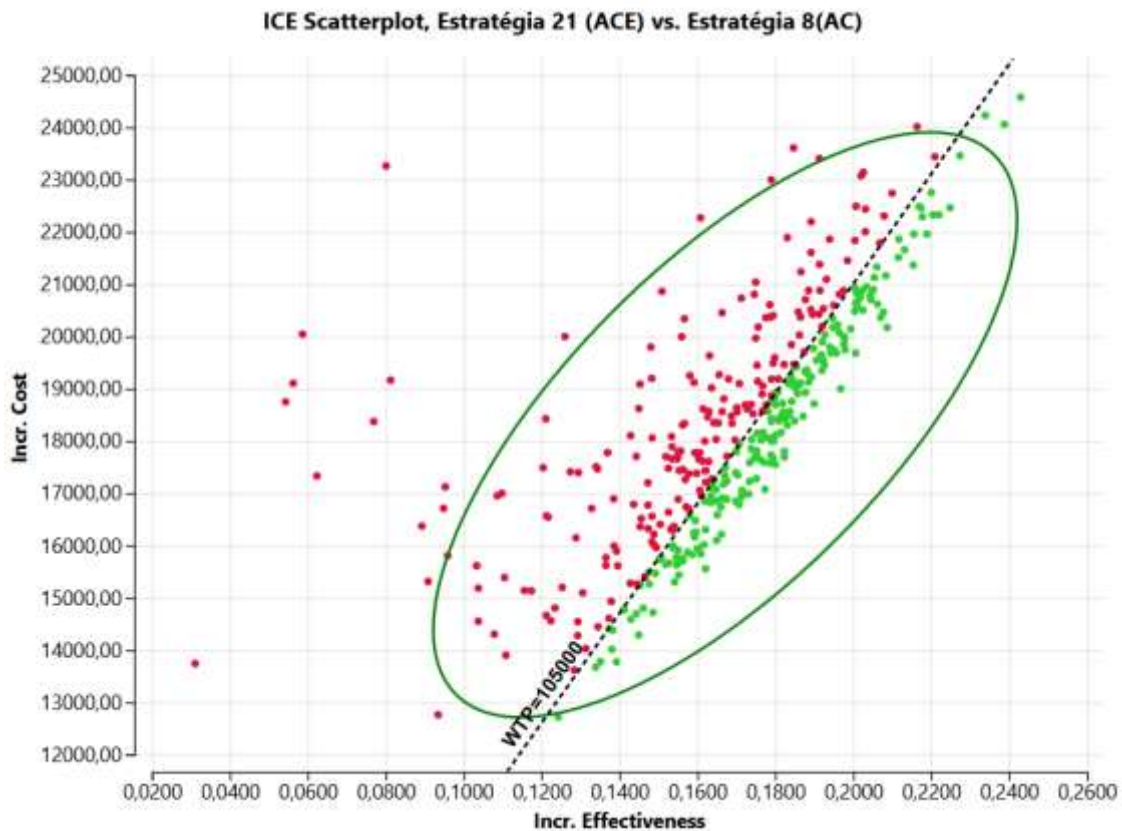


Gráfico 17 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CD vs. estratégia D.

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.

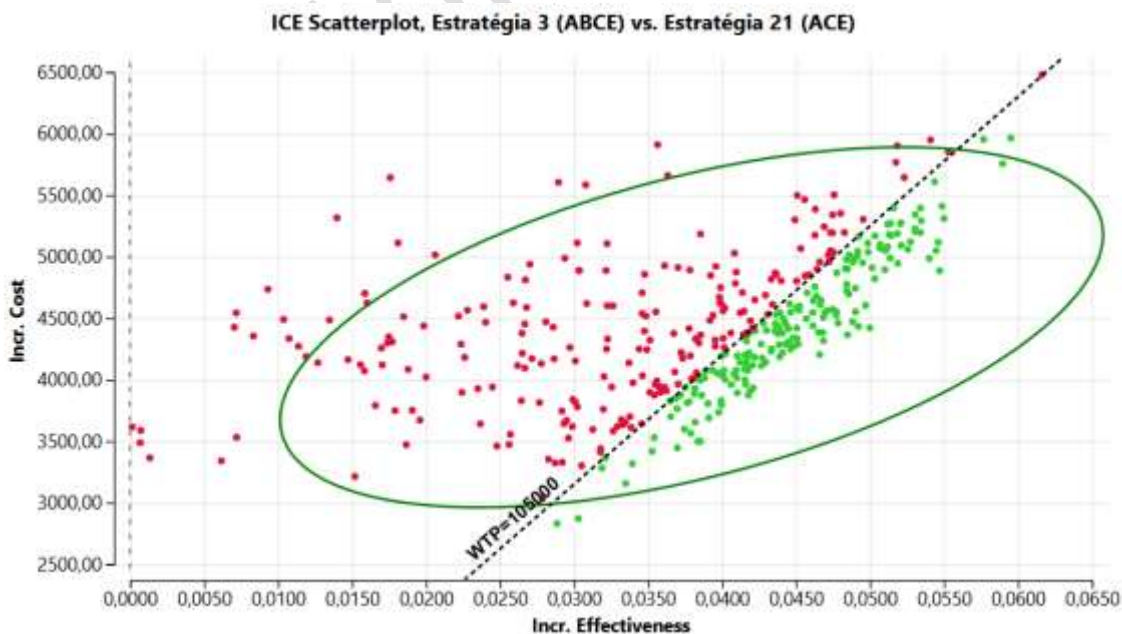


Gráfico 18 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CDE vs. estratégia CD.

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.

Relatório preliminar

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.
18. Kahn AM, Golestani R, Harigopal M, Puzstai 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 decisões em saúde [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

Anexo 4 PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (49), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO) (60), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) (61), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)(62) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA) (63), 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:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["pembrolizumab"] or ["\"Keytruda\""].
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) 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 a seguir (Quadro 16).

Quadro 24. 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	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028	Formulação ^(g) ; Produto (Macromolécula) ^(f)	

	fragmentos 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 ^(g) ; 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) / Solventum 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	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(f)	

	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				
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)	
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 ^(g) ; 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 Université (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 ^(g)	

Fonte: Cortellis Inteligente (49) e INPI (62). 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.

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 (64). 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 patenteado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei (64).

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 (65).

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) (64).



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136