



Brasília, DF | Abril de 2026

## Relatório de Recomendação

---

Medicamento

**Pembrolizumabe no tratamento de primeira linha de  
câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV  
com alta expressão de PD-L1**

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](mailto: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

Marcus Paulo da Silva Rodrigues - NATS-IMS/UERJ

Tácio Lima - NATS-ISC/UFF

Tayná Felicíssimo 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 - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

### **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**

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

Melina Sampaio de Ramos Barros - 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

## 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 da Secretária 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 e 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.

Relatório preliminar

## TABELAS

TABELA 1. PARÂMETROS DEMOGRÁFICOS E MEDIDAS DE UTILIDADE POR TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA .....	44
TABELA 2. PRINCIPAIS COMPONENTES DE CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO .....	45
TABELA 3. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE COM AJUSTE DOS CUSTOS SIGTAP .....	46
TABELA 4. RESULTADO DA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE SEM AJUSTE DOS CUSTOS SIGTAP .....	46
TABELA 5. ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL ENTRE 2026 E 2030 CONFORME MODELO DO DEMANDANTE.....	51
TABELA 6. ESTIMATIVA DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA DIFUSÃO PROGRESSIVA DE 10% COM AJUSTE DE 2,8.....	51
TABELA 7. CENÁRIOS ALTERNATIVOS COM MODIFICAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA EXPRESSÃO PD-L1 $\geq 50\%$ .....	54
TABELA 8. CUSTO DE AQUISIÇÃO DO PEMBROLIZUMABE.....	56
TABELA 9 RCEI PONDERADA PARA O FATOR DE CORREÇÃO 2,8.....	80
TABELA 10 RCEI PONDERADA SEM O FATOR DE CORREÇÃO 2,8.....	80
TABELA 11 RCEI PONDERADA PARA O FATOR DE CORREÇÃO 2,8 ADOÇÃO LENTA.....	81
TABELA 12 RCEI PONDERADA SEM O FATOR DE CORREÇÃO 2,8, ADOÇÃO LENTA.....	81
TABELA 13 AJUSTE DE PREÇO PARA A RCEI PONDERADO COM O FATOR DE CORREÇÃO.....	82
TABELA 14 AJUSTE DE PREÇO PARA A RCEI PONDERADO COM O FATOR DE CORREÇÃO.....	82
TABELA 15 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO PARA ADOÇÃO RÁPIDA.....	83
TABELA 16 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ACUMULADO PARA ADOÇÃO RÁPIDA.....	83
TABELA 22 PORCENTAGEM DOS PACIENTES QUE INTERNAM NAS 5 INDICAÇÕES.....	87
TABELA 18. IDADE MÉDIA INICIAL DOS PACIENTES NOS ESTUDOS.....	93
TABELA 19 HORIZONTE TEMPORAL DAS CURVAS EXTRAPOLADAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS .....	93
TABELA 20 RESULTADOS DE CUSTO E EFETIVIDADE DAS ALTERNATIVAS NÃO DOMINADAS.....	97
TABELA 21 PREÇOS DAS AMPOLAS PARA O TRATAMENTO SER CUSTO-EFETIVO NAS DIFERENTES ESTRATÉGIAS ESTUDADAS.....	99

## Erro! Indicador não definido. QUADROS

QUADRO 1. EXAMES DE IMAGEM RECOMENDADOS NO DIAGNÓSTICO E IDENTIFICAÇÃO DO ESTADIAMENTO DO CPCNP .....	7
QUADRO 2. ESTADIAMENTO TNM (8ª EDIÇÃO AJCC/UICC) PARA CÂNCER DE PULMÃO .....	8
QUADRO 3. COMPARATIVO DAS RECOMENDAÇÕES DE TESTAGEM MOLECULAR PARA O CPCNP .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
QUADRO 4. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....	11
QUADRO 5. PREÇO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	14
QUADRO 6. PERGUNTA PICOS FEITA PELO DEMANDANTE .....	16
QUADRO 7. PERGUNTA PICOS REVISADA .....	16
QUADRO 8. ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E RAZÕES PARA EXCLUSÃO .....	21
QUADRO 9. ESTUDOS ADICIONAIS INCLUÍDOS NA REVISÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	21
QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS ANALISADOS PELO DEMANDANTE E INCLUÍDOS NESTE PARECER.....	23
QUADRO 11. ESTUDOS INCLUÍDOS APÓS O REFINAMENTO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA E PESQUISA NAS BASES DE DADOS.....	24
QUADRO 12. RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS E REPORTADOS PELOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	32
QUADRO 13. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS POR MEIO DA FERRAMENTA GRADE .....	37

QUADRO 14. CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.....	40
QUADRO 15. SÍNTESE DA INCORPORAÇÃO DO PEMBROLIZUMABE .....	59
QUADRO 16. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA TRATAMENTO EM MONOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA .....	60
QUADRO 17 INDICAÇÕES DO PEMBROLIZUMABE E SUAS ESPECIALIDADES .....	86
QUADRO 18 RECURSOS UTILIZADOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO .....	87
QUADRO 19 VALORES E PROCEDIMENTOS DAS QUIMIOTERAPIAS REALIZADAS NAS 5 INDICAÇÕES .....	87
QUADRO 20. CUSTEIO DOS RECURSOS UTILIZADOS NOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO .....	88
QUADRO 21 PREÇO DA AMPOLA DE 100MG DO PEMBROLIZUMABE EXTRAÍDO DO BPS. ....	88
QUADRO 22 PARÂMETROS DAS DISTRIBUIÇÕES DAS CURVAS DE EFETIVIDADES. ....	92
QUADRO 23 ALTERNATIVAS COMPARADAS NO MODELO .....	95
QUADRO 24 PREVALÊNCIAS UTILIZADAS NAS ANÁLISES DO DEMANDANTE E INSERIDAS NO PRESENTE ESTUDO. ....	95
QUADRO 25. VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA. ....	96
QUADRO 26. PATENTES VIGENTES PARA A TECNOLOGIA PEMBROLIZUMABE DEPOSITADAS NO INPI.....	107

## FIGURAS

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELO DEMANDANTE .....	18
FIGURA 2. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS .....	19
FIGURA 3. META-ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS.....	27
FIGURA 4. META-ANÁLISE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS.....	28
FIGURA 5. META-ANÁLISE SOBREVIDA LIVRE DE SEGUNDA PROGRESSÃO CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS.....	29
FIGURA 6. META-ANÁLISE TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA CONDUZIDA PELOS PARECERISTAS .....	30
FIGURA 7. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VÍÉS PELOS PARECERISTAS UTILIZANDO A FERRAMENTA ROB-2 .....	36
FIGURA 8. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE SOBREVIDA PARTICIONADO PROPOSTO PELO DEMANDANTE .....	42
FIGURA 9. CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL .....	43
FIGURA 10. CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO .....	44
FIGURA 11 ESQUEMA DA ÁRVORE DE UMA ALTERNATIVA DA ÁRVORE DE DECISÃO.....	94

## GRÁFICOS

GRÁFICO 1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	47
GRÁFICO 2. DIAGRAMA DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA DO CUSTO INCREMENTAL .....	48
GRÁFICO 3 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CPNPC.....	89
GRÁFICO 4. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CPNPC.....	89
GRÁFICO 5 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO.....	90
GRÁFICO 6 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO.....	90
GRÁFICO 7 SOBREVIDA GLOBAL DOS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	91

GRÁFICO 8 SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE PROGRESSÃO DOS PACIENTES COM CÂNCER DE COLO DE ÚTERO.....	91
GRÁFICO 9 CUSTO-EFETIVIDADE COM TODAS AS ALTERNATIVAS COMPARADAS. ....	97
GRÁFICO 10 CUSTO-EFETIVIDADE VARIAÇÃO NA FRONTEIRA DE EFICIÊNCIA. ....	98
GRÁFICO 11 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA SÓ MAMA E MAMA + PULMÃO. ....	100
GRÁFICO 12 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA AC E ESTRATÉGIA ACE. ....	100
GRÁFICO 13 GRÁFICO DE TORNADO ENTRE A ESTRATÉGIA ACBE E ESTRATÉGIA ACE. ....	101
GRÁFICO 14 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA SÓ QUIMIOTERAPIA VS. ESTRATÉGIA D. ....	102
GRÁFICO 15 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA CD VS. ESTRATÉGIA D. ....	103
GRÁFICO 16 GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE PROBABILÍSTICA ENTRE A ESTRATÉGIA CDE VS. ESTRATÉGIA CD. ....	103

Relatório preliminar

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>CONFLITOS DE INTERESSE .....</b>	<b>1</b>
<b>3</b>	<b>RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	5
4.2	DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA .....	6
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	9
4.4	HISTÓRICO DE AVALIAÇÃO PELA CONITEC .....	9
<b>5</b>	<b>FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	10
5.2	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	14
<b>6</b>	<b>EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>14</b>
6.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	15
6.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	21
6.3	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	26
6.3.1	<i>Efeitos desejáveis da tecnologia.....</i>	<i>26</i>
6.3.1.1	Sobrevida global.....	26
6.3.1.2	Sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de segunda progressão.....	27
6.3.1.3	Taxa de resposta objetiva.....	29
6.3.1.4	Duração da resposta .....	30
6.3.1.5	Qualidade de vida .....	31
6.3.2	<i>Efeitos indesejáveis da tecnologia .....</i>	<i>31</i>
6.3.2.1	Eventos adversos.....	31
6.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB-2) .....	33
6.4.1	<i>Certeza geral das evidências (GRADE).....</i>	<i>36</i>
<b>7</b>	<b>EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>	<b>40</b>
7.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	40
7.1.1	<i>População .....</i>	<i>41</i>
7.1.2	<i>Perspectiva .....</i>	<i>41</i>
7.1.3	<i>Horizonte temporal.....</i>	<i>41</i>
7.1.4	<i>Posologia utilizada no modelo.....</i>	<i>42</i>
7.1.5	<i>Metodologia e Pressupostos.....</i>	<i>42</i>
7.1.6	<i>Custos.....</i>	<i>45</i>
7.1.7	<i>Resultados do cenário base.....</i>	<i>45</i>
7.1.8	<i>Resultados do cenário alternativo (sem ajuste de 2,8) .....</i>	<i>46</i>

7.1.9	<i>Análise de sensibilidade</i> .....	47
7.1.9.1	<i>Análise de sensibilidade determinística</i> .....	47
7.1.9.2	<i>Análise de sensibilidade probabilística</i> .....	48
7.1.10	<i>Limitações do modelo de custo efetividade</i> .....	49
7.2	<b>ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b> .....	50
7.2.1	<i>Limitações da análise de impacto orçamentário</i> .....	55
7.2.2	<i>Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha</i> .....	56
7.3	<b>ANÁLISE PONDERADA MULTI-INDICAÇÃO</b> .....	56
7.3.1	<i>Modelo Demandante</i> .....	56
7.3.2	<i>Modelo NATS</i> .....	57
8	<b>RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS</b> .....	58
9	<b>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO</b> .....	59
10	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	62
11	<b>PERSPECTIVA DO PACIENTE</b> .....	63
12	<b>DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL</b> .....	64
13	<b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC</b> .....	66
14	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	67
	<b>ANEXO 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELOS PARECERISTAS</b> .....	73
	<b>ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO DEMANDANTE</b> .....	79
	<b>ANEXO 3 – AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO NATS</b> .....	86
	<b>ANEXO 4 –PATENTES VIGENTES</b> .....	107

## 1 APRESENTAÇÃO

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1.

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

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** pembrolizumabe

**Indicação:** tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1.

**Demandante:** Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

**Introdução:** O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) representa a maioria dos casos de câncer de pulmão, com elevada carga de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Caracteriza-se por diagnóstico frequente em estágios avançados, quando a cirurgia curativa não é possível e o prognóstico é limitado. A doença apresenta forte associação com o tabagismo, mas também envolve fatores ocupacionais, ambientais e genéticos. Estima-se que, no país, ocorram aproximadamente 33 mil novos casos anuais no triênio 2023–2025, mantendo-se entre as principais causas de morte por câncer. O manejo do CPCNP exige diagnóstico histopatológico e estadiamento preciso, incluindo caracterização molecular e avaliação da expressão de PD-L1, fundamentais para orientar o tratamento sistêmico. Embora diretrizes nacionais ainda priorizem esquemas de quimioterapia à base de platina, recomendações internacionais indicam a incorporação progressiva de terapias-alvo e imunoterapias, como o pembrolizumabe, para subgrupos definidos de pacientes. Nesse contexto, a análise desta tecnologia busca avaliar evidências clínicas, epidemiológicas e econômicas que subsidiem a decisão sobre sua utilização no Sistema Único de Saúde (SUS).

**Pergunta:** Pembrolizumabe em monoterapia é seguro e eficaz como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP em estágio IV com PPT  $\geq$  50% que não possuam mutação de EGFR sensibilizante ou translocação ALK em comparação com quimioterapia à base de platina?

**Evidências clínicas:** Foram incluídas seis publicações de ensaios clínicos randomizados (Reck et al., 2016; 2019; 2021 (1–3); Brahmer et al., 2017 (4); Mok et al., 2019 (5); e de Castro et al., (2023) (6) derivadas de dois ensaios clínicos (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042) que comparam pembrolizumabe à quimioterapia à base de platina em primeira linha. A meta-análise para sobrevida global (SG) indicou redução de 34% no risco de morte com o uso de pembrolizumabe (HR = 0,66; IC95% 0,57–0,76;  $I^2 = 0\%$ ), com alta certeza da evidência. Para sobrevida livre de progressão (SLP), observou-se benefício numérico, sem significância estatística (HR = 0,66; IC95% 0,02–20,70), porém com alta heterogeneidade ( $I^2 = 91,5\%$ ) e intervalos amplos, resultando em certeza de evidência muito baixa. A taxa de resposta objetiva (TRO) foi superior com pembrolizumabe (RR = 1,30; IC95% 1,09–1,55), com alta certeza da evidência, e a duração da resposta (DRE) foi consistentemente mais prolongada em todos os estudos (até 70,0 meses vs 2,1 meses), embora os ICs muito amplos tenham reduzido a precisão (baixa certeza). Em relação à qualidade de vida, observou-se melhora nos escores de QV global e de sintomas pulmonares, com certeza baixa. O perfil de segurança mostrou menor incidência de eventos adversos gerais com pembrolizumabe (73–77% vs 90%) e taxas semelhantes de eventos adversos graves, ambos com certeza baixa a moderada.

**Avaliação econômica:** Os resultados do modelo de Markov, desenvolvido para estimar os custos e as efetividades das alternativas terapêuticas de primeira linha em pacientes adultos ( $\geq$  18 anos) com carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estágio IV, virgens de tratamento sistêmico, portadores de tumores com expressão de PD-L1 com proporção de células tumorais (PPT)  $\geq$  50% e sem mutações sensibilizantes do EGFR ou translocações do ALK, indicam que o pembrolizumabe não se mostrou custo-efetivo, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), quando comparado às quimioterapias à base de platina. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 233.429,22/QALY ultrapassa o limiar estabelecido de R\$ 120.000/QALY. A análise de sensibilidade confirmou os resultados do cenário principal, e a análise de sensibilidade probabilística revelou que em aproximadamente 79% das iterações os RCEIs se mantiveram na faixa entre R\$200.000/QALY e R\$300.000/QALY, reduzindo a probabilidade de os resultados situarem-se abaixo do limiar de R\$ 120.000/QALY. A análise agregada proposta pelo demandante em todos os cenários avaliados a RCEI ficou acima do limiar de 120.000,00 R\$/QALY. Para que se atingisse o limiar, o preço do pembrolizumabe deveria ser reduzido entre 18% e 24% em relação ao preço de lista de R\$ 7.560,00 por frasco. A análise de custo-efetividade utilizando uma metodologia multi-indicação proposta pelo NATS, teve como resultado 4 alternativas não dominadas, onde apenas o câncer de mama mostrou-se a opção abaixo do limiar de custo-efetividade (105.000/anos de vida salvos) no preço proposto pelo demandante. Foram explorados preços em que a tecnologia poderia ser custo efetiva para o restante das

alternativas somadas e encontrou-se valores na faixa entre R\$2.134,51 a R\$3.192 para a ampola de 100mg de Pembrolizumabe.

**Análise de impacto orçamentário:** A incorporação do pembrolizumabe ao Sistema Único de Saúde (SUS), considerando uma taxa de adoção inicial de 30%, resultaria em um impacto orçamentário adicional estimado entre R\$ 43.276.489 e R\$ 45.309.202 no primeiro ano de disponibilização da tecnologia. A expansão progressiva da participação de mercado, com incremento anual de 10 pontos percentuais nos anos subsequentes, acarretaria um impacto orçamentário cumulativo estimado entre R\$ 522.008.765 e R\$ 527.781.485 ao final de um horizonte temporal de cinco anos. As análises de cenários alternativos indicaram variação substancial do impacto orçamentário, com estimativas que oscilaram entre R\$ 368.890.097 e R\$ 761.201.788, em função de variáveis como a prevalência da expressão PD-L1 e da adição do custo do exame de imunohistoquímica. Os resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente em função das estimativas de prevalência da mutação EGFR sensibilizante, da translocação ALK e da expressão PD-L1 com PPT  $\geq$  50%. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03 bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida.

**Recomendações internacionais:** A incorporação internacional do pembrolizumabe em monoterapia para tratamento de primeira linha do CPCNP metastático demonstra consistência regulatória entre o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*. Todas as agências estabeleceram critérios de elegibilidade convergentes: expressão de PD-L1  $\geq$ 50% e ausência de mutações acionáveis em EGFR/ALK, alinhados à medicina de precisão. As decisões incorporaram mecanismos de sustentabilidade financeira, incluindo acordos de compartilhamento de risco e preços negociados, evidenciando estratégias pragmáticas para viabilizar o acesso em sistemas públicos de saúde.

**Monitoramento do Horizonte tecnológico:** Foram detectadas quatro tecnologias para tratamento em monoterapia de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) estágio IV com alta expressão de PD-L1, com pontuação de proporção de tumor (PPT)  $\geq$  50% e que não possuam mutação sensibilizante no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação na quinase do linfoma anaplásico (ALK). São elas: atezolizumabe e cemiplimabe, inibidores PD-L1; ivonescimabe, inibidor de VEGF-A e inibidor PD-L1; rilvegostomig, inibidor da proteína ITIM do receptor imunológico de células T e inibidor PD-L1. As primeiras duas tecnologias já estão registradas no FDA, EMA e Anvisa para a indicação. As demais ainda estão em fase 3 de pesquisa clínica.

**Considerações finais:** Os ensaios KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 demonstram superioridade clínica do pembrolizumabe versus quimioterapia à base de platina em CPCNP avançado com PD-L1 positivo, com redução de 34% no risco de morte e maior taxa de resposta objetiva (alta certeza de evidência). Observou-se prolongamento da duração da resposta e melhora na qualidade de vida (baixa certeza de evidência), embora os resultados para SLP apresentem heterogeneidade e incerteza (certeza de evidência muito baixa). O perfil de segurança foi semelhante quanto a eventos adversos graves, com menor incidência de eventos gerais no grupo pembrolizumabe. Uma limitação importante desta síntese quantitativa é a diferença estrutural entre as populações dos ensaios incluídos. O KEYNOTE-024 foi desenhado exclusivamente para pacientes com CPCNP metastático e PD-L1 TPS  $\geq$  50%, em contraste, o KEYNOTE-042 incluiu pacientes com PD-L1  $\geq$  1%, abrangendo uma população mais heterogênea, entretanto apenas o subgrupo com PD-L1  $\geq$  50% foi utilizado na meta-análise. Do ponto de vista econômico, o pembrolizumabe não atende aos critérios de custo-efetividade do SUS (RCEI superior ao limiar de R\$ 120.000/QALY em todos os cenários). O impacto orçamentário projetado é de R\$ 522.008.765 em cinco anos (variação: R\$ 368.890.097 – R\$ R\$ 761.201.788) pode representar uma retração da demanda em aproximadamente 29% ou mesmo uma expansão de 46% caso a prevalência no Brasil siga os padrões internacionais. Incertezas quanto às prevalências de expressão de PD-L1 e mutações EGFR/ALK devem ser ponderadas na decisão de incorporação.

**Perspectiva do Paciente:** A Chamada Pública nº 79/2025, esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu duas inscrições. A participante relatou que o quadro teve início com dor nas costas, inicialmente tratada como dor muscular, mas que, diante da persistência dos sintomas, levou à realização de biópsia e ao diagnóstico de adenocarcinoma. Iniciou tratamento com quimioterapia associada ao pembrolizumabe, porém, após duas aplicações, apresentou trombose e acidente vascular cerebral isquêmico, o que levou à suspensão da quimioterapia. A partir de então, seguiu apenas com o pembrolizumabe, sem eventos adversos e com boa resposta clínica. Realizou 20 aplicações

ao longo de quase dois anos, com boa adaptação às infusões, conseguindo manter suas atividades laborais. Atualmente, encontra-se em acompanhamento, com remissão completa da doença. O tratamento foi acessado por plano de saúde e os exames genéticos para indicação do medicamento foram realizados de forma ágil, com resultado em cerca de 15 dias.

**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. No âmbito da discussão, reconheceu-se o benefício clínico do pembrolizumabe para câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1, porém com limitações relacionadas à implementação e resultados econômicos desfavoráveis, incluindo custo-efetividade acima dos limiares e elevado impacto orçamentário. As análises multi-indicação, embora metodologicamente relevantes, também indicaram necessidade de redução de preço, destacando-se que apenas uma indicação foi custo-efetiva de forma isolada. Ressaltou-se, por fim, a importância da imunoterapia, condicionada à sustentabilidade do sistema de saúde.

**Recomendação preliminar:** Na 150ª Reunião Ordinária da Conitec realizada no dia 09 de abril de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou, por maioria simples, pela abertura de consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1, devido às incertezas quanto à eficiência econômica, ao impacto orçamentário e à expectativa de nova proposta de preço.

Relatório preliminar

## 4 INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) constitui cerca de 80–85% de todos os cânceres de pulmão e agrupa subtipos histológicos com implicações terapêuticas, onde os três subtipos principais são: (a) adenocarcinoma – cerca de 40 a 50% dos casos, predominando em não fumantes e em mulheres; (b) carcinoma de células escamosas – cerca de 25 a 30%, fortemente associado ao tabagismo e (c) carcinoma de grandes células – cerca de 10%, caracterizado por ausência de diferenciação glandular ou escamosa. Além destes, categorias menos comuns incluem carcinomas adenoescamosos e sarcomatoides (7–10).

Os sintomas mais frequentes incluem tosse, dor torácica e dispneia; em doença avançada são comuns também anorexia, fadiga, perda ponderal e dor relacionada às metástases, com impacto marcado na qualidade de vida. A apresentação clínica é frequentemente inespecífica nos estágios iniciais, incluindo tosse persistente, dispneia, dor torácica, perda de peso e, ocasionalmente, hemoptise, o que dificulta o diagnóstico precoce. Essas características clínicas e a necessidade crescente de biomarcadores para decisão terapêutica estão bem descritas nas diretrizes e revisões nacionais/internacionais (7,10,11).

Os fatores de risco associados a este câncer são o tabagismo, exposições ocupacionais (asbesto, sílica, radônio, metais pesados), poluição atmosférica e predisposição genética. O tabagismo é responsável por até 85% dos casos (11–13). O risco aumenta com intensidade e duração do hábito e reduz significativamente após a cessação, embora nunca retorne ao nível de um não fumante. Já na predisposição genética/familiar, existem variantes em genes como EGFR, ALK e TP53 podem contribuir (11,14).

A inespecificidade dos sintomas iniciais contribui para diagnóstico tardio, com mais de 60% dos pacientes identificados em estágios IIIB ou IV (11,12,15). Nessa situação de doença localmente avançada ou metastática, a cirurgia curativa não é possível e o prognóstico é reservado (16), com impacto significativo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

O câncer de pulmão é um dos tumores mais comuns no mundo, somando cerca de 2,2 milhões de novos casos por ano — cerca de 11% de todos os diagnósticos de câncer (17,18). Entre os homens é o tipo mais frequente, e entre as mulheres ocupa o terceiro lugar. Estimativa de Incidência do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (17), aponta que em 2020, as maiores taxas masculinas foram registradas na Polinésia, Micronésia e Europa; entre as mulheres, destacaram-se América do Norte e Europa. Segundo o GLOBOCAN, a incidência estimada de câncer de pulmão em 2025 (ambos os sexos, todas as idades) será de 2.480.675 casos. Ásia, Europa e América do Norte respondem juntas por 93% dos casos, enquanto América Latina e Caribe (ALC), África e Oceania, juntas, 7% (18). A incidência global do CPCNP acompanha a do câncer de pulmão em geral, com taxas mais elevadas em países de alta renda, mas crescimento rápido em países em

desenvolvimento (18). Nos Estados Unidos, a *American Cancer Society* estimou para 2024 aproximadamente 234.000 novos casos de câncer de pulmão e 125.000 mortes, sendo o CPCNP a forma predominante (9).

Quanto a mortalidade, serão, aproximadamente, 1,8 milhão de óbitos em 2025 no mundo, seguindo a mesma tendência por região: Ásia (1.142.397 mortes), Europa (375.569 mortes), América do Norte (150.675 mortes), ALC (90.846 mortes), África (45.464 mortes) e Oceania (12.518 mortes) (18).

No Brasil, em 2020, o câncer de pulmão provocou 16 mil mortes em homens e 12,6 mil em mulheres, o que equivale a um risco de 15,5 óbitos por 100 mil homens e 11,7 por 100 mil mulheres (17). Para o triênio 2023-2025 são estimados no país 33 mil novos casos/ano de câncer de pulmão (taxa ajustada: 14,6/100 mil homens e 10,6/100 mil mulheres), mantendo-se entre as principais causas de morte por câncer no país (17).

Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde, observa-se padrão consistente de diagnóstico em estágios avançados da doença, limitando significativamente o prognóstico dos pacientes (7,16). O CPCNP é responsável por cerca de 85% desses casos, o que corresponde a aproximadamente 28 mil novos diagnósticos anuais. A mortalidade específica permanece elevada, com taxa de sobrevivência global em 5 anos de apenas 8% a 15%, decorrente do diagnóstico tardio (17).

No plano global, o estudo de Kuang et al. (13) considera que o câncer de traqueia, brônquios e pulmão continua sendo uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, com um número crescente de casos novos, mortes e anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Year - DALYs*) atribuídos a esse conjunto de neoplasias. Embora as taxas padronizadas por idade (incidência, mortalidade e DALYs por 100.000 habitantes) apresentem algumas quedas ou estabilizações em regiões de alto Índice Sócio-Demográfico (SDI), as taxas absolutas continuam a subir, impulsionadas principalmente pelo crescimento populacional e pelo envelhecimento (13).

Quanto ao Brasil, alguns estudos confirmam que esse fardo se materializa não apenas em alta mortalidade e diagnóstico tardio, mas também em custos consideráveis para o sistema de saúde e para a sociedade. Um estudo realizado no INCA com uma coorte de pacientes com CPCNP avançado estimou custos médicos diretos de R\$2.473.559,91 para 277 pacientes, sendo que o maior componente de custo ambulatorial residia nos tratamentos de quimioterapia e radioterapia (19). Outro levantamento mais amplo demonstrou que, em 2019, o custo total do câncer de pulmão no Brasil (diretos e indiretos) foi da ordem de R\$ 1,3 bilhão, aproximadamente 80% deste valor correspondendo a custos atribuíveis à mortalidade precoce e absenteísmo, ou seja, perdas produtivas associadas à doença (20). Além disso, o micro custeio revelou que nos estágios iniciais os custos são substancialmente menores do que nos estágios avançados, o que aponta para a importância de diagnóstico precoce não apenas para sobrevivência, mas para contenção de custos (19).

## 4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

O diagnóstico do CPCNP envolve avaliação clínica, exames de imagem, confirmação histopatológica e caracterização molecular, etapas indispensáveis para definir a conduta terapêutica (7,11,12).

Na avaliação clínica do paciente, são considerados: história detalhada (tabagismo, exposições ocupacionais) e exame físico completo, que orientam a suspeita inicial (11). Exames laboratoriais básicos incluem hemograma, função renal e hepática e eletrólitos (7). Os exames de imagem recomendados para o diagnóstico estão listados no quadro 1.

**Quadro 1. Exames de imagem recomendados no diagnóstico e identificação do estadiamento do CPCNP**

Exame	SBOC 2025 (11,12)	DDT/MS 2014 (7)
<b>Radiografia de tórax</b>	Triagem inicial	Igual recomendação
<b>TC de tórax/abdome superior</b>	Exame de escolha para detecção e estadiamento	Padrão
<b>PET/CT com 18F-FDG</b>	Recomendado para estadiamento inicial	Recomendado quando disponível
<b>RM de crânio</b>	Obrigatória em estágios III-IV ou candidatos à cirurgia	Indicada em suspeita de metástase cerebral
<b>Cintilografia óssea</b>	Alternativa quando PET/CT não disponível	Igual recomendação

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (11,12); Ministério da Saúde (MS) (7). Legenda: PET/CT com 18F-FDG: Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e a Tomografia Computadorizada (CT); RM: Ressonância Magnética; SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; TC: Tomografia Computadorizada.

O PET/CT com 18F-FDG é recomendado pela SBOC (11,12) para o estadiamento inicial do CPCNP, dada sua maior sensibilidade para detecção de acometimento linfonodal mediastinal e metástases à distância. A DDT do Ministério da Saúde, embora reconheça o benefício do exame, condiciona sua utilização à disponibilidade nos serviços de saúde (7). A confirmação histopatológica, obtida por broncoscopia, biópsia transtorácica guiada por TC ou mediastinoscopia, com classificação segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, é fundamental para definição da conduta terapêutica (7,11).

O estadiamento do câncer de pulmão segue a 8ª edição do sistema TNM do AJCC/UICC, integrando dados de imagem e de patologia para definição do estágio clínico (7,11,21) (Quadro 2). Desenvolvido conjuntamente pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e pela *Union for International Cancer Control (UICC)*, esse sistema é o padrão internacional para tumores sólidos (7,11,21). Ele avalia três componentes: T (tumor) – tamanho e extensão da lesão primária; N (linfonodos) – presença e localização de metástases linfonodais regionais; e M (metástases) – ocorrência de metástases à distância. A classificação TNM fornece base uniforme para comparar prognóstico, orientar a escolha terapêutica e padronizar estudos clínicos.

**Quadro 2. Estadiamento TNM (8ª edição AJCC/UICC) para Câncer de Pulmão**

<b>Categoria</b>	<b>Critérios</b>
<b>T – Tumor primário</b>	<p><b>T1:</b> ≤3 cm, circundado por pulmão ou pleura, sem invasão brônquica proximal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1a: ≤1 cm</li> <li>• T1b: &gt;1–2 cm</li> <li>• T1c: &gt;2–3 cm</li> </ul> <p><b>T2:</b> &gt;3–5 cm ou invasão de brônquio principal (independente da distância da carina, mas sem envolvê-la), ou invasão pleural visceral, ou atelectasia/pneumonite obstrutiva estendendo-se à região hilar sem envolver pulmão inteiro.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2a: &gt;3–4 cm</li> <li>• T2b: &gt;4–5 cm</li> </ul> <p><b>T3:</b> &gt;5–7 cm ou invasão de parede torácica, diafragma, pleura parietal ou pericárdio, ou nódulos tumorais no mesmo lobo.</p> <p><b>T4:</b> &gt;7 cm ou invasão de mediastino, coração, grandes vasos, traqueia, carina, vértebra, ou nódulos em lobo diferente do mesmo pulmão</p>
<b>N – Linfonodos regionais</b>	<p><b>N0:</b> sem metástase linfonodal.</p> <p><b>N1:</b> linfonodos peribrônquicos, hilares ou intrapulmonares homolaterais.</p> <p><b>N2:</b> linfonodos mediastinais ou subcarinais homolaterais.</p> <p><b>N3:</b> linfonodos mediastinais contralaterais, hilares contralaterais ou supraclaviculares</p>
<b>M – Metástases à distância</b>	<p><b>M0:</b> sem metástase.</p> <p><b>M1a:</b> metástase pleural/pericárdica ou nódulos em pulmão contralateral.</p> <p><b>M1b:</b> metástase única extratorácica.</p> <p><b>M1c:</b> múltiplas metástases extratorácicas em um ou mais órgãos</p>

Fonte: (21).

O estágio clínico é dado por combinações de T, N e M definem os estágios I a IV (por exemplo, T1aN0M0 = Estágio IA1; T4N3M1c = Estágio IVB) (15).

A caracterização molecular é etapa crítica na definição do tratamento de primeira linha do carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP), pois orienta o uso de terapias-alvo e imunoterápicas. De acordo com a Diretriz da SBOC (11), todos os pacientes com CPCNP avançado devem ser submetidos a um painel abrangente de sequenciamento de nova geração (*next-generation sequencing* - NGS), capaz de identificar mutações ativadoras e fusões gênicas com relevância terapêutica. O painel recomendado inclui, no mínimo: EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET (*exon 14 skipping*), RET, NTRK, KRAS e HER2, além da avaliação da expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica com anticorpos validados (22C3, SP263 ou equivalentes). Para casos com histologia escamosa, a SBOC indica o mesmo painel em pacientes jovens ou com baixa carga tabágica (11). Também recomenda o uso de biópsia líquida (ctDNA) quando a amostra tecidual é insuficiente, reconhecendo sua utilidade tanto no diagnóstico inicial quanto no monitoramento de resistência adquirida (11,12,22).

A Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Ministério da Saúde (7) limita-se à pesquisa de mutações de EGFR, rearranjos de ALK e, quando disponível, à expressão de PD-L1. Não há recomendação formal para NGS abrangente, nem para o uso rotineiro de biópsia líquida

A abordagem ampliada da SBOC está alinhada a diretrizes internacionais, como as da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2024)(4) e da *International Association for the Study of Lung Cancer* (22), que também preconizam testagem molecular abrangente para todos os pacientes com CPCNP avançado, independentemente do subtipo

histológico. A expressão de PD-L1  $\geq 50\%$  (escore de proporção tumoral - TPS) é requisito para uso de pembrolizumabe em monoterapia na primeira linha de CPCNP metastático, conforme demonstrado pelos estudos KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042 (1,3–5).

### 4.3 Tratamento recomendado

A primeira linha de tratamento do CPCNP estágio IV no Sistema Único de Saúde (SUS) segue as DDT do Ministério da Saúde (7). Para pacientes sem mutações de EGFR ou ALK, a DDT recomenda quimioterapia baseada em platina (cisplatina ou carboplatina) combinada a agentes como pemetrexede, paclitaxel ou gemcitabina, de acordo com a histologia tumoral. A imunoterapia não está incorporada para uso de rotina, e a avaliação de PD-L1 é recomendada apenas “quando disponível” (7). O padrão atual no SUS para doença metastática é a quimioterapia combinada à base de platina, eventualmente associada a bevacizumabe em histologia não escamosa, refletindo diretrizes de 2014 e ainda vigentes (7).

Em contraste, as Diretrizes da SBOC (6) já recomendam a testagem universal de PD-L1 e o uso de imunoterapia em monoterapia (pembrolizumabe) para PD-L1  $\geq 50\%$  ou em combinação com quimioterapia para casos com PD-L1 mais baixo.

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado da classe IgG4, direcionado ao receptor de morte programada 1 (PD-1) (23,24). Sua ação bloqueia a interação do PD-1 com os ligantes PD-L1 e PD-L2, restaurando a atividade antitumoral dos linfócitos T citotóxicos. Trata-se de um imunoterápico pertencente ao grupo dos inibidores de checkpoint imunológico, com aplicação estabelecida em diversos tumores sólidos e hematológicos, inclusive no carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado (23,24). Para CPCNP metastático, está indicado em monoterapia quando PD-L1 é igual ou superior a 50% e na ausência de mutações EGFR ou rearranjos ALK. A posologia aprovada oferece duas opções: 200 mg por infusão intravenosa de 30 minutos a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, mantida até progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou por até 24 meses em pacientes sem progressão. A seleção de pacientes requer teste validado para PD-L1, condição mandatória para início da terapia (23).

### 4.4 Histórico de Avaliação pela CONITEC

O pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do CPCNP avançado ou metastático com expressão positiva de PD-L1 foi previamente avaliado pela CONITEC em 2023, resultando no Relatório de Recomendação nº 859, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 71, de 20 de dezembro de 2023 (25). O relatório CONITEC 859/2023 avaliou o pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com PD-L1  $\geq 50\%$  (População 1) e PD-L1  $\geq 1\%$  (População 2), além do pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com PD-L1 1-49% (População 3).

A CONITEC reconheceu os benefícios clínicos do pembrolizumabe, incluindo ganho em sobrevida global e melhor perfil de segurança em comparação à quimioterapia isolada, respaldados pelos estudos KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 e KEYNOTE-189. Entretanto, a análise de custo-efetividade demonstrou razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) significativamente superior ao limiar de aceitabilidade do SUS. Com o preço inicialmente proposto, as RCEIs variaram

entre R\$ 1.188.844/QALY e R\$ 1.530.800/QALY. Após consulta pública e proposta de desconto pelo fabricante, as análises foram revisadas, resultando em: População 1 (monoterapia, PD-L1  $\geq 50\%$ ) - R\$ 201.366/QALY com impacto orçamentário de R\$ 416 milhões em cinco anos; População 2 (monoterapia, PD-L1  $\geq 1\%$ ) - R\$ 571.425/QALY com impacto orçamentário de R\$ 955 milhões; e População 3 (associado à quimioterapia, PD-L1 1-49%) - R\$ 267.216/QALY com impacto orçamentário de R\$ 508 milhões (25).

Apesar do reconhecimento dos benefícios clínicos e dos descontos ofertados, a CONITEC deliberou pela não incorporação em todas as populações avaliadas, fundamentando-se em RCEIs que permaneceram distantes do limiar de R\$ 120.000/QALY. A presente demanda de avaliação, objeto deste relatório técnico, restringe-se especificamente ao pembrolizumabe em monoterapia para pacientes com PD-L1  $\geq 50\%$ , ocorrendo no contexto de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão (7) e considerando possíveis alterações nos parâmetros clínicos, epidemiológicos e econômicos desde a avaliação realizada pela CONITEC em 2023 (25).

## 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 5.1 Características gerais

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG4/kappa) que bloqueia o receptor de morte programada 1 (PD-1) em linfócitos T, impedindo sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2 e restaurando a resposta imune antitumoral. É produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e classificado como inibidor de checkpoint imunológico (23). Ao bloquear PD-1, o pembrolizumabe evita a inibição da ativação linfocitária mediada por PD-L1, promovendo a destruição de células tumorais. Este mecanismo proporciona benefício comprovado em sobrevida global e sobrevida livre de progressão em estudos de fase III, como o KEYNOTE-024 (HR para SG: 0,60; IC95%: 0,41–0,89) (1,8). Seu alvo é o receptor de morte programada 1 (PD-1), expresso na superfície de linfócitos T. Em condições fisiológicas, a ligação do PD-1 aos seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, presentes em células apresentadoras de antígenos e em vários tecidos, atua como um freio imunológico, reduzindo a proliferação de linfócitos T, a secreção de citocinas e a atividade citotóxica. Muitos tumores — inclusive o CPCNP— exploram esse mecanismo ao superexpressar PD-L1, promovendo anergia ou exaustão dos linfócitos e evitando o reconhecimento imune (23,24).

Ao ligar-se com alta afinidade ao PD-1, o pembrolizumabe bloqueia especificamente a interação do receptor com PD-L1 e PD-L2, interrompendo a sinalização inibitória e restaurando a atividade efetora dos linfócitos T. Essa reativação resulta em aumento da infiltração tumoral por células T, maior produção de interferon- $\gamma$  e destruição de células neoplásicas que expressam antígenos tumorais (1,14). Diferentemente de terapias citotóxicas, seu efeito antitumoral

depende da presença prévia de uma resposta imune específica contra o tumor, razão pela qual a expressão tumoral de PD-L1 funciona como biomarcador preditivo de eficácia clínica.

Do ponto de vista farmacodinâmico, o bloqueio de PD-1 pelo pembrolizumabe gera potenciação sustentada da resposta imune sem ativação indiscriminada. Estudos histopatológicos em biópsias seriadas demonstram aumento de linfócitos CD8+ no microambiente tumoral após o início da terapia, corroborando o mecanismo de restauração da imunidade antitumoral adaptativa (8,14,24).

De acordo com a bula brasileira e documentos da EMA e CDA-AMC (14,23,24), é indicado em:

- Monoterapia em primeira linha para pacientes adultos com CPCNP metastático ou localmente avançado cujos tumores apresentem expressão de PD-L1  $\geq 50\%$  (*tumour proportion score* – TPS) e ausência de mutações ativadoras de EGFR ou rearranjos de ALK.
- Em combinação com quimioterapia baseada em platina (pemetrexede para histologia não escamosa ou paclitaxel/nab-paclitaxel para histologia escamosa) como tratamento de primeira linha em CPCNP metastático sem mutações de EGFR ou ALK, independentemente do nível de PD-L1.

Quanto a posologia e forma de administração, a dose recomendada é de 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas, por infusão intravenosa de 30 minutos, devendo ser mantida até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (23).

O medicamento possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) sob o número 1017102090017 (Keytruda®), de titularidade da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda, com autorização para uso em diversas neoplasias, inclusive o carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado (26). Trata-se de um produto biológico (23,26). Apresenta-se como solução para diluição e infusão intravenosa contendo 100 mg/4 mL (25 mg/mL) em frascos-ampola de dose única. No quadro 4 tem-se a ficha da tecnologia.

### Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

<b>Tipo</b>	<b>Medicamento biológico – anticorpo monoclonal IgG4</b>
<b>Princípio ativo</b>	pembrolizumabe
<b>Nome comercial</b>	Keytruda®
<b>Apresentação</b>	Solução para diluição e infusão IV 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
<b>Detentor do registro</b>	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Registro: 1017102090017. Vencimento 10/2026
<b>Fabricante</b>	MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (BRINNY)
<b>Indicação aprovada pela ANVISA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Melanoma</li><li>• Câncer de pulmão de células não pequenas</li></ul>

	<p>KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com quimioterapia a base de platina e pemetrexede para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) não escamoso, metastático e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.</p> <p>KEYTRUDA® (pembrolizumabe) é indicado em combinação com carboplatina e paclitaxel ou nab-paclitaxel para tratamento de primeira linha em pacientes com CPCNP escamoso e metastático.</p> <p>KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP não tratado anteriormente, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) <math>\geq 1\%</math>, conforme determinado por exame validado e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, e que estejam:</p> <p>o em estágio III, quando os pacientes não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva, ou o metastático</p> <p>KEYTRUDA®, em monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com CPCNP em estágio avançado, cujos tumores expressam PD-L1, com PPT <math>\geq 1\%</math>, conforme determinado por exame validado, e que tenham recebido quimioterapia à base de platina. Pacientes com alterações genômicas de tumor EGFR ou ALK devem ter recebido tratamento prévio para essas alterações antes de serem tratados com KEYTRUDA®.</p> <p>KEYTRUDA® em combinação com quimioterapia a base de platina é indicado para o tratamento neoadjuvante de pacientes com CPCNP ressecável em estágio II, IIIA ou IIIB (T3-4N2), e então continuado como monoterapia para tratamento adjuvante. *</p> <p>*Esta indicação foi aprovada com base na análise interina do desfecho sobrevida livre de evento de um estudo clínico de Fase 3 (KEYNOTE-671) cujos desfechos de eficácia primários foram sobrevida livre de evento e sobrevida global. A manutenção da aprovação para esta indicação depende da verificação e descrição do benefício clínico das próximas análises interinas e final do estudo KEYNOTE-671.</p> <p>KEYTRUDA® como monoterapia é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes com CPCNP em estágio IB (T2a <math>\geq 4</math> cm), II ou IIIA, que tenham sido submetidos à ressecção completa e quimioterapia à base de platina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesotelioma Pleural Maligno</li> <li>• Carcinoma urotelial</li> <li>• Câncer gástrico</li> <li>• Linfoma de Hodgkin Clássico</li> <li>• Carcinoma de células renais</li> <li>• Câncer de cabeça e pescoço</li> <li>• Câncer esofágico</li> <li>• Câncer com instabilidade microssatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR)</li> </ul> <p>Câncer Colorretal (CCR)</p> <p>Câncer não-colorretal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Câncer endometrial</li> <li>• Câncer de mama triplo-negativo</li> <li>• Câncer Cervical, também chamado de câncer do colo do útero</li> <li>• Carcinoma do Trato Biliar</li> <li>• Carcinoma cutâneo de células escamosas</li> <li>• Câncer de alta carga mutacional tumoral</li> </ul>
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1. Pacientes com 18 anos ou mais não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de proporção de tumor (PPT) $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Em monoterapia: 200 mg a cada 3 semanas ou 400 mg a cada 6 semanas; tratamento até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses. Por via intravenosa.
<b>Patente</b>	Depósito: 13 junho 2008 - BR 122017025062-0 Expiração da patente: 13 de junho de 2028

Fonte: Autoria própria (23,27).

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 (23,24).

As informações relativas às contra indicações, cuidados e reações adversas, foram retiradas diretamente da bula do fabricante (23,24).

### **Contraindicações**

De acordo com a bula profissional brasileira do pembrolizumabe (Keytruda®) (23), o medicamento apresenta contra indicação 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**

Segundo a bula, o uso de pembrolizumabe requer monitoramento rigoroso devido ao risco de eventos imunomediados potencialmente graves ou fatais (23). 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 (≥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 (≥1% a <10%)*

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

Reações à infusão (calafrios, febre, hipotensão).

*Incomuns/Raras (<1%)*

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

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

A maioria dos eventos adversos imunomediados é grau 1–2 e manejável com corticosteroides e interrupção temporária da terapia, mas eventos grau 3–4 podem exigir suspensão definitiva (23).

## 5.2 Preço proposto para incorporação

Realizaram-se consultas nas plataformas Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se os menores preços de compras públicas, bem como o preço do pembrolizumabe sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 5).

### Quadro 4. Preço da tecnologia proposta

Medicamento	Preço unitário proposto pelo fabricante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% <sup>2</sup>	Preço médio praticado em compras públicas (BPS) <sup>3</sup> em 08/01/2025
Pembrolizumabe	R\$ 7.560,00 <sup>1</sup>	R\$14.283,22/100 MG/ 4 ML	R\$ 12.485,00

1 - O custo por ciclo de R\$ 15.120,00 sugerido no dossiê do demandante (27). PMVG 18% (Lista CMED 08/12/2025) (28) - 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 08/01/2026 (29). Valores pagos pelo pembrolizumabe de julho a dezembro de 2025. Menor valor: R\$ 12.485. Mediana: R\$ 14.818,82. Maior valor: R\$ 26.805,10. Código CATMAT do medicamento Pembrolizumabe (solução injetável 25 mg/mL, frasco-ampola 4 mL) é **440269**. 2 - Lista de preços publicada em 07/11/2025, 16:30h (28)

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

## 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

Para a busca e seleção das evidências, elaborou-se uma pergunta de pesquisa estruturada segundo o acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, Desfechos e Desenho de Estudo), conforme apresentado no Quadro 6.

Relatório preliminar

#### Quadro 5. Pergunta PICOS feita pelo demandante

<b>População</b>	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com CPCNP metastático não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Pembrolizumabe em monoterapia
<b>Comparador</b>	Quimioterapia à base de platina
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Segurança Qualidade de vida
<b>Desenho de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado (ECR) Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados

Fonte: Dossiê demandante (27). Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor.

A pergunta PICOS proposta pelo demandante foi considerada adequada em sua estrutura fundamental. Os pareceristas realizaram ajustes metodológicos, estratificando os desfechos em primários (críticos) e secundários (importantes), conforme recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente (7) e da iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) (30). Adicionalmente, restringiu-se a inclusão a ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III e/ou revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta de ECR, conforme descrito no Quadro 7.

#### Quadro 6. Pergunta PICOS revisada

<b>População</b>	Pacientes com 18 anos ou mais com CPCNP estágio IV não tratados anteriormente cujos tumores expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR ou ALK.
<b>Intervenção</b>	Pembrolizumabe em monoterapia
<b>Comparador</b>	Quimioterapia à base de platina
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<u>Desfechos Primários (Críticos):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>● Sobrevida global</li><li>● Sobrevida livre de progressão</li><li>● Taxa de resposta objetiva</li><li>● Eventos adversos graves</li></ul> <u>Desfechos secundários (Importantes):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>● Qualidade de vida</li><li>● Duração da resposta</li><li>● Qualquer evento adverso</li></ul>
<b>Desenho de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado de fase III Revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta de ensaios clínicos randomizados de fase III

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor.

**Pergunta do demandante:** KEYTRUDA® (pembrolizumabe) em monoterapia é seguro e eficaz como tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) em estágio IV com pontuação de proporção do tumor (PPT)  $\geq 50\%$  que não possuam mutação de receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) sensibilizante ou translocação da quinase do linfoma anaplásico (ALK)?

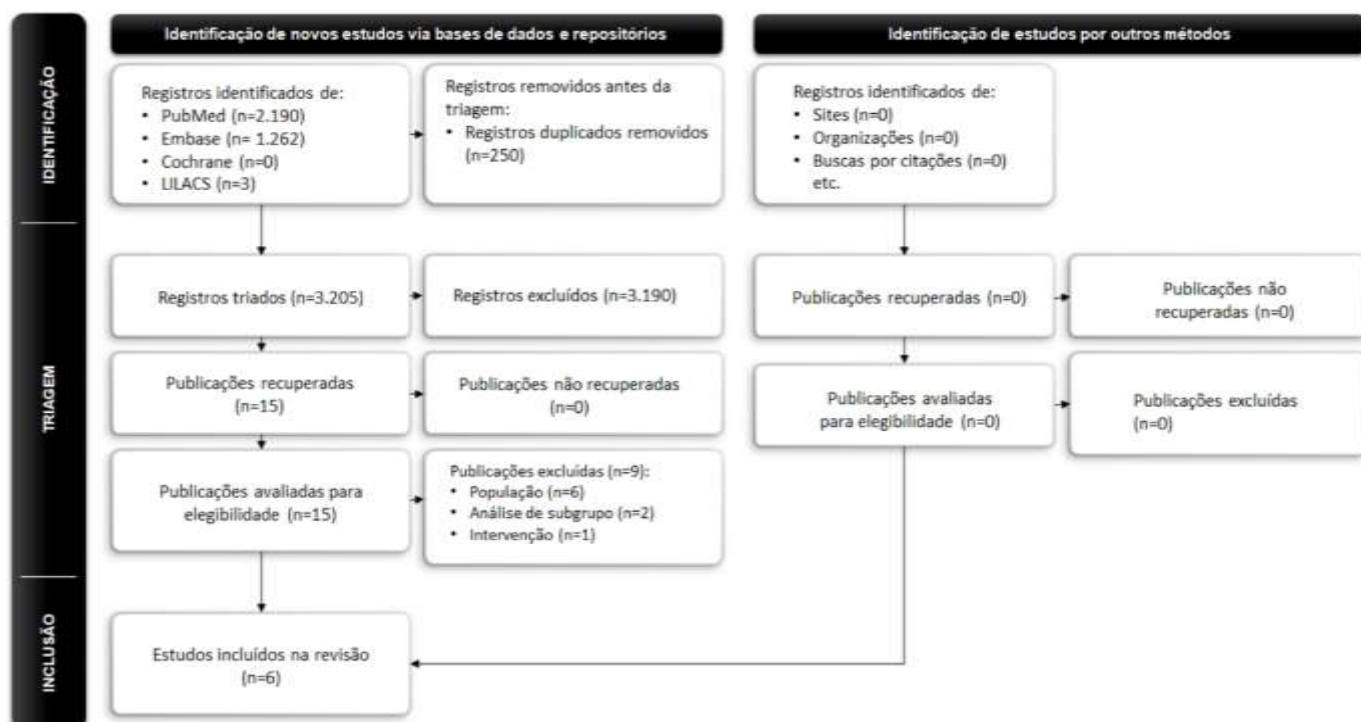
**Critérios de inclusão:** O demandante estabeleceu inicialmente os seguintes critérios: estudos do tipo ECR ou revisão sistemática; população de pacientes adultos com CPCNP metastático (estágio IV); ausência de tratamento sistêmico prévio para doença metastática; PPT  $\geq$  50%; ausência de mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK; e tratamento com pembrolizumabe em monoterapia comparado à quimioterapia à base de platina.

Os critérios foram refinados pelos pareceristas para: ECR de fase III e revisões sistemáticas com meta-análise (direta ou indireta) de ECR que incluam pacientes adultos ( $\geq$ 18 anos) diagnosticados com CPCNP estágio IV, virgens de tratamento sistêmico para doença metastática, cujos tumores expressam PD-L1 com PPT  $\geq$  50% e que não apresentem mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK, avaliando o uso de pembrolizumabe em monoterapia em comparação direta ou indireta com esquemas de quimioterapia padrão à base de platina.

**Critérios de exclusão:** O demandante definiu originalmente os seguintes critérios: registros de ensaios controlados em andamento; estudos avaliando outras intervenções; ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados; artigos publicados exclusivamente na forma de resumos, sem publicação completa; e análises de subgrupos.

Estes critérios foram expandidos pelos pareceristas para: revisões sistemáticas cujos resultados derivam de dados provenientes exclusivamente de resumos de congresso ou outras publicações não submetidas a revisão por pares; revisões sistemáticas cujos achados se baseiam em apenas um estudo primário; registros de ensaios controlados em andamento; estudos avaliando outras intervenções não contempladas no escopo da pergunta PICOS; ensaios clínicos sem grupo comparador ou não randomizados; análises de subgrupos, *post-hoc* ou exploratórias; artigos publicados exclusivamente na forma de resumos, sem publicação completa em periódico revisado por pares; e estudos formalmente retratados.

**Estratégia de busca e seleção de estudos:** O demandante conduziu buscas sistemáticas nas seguintes plataformas eletrônicas: PubMed, The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE, com data-limite em novembro de 2024. Buscas complementares foram realizadas em sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) nacionais e internacionais, bem como em suas bases de dados específicas. Mecanismos de busca adicionais incluíram Google® e outras ferramentas *online* para identificação de literatura cinzenta. As buscas eletrônicas foram complementadas por pesquisas manuais nas listas de referências dos artigos triados, visando identificar estudos adicionais não capturados pelas estratégias eletrônicas (*snowballing*). O fluxograma de triagem segundo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), apresentado pelo demandante, encontra-se na Figura 1.

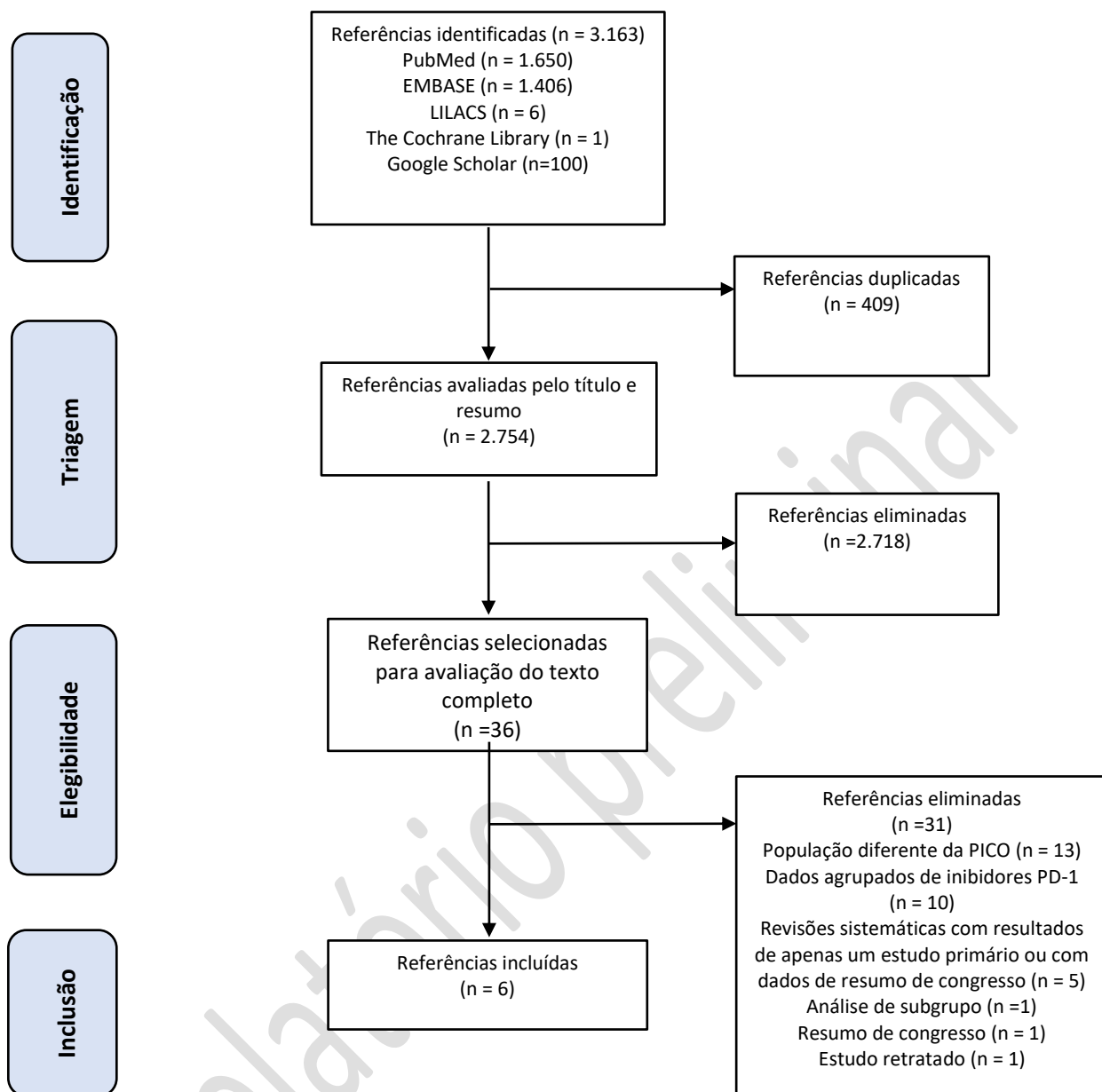


**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante**

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

A seleção dos estudos foi conduzida pelos pareceristas de forma independente por dois pesquisadores, seguindo as recomendações metodológicas da Colaboração Cochrane. Eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro revisor. Os registros recuperados nas bases de dados foram importados para o software Rayyan QCRI (31) para remoção automatizada de duplicatas e posterior triagem por títulos e resumos. Os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados para leitura integral do texto, aplicando-se rigorosamente os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Os pareceristas ampliaram a estratégia de busca, incluindo o Google Acadêmico entre as fontes consultadas, e atualizaram todas as estratégias de busca nas respectivas bases de dados até 3 de outubro de 2025. As estratégias de busca completas para todas as bases de dados utilizadas estão disponíveis no Anexo 1. O fluxograma PRISMA correspondente à triagem conduzida pelos pareceristas é apresentado na Figura 2.



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

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

O risco de viés dos ECR foi avaliado utilizando-se da ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (32). Este instrumento estruturado abrange cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés devido a dados incompletos dos desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção dos resultados relatados. Para cada domínio, perguntas sinalizadoras (*signalling questions*) são respondidas com as opções: SIM, PROVAVELMENTE SIM, PROVAVELMENTE NÃO, NÃO ou NENHUMA INFORMAÇÃO. O julgamento final pode classificar o ensaio clínico em três categorias: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ensaio é considerado de baixo risco de viés quando todos os cinco

domínios são avaliados como de baixo risco. A avaliação foi realizada por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discrepâncias resolvidas por consenso.

A certeza geral da evidência foi avaliada mediante o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (33). Os desfechos foram graduados em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios de rebaixamento da qualidade: (1) limitações metodológicas (risco de viés); (2) evidência indireta (*indirectness*); (3) inconsistência entre estudos; (4) imprecisão das estimativas de efeito; e (5) viés de publicação. A avaliação GRADE foi conduzida por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discrepâncias resolvidas por consenso.

A síntese quantitativa foi conduzida a partir das estimativas de efeito reportadas nos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Para os desfechos de **sobrevida global (SG)** e **sobrevida livre de progressão (SLP)**, foram extraídos os *hazard ratios* (HR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), derivados de modelos de riscos proporcionais de Cox. As estimativas foram combinadas na escala logarítmica (log-HR), conforme metodologia recomendada pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (34,35) e por Tierney et al. (2007)(36), utilizando o pacote meta do software R versão 4.3. A combinação foi realizada pelo método de DerSimonian-Laird sob o modelo de efeitos aleatórios, com correção de Hartung-Knapp para os intervalos de confiança, considerando o número limitado de estudos. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelos métodos estatísticos  $Q$ ,  $I^2$  e  $\tau^2$ . Os resultados foram reconvertidos para a escala original, com  $HR < 1,0$  indicando benefício do pembrolizumabe em relação ao comparador. Para os estudos KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042, foram consideradas as publicações mais recentes (Reck et al., 2021; de Castro et al., 2023(3,6)), respectivamente, pois apresentam um maior período de seguimento dos pacientes e maior maturação dos dados de sobrevida. Essa estratégia teve como objetivo preservar a independência estatística das estimativas incluídas nas análises quantitativas, evitando que múltiplas publicações oriundas de um mesmo ensaio clínico fossem indevidamente consideradas como estudos independentes. As demais publicações relacionadas aos mesmos estudos (Reck et al., 2016 e 2019; Mok et al., 2019) (1,2,5) foram descritas de forma narrativa para complementar as informações sobre a evolução temporal dos resultados.

Para o desfecho de **taxa de resposta objetiva (TRO)**, caracterizado como variável dicotômica (respondedor/não respondedor), foram extraídas as proporções de pacientes que alcançaram resposta objetiva (completa ou parcial) e os respectivos tamanhos amostrais de cada braço dos estudos. As estimativas de efeito foram combinadas mediante risco relativo (RR), utilizando modelo de efeitos aleatórios. A escolha do RR como medida de associação seguiu as recomendações metodológicas da Colaboração Cochrane para desfechos dicotômicos em revisões sistemáticas.

O desfecho de **duração da resposta (DRE)**, por sua natureza de tempo até o evento, não foi incluído em meta-análise formal. Este desfecho é calculado exclusivamente entre os pacientes que alcançaram resposta objetiva, representando um subconjunto da população total randomizada. Os estudos incluídos reportaram apenas medianas e

intervalos de confiança ou amplitude interquartil, sem fornecer HRs padronizados ou dados de sobrevida individual que permitissem a reconstrução das curvas de sobrevivência, inviabilizando a síntese quantitativa comparável. Dessa forma, os resultados de DRE foram apresentados de forma descritiva e narrativa.

A meta-análise não foi conduzida para os desfechos de segurança (eventos adversos), uma vez que os dados disponíveis derivam exclusivamente do estudo KEYNOTE-024. As publicações de Reck et al. (2016; 2019; 2021) (1–3) representam atualizações sucessivas de seguimento da mesma coorte de pacientes, sem incorporação de novos participantes ou braços de tratamento independentes, o que impossibilita a síntese quantitativa convencional (ausência de unidades de análise independentes). Os resultados de segurança foram, portanto, sintetizados de maneira narrativa e descritiva, destacando-se a consistência observada entre as análises iniciais, intermediárias e finais do estudo.

## 6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando a variabilidade metodológica entre os estudos identificados na busca sistemática, foram selecionados exclusivamente ECR de fase III para análise quantitativa. Foram excluídas revisões sistemáticas baseadas em ECR já incluídas neste parecer, estudos observacionais, bem como análises de subgrupo, análises *post-hoc* e análises de dados agrupados (*pooled analyses*) provenientes de múltiplos ensaios clínicos, devido ao potencial de duplicação de dados e heterogeneidade metodológica.

O Quadro 8 apresenta os estudos inicialmente selecionados pelo demandante, com os respectivos motivos de exclusão daqueles que não foram considerados neste parecer. O Quadro 9 apresenta o estudo adicional incluído após refinamento da estratégia de busca conduzida pelos pareceristas.

**Quadro 7. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão**


Estudos selecionados pelo demandante	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
Brahmer et al., 2017 (4)	x	
Reck et al., 2016 (1)	x	
Reck et al., 2019 (2)	x	
Reck et al., 2021 (3)	x	
Chen et al., 2023 (37)		Revisão sistemática cujo resultado se baseia em apenas um estudo primário (Reck et al., 2016).
Chen et al., 2024 (38)		Revisão sistemática cujo resultado se baseia em apenas um estudo primário (Reck et al., 2016).

Fonte: Elaboração própria.

**Quadro 8. Estudos adicionais incluídos na revisão da estratégia de busca.**

Estudos selecionados	Incluído neste parecer	Motivo(s) da inclusão
Mok et al., 2019 (5)	x	O estudo traz resultados estratificado para cada pontuação de proporção do tumor (PPT), incluindo $\geq 50\%$
de Castro et al., 2023 (6)	x	O estudo traz resultados estratificado para cada pontuação de proporção do tumor (PPT), incluindo $\geq 50\%$

Fonte: Elaboração própria



As características detalhadas de todos os estudos incluídos neste parecer estão apresentadas nos Quadros 10 e 11.

Relatório preliminar

**Quadro 9. 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(4)</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Brahmer et al., 2017 (4).	Multicêntrico	ERC fase III aberto (19 de setembro de 2014 a 29 de outubro de 2015).	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos de idade) diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP em estágio IV, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, nenhum tratamento sistêmico prévio com quimioterapia para doença metastática, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, escore de proporção tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e ausência de mutação sensibilizante do gene EGFR ou translocação do gene ALK (299)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	QV (instrumentos QLQ-C30, QLQ-LC13 e EQ-5D-3L).	Merck & Co.
Reck et al., 2016 (1).	Multicêntrico	ERC fase III aberto (19 de setembro de 2014 a 29 de outubro de 2015).	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos de idade) diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP em estágio IV, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, nenhum tratamento sistêmico prévio com quimioterapia para doença metastática, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, escore de proporção tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e ausência de mutação sensibilizante do gene EGFR ou translocação do gene ALK (305)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	SLP, SG, DRE, DRE, EAs	Merck & Co.
Reck et al., 2019 (2).	Multicêntrico	ERC fase III aberto (até 10 de julho de 2017)	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos de idade) diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP em estágio IV, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, nenhum tratamento sistêmico prévio com quimioterapia para doença metastática, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, escore de proporção tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e ausência de mutação sensibilizante do gene EGFR ou translocação do gene ALK (305)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	SG, TRE, DRE, EAs	Merck & Co.

<i>Estudo (Autor, ano)</i>	<i>Cenário</i>	<i>Desenho do estudo (período)</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador(4)</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Reck et al., 2021 (3).	Multicêntrico	ERC fase III aberto (1 de junho de 2020)	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos de idade) diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de CPCNP em estágio IV, expectativa de vida de pelo menos 3 meses, nenhum tratamento sistêmico prévio com quimioterapia para doença metastática, status de desempenho ECOG de 0 ou 1, escore de proporção tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ e ausência de mutação sensibilizante do gene EGFR ou translocação do gene ALK (305)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	SLP, SLSP, SG, EAs	Merck & Co.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; EA: eventos adversos; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DRE: duração da resposta; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor; QV: qualidade de vida; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLSP: sobrevida livre de segunda progressão; TR0: taxa de resposta objetiva.

**Quadro 10. Estudos incluídos após o refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.**

<i>Autor, ano</i>	<i>Cenário</i>	<i>Desenho</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Mok et al., 2019 (5).	Multicêntrico	ERC fase III aberto (19 de dezembro de 2014 a 6 de março de 2017)	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com CPCNP localmente avançado ou metastático, sem mutação sensibilizante no gene EGFR ou translocação do gene ALK, sem tratamento prévio, com status de desempenho ECOG de 0 ou 1, expectativa de vida de pelo menos 3 meses e escore de proporção tumoral de PD-L1 (TPS) $\geq 1\%$ (1.274)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	SLP, SG, DRE, DRE, EAs	Merck & Co.

de Castro et al., 2023 (6)	Multicêntrico	ERC fase III aberto (6 de março de 2017 a 12 de setembro de 2022)	Pacientes adultos (≥18 anos) com CPCNP localmente avançado ou metastático, sem mutação sensibilizante no gene EGFR ou translocação do gene ALK, sem tratamento prévio, com status de desempenho ECOG de 0 ou 1, expectativa de vida de pelo menos 3 meses e escore de proporção tumoral de PD-L1 (TPS) ≥ 1% (1.274)	Pembrolizumabe 200mg IV a cada 3 semanas	Quimioterapia à base de platina	SLP, SG, DRE, DRE, EAs	Merck & Co.
----------------------------	---------------	---	---	--	---------------------------------	------------------------	-------------

Fonte: Elaboração própria. Legenda: ALK: quinase do linfoma anaplásico; CPCNP: câncer de pulmão de células não-pequenas; EA: eventos adversos; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; DRE: duração da resposta; PD-L1: ligante de morte programada-1; PPT: pontuação de proporção do tumor; QV: qualidade de vida; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLSP: sobrevida livre de segunda progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.

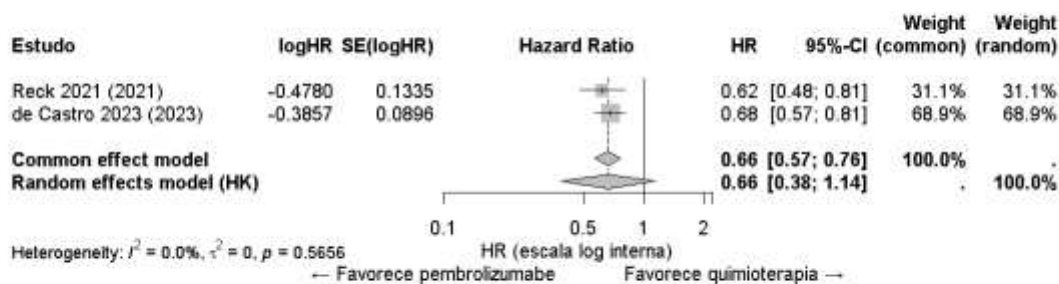
## 6.3 Evidência Clínica

Os desfechos de mensuração objetiva e de maior relevância clínica para os pacientes avaliados foram: SG, SLP, sobrevida livre de segunda progressão (SLSP), TRO, DRE e evento adverso (EA). Todos os estudos incluídos empregaram como comparador esquemas de quimioterapia à base de platina, conforme estabelecido no padrão de cuidado vigente. É importante ressaltar que os estudos incluídos foram derivados de dois ensaios clínicos de fase III (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042). Apesar do ensaio clínico KEYNOTE-042, representado pelos estudos de Mok et al. (2019) (5) e de Castro et al. (2022) (6) incluir uma população mais ampla (PD-L1  $\geq$  1%) no seu delineamento, apenas os resultados do subgrupo PD-L1  $\geq$  50% foram considerados neste parecer. Ademais, as revisões sistemáticas de Kim et al. (2019) (39), Herbst et al. (2021) (40) e He et al. (2022) (41) não foram incluídas neste parecer, pois os resultados derivam de dados provenientes de resumos de congresso ou outras publicações não revisadas por pares ou de apenas um estudo primário. Adicionalmente, os estudos de Satouchi et al. (2020) (42) e Satouchi et al. (2021) (43) foram excluídos por apresentarem resultados posteriormente retratados formalmente e por corresponderem a análises de subgrupos do ensaio KEYNOTE-024, respectivamente, não atendendo aos critérios de elegibilidade estabelecidos.

### 6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### 6.3.1.1 Sobrevida global

Quatro publicações reportaram dados de SG. Os estudos de Reck et al. (2016; 2019; 2021) (1–3), correspondentes a atualizações sucessivas do estudo KEYNOTE-024, demonstraram que o pembrolizumabe melhorou significativamente a SG em comparação à quimioterapia, com mediana de seguimento de 11,2 meses (**HR=0,60; IC95% 0,41–0,89; p=0,005**), 25,2 meses (**HR=0,63; IC95% 0,47–0,86; p=0,002**; ajustado para *crossover*: **HR=0,49; IC95% 0,34–0,69**) e 59,9 meses (**HR=0,62; IC95% 0,48–0,81**), respectivamente. Os estudos de Mok et al. (2019) (5) e de Castro et al. (2023) (6), referentes ao estudo KEYNOTE-042, também reportaram melhora significativa da SG no subgrupo com PPT  $\geq$  50%, com mediana de seguimento de 12,9 meses (**HR = 0,69 [IC95% 0,56–0,85], p = 0,0003**) e 61,1 meses (**HR = 0,68 [IC 95% 0,57–0,81]**).



**Figura 3. Meta-análise de sobrevida global conduzida pelos pareceristas**

O resultado combinado da meta-análise demonstrou uma redução de aproximadamente 34% no risco de mortalidade associada ao uso de pembrolizumabe em comparação à quimioterapia baseada em platina (**HR = 0,66; IC95% 0,57–0,76**), conforme a Figura 3. Não foi observada heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos ( $I^2 = 0,0\%$ ;  $\tau^2 = 0$ ;  $p = 0,5656$ ), indicando consistência entre as estimativas de efeito. Os resultados individuais apresentaram razões de risco variando entre 0,62 (IC95% 0,48–0,81) e 0,68 (IC95% 0,57–0,81), sugerindo manutenção do efeito favorável do pembrolizumabe ao longo de diferentes períodos de acompanhamento (59,9 a 61,1 meses). No modelo de efeitos aleatórios com correção de Hartung-Knapp, o efeito agrupado manteve a direção (HR 0,66), porém, apresentou ampla imprecisão (IC95% 0,38–1,14), o que é esperado com apenas dois estudos e uma estimativa conservadora de incerteza.

### 6.3.1.2 Sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de segunda progressão

Três publicações reportaram dados de SLP. Os estudos de Reck et al. (2016; 2021) (1,3) demonstraram que o pembrolizumabe melhorou significativamente a SLP em comparação à quimioterapia na mediana de seguimento de 11,2 meses (**HR = 0,50 (IC 95% 0,37–0,68)**,  $p < 0,001$ ) e 59,9 meses (**HR = 0,50 (IC 95% 0,39–0,65)**, respectivamente). O estudo de Mok et al., (2019) (5) também reportou uma diferença significativa para melhora da SLP na mediana de seguimento de 12,9 meses (**HR = 0,81 (IC 95% 0,67–0,99)**,  $p = 0,0170$ ). Já o estudo de Castro et al. (2023) não demonstrou melhora significativa da SLP na mediana de seguimento de 61,1 meses (HR = 0,86 [IC 95% 0,72–1,02]).



**Figura 4. Meta-análise sobrevida livre de progressão conduzida pelos pareceristas.**

A meta-análise dos estudos incluídos sugere redução do risco de progressão da doença com pembrolizumabe em comparação à quimioterapia, porém, com heterogeneidade substancial entre os ensaios ( $I^2 = 91,5\%$ ). O estudo KEYNOTE-024 de Reck et al. (2021) (3) estimou HR de 0,50 (IC95% 0,39–0,65), indicando redução de 50% no risco de progressão. Por sua vez, o estudo KEYNOTE-042 de Castro et al. (2023) (6) reportou HR de 0,86 (IC95% 0,72–1,02), mas este último não apresentou diferença estatística entre os grupos.

A combinação dos resultados pelo modelo de efeitos fixos produziu HR agrupado de 0,72 (IC95% 0,63–0,84), sugerindo benefício do pembrolizumabe. Entretanto, o modelo de efeitos aleatórios com correção de Hartung-Knapp resultou em HR de 0,66 (IC95% 0,02–20,70), evidenciando **imprecisão** associada à elevada heterogeneidade. A heterogeneidade observada pode ser atribuível às diferenças clínicas e metodológicas nos desenhos dos estudos, incluindo variações basais nas características das populações, mesmo após estratificação por PD-L1, além de maior risco de viés de seleção e menor poder estatístico no subgrupo PD-L1 > 50% do KEYNOTE-042. Essa distinção pode impactar na magnitude do benefício observado, limitando a validade da estimativa combinada.

A sobrevida livre de segunda progressão (SLSP) representa o tempo desde a randomização até a segunda progressão da doença ou óbito, capturando o benefício do tratamento de primeira linha sobre a trajetória clínica subsequente do paciente. Os estudos de Reck et al. (2021) (3) e de Castro et al. (2023) (6) reportaram melhora significativa desse desfecho com pembrolizumabe em comparação à quimioterapia (**HR = 0,51 [IC95% 0,39–0,67]** e **HR = 0,64 [IC 95% 0,54–0,76]**), correspondendo a redução de 49% e 36% no risco de segunda progressão ou óbito, respectivamente.

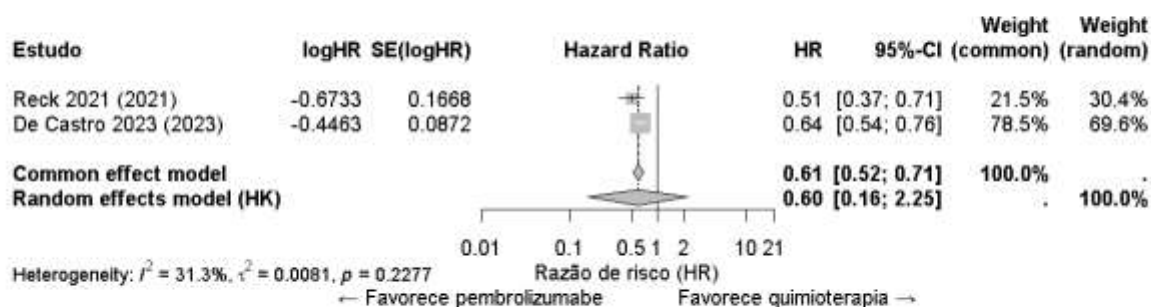
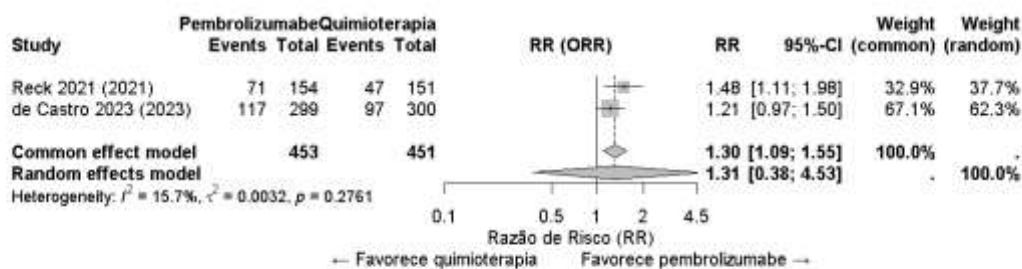


Figura 5. Meta-análise sobrevida livre de segunda progressão conduzida pelos pareceristas.

O resultado combinado da meta-análise demonstrou uma redução de aproximadamente 39% no risco de segunda progressão da doença associada ao uso de pembrolizumabe em comparação à quimioterapia baseada em platina (**HR = 0,61; IC95% 0,52–0,71**), conforme a Figura 5. Observou-se uma pequena heterogeneidade estatística entre os estudos incluídos ( $I^2 = 31,3\%$ ;  $\tau^2 = 0,0081$ ;  $p = 0,2277$ ). Os resultados individuais apresentaram razões de risco variando entre 0,51 (IC95% 0,37–0,71) e 0,64 (IC95% 0,54–0,76), sugerindo manutenção do efeito favorável do pembrolizumabe ao longo de diferentes períodos de acompanhamento (59,9 a 61,1 meses). No modelo de efeitos aleatórios com correção de Hartung-Knapp, o efeito agrupado manteve a direção (HR 0,60), porém, apresentou ampla imprecisão (IC95% 0,16–2,25), o que é esperado com apenas dois estudos e uma estimativa conservadora de incerteza.

### 6.3.1.3 Taxa de resposta objetiva

Quatro estudos incluídos no parecer avaliaram a TRO. Os estudos de Reck et al. (2016; 2019; 2021) (1–3) observaram que o pembrolizumabe proporcionou melhora significativa na TRO em comparação à quimioterapia na mediana de seguimento de 11,2 meses (**44,8% [36,8–53,0] vs 27,8% [20,8–35,7]**), 25,2 meses (**44,8% vs 27,8%**) e 59,9 meses (**46,1% [38,1–54,3] vs 31,1% [23,8–39,2]**), respectivamente. Mok et al. (2019) (5) e de Castro et al. (2023) (6) também reportaram uma diferença significativa para melhora da TRO na mediana de seguimento de 12,9 meses e 61,1 meses, respectivamente (**39% [IC 95% 34–45] vs 32% [IC 95% 27–38]** e **39,1% [IC 95% 33,6–44,9] vs 32,3% [IC 95% 27,1–37,9]**).



**Figura 6. Meta-análise taxa de resposta objetiva conduzida pelos pareceristas**

O estudo de Reck et al. (2021) (3) reportou uma TRO com RR = 1,48 (IC95% 1,11–1,98), indicando aumento estatisticamente significativo na probabilidade de resposta tumoral. Já o estudo de Castro et al. (2023) (6) encontrou TRO de RR = 1,21 (IC95% 0,97–1,50), também favorecendo o pembrolizumabe, embora sem atingir significância estatística de forma isolada. A combinação dos resultados pelo modelo de efeito comum produziu um **RR = 1,30 (IC95% 1,09–1,55)**, demonstrando benefício estatisticamente significativo a favor do pembrolizumabe. O modelo de efeitos aleatórios (Hartung-Knapp) apresentou valor de RR = 1,31, mas com intervalo de confiança mais amplo (IC95% 0,38–4,53), refletindo a incerteza associada ao pequeno número de estudos. Embora a heterogeneidade estatística entre os ensaios tenha sido baixa ( $I^2 = 15,7\%$ ), essa heterogeneidade pode ser atribuída às diferenças clínicas e metodológicas nos desenhos dos estudos, incluindo variações basais nas características das populações, mesmo após estratificação por PD-L1, como de maior risco de viés de seleção e menor poder estatístico no subgrupo PD-L1 > 50% do KEYNOTE-042 (6).

#### 6.3.1.4 Duração da resposta

A duração da resposta (DRE) avalia o tempo de manutenção da resposta objetiva entre os pacientes respondedores, constituindo indicador da durabilidade do benefício terapêutico. As publicações sequenciais de Reck et al. (2016, 2019 e 2021) (1–3) demonstraram que o pembrolizumabe prolongou a DRE em comparação à quimioterapia. Aos 11,2 meses de seguimento, a mediana da DRE não foi alcançada no braço pembrolizumabe (intervalo observado: 1,9–14,5 meses) versus 6,3 meses (intervalo observado: 2,1–12,6 meses) no braço quimioterapia. Aos 25,2 meses, a mediana permaneceu não alcançada no braço pembrolizumabe versus 6,3 meses na quimioterapia. Aos 59,9 meses, a mediana da DRE foi de 29,1 meses (intervalo observado: 2,2–60,8 meses) com pembrolizumabe versus 6,3 meses (intervalo observado: 3,1–52,4 meses) com quimioterapia. Os estudos de Mok et al. (2019) (5) e de Castro et al. (2023) (6), com mediana de seguimento de 12,9 meses e 61,1 meses, também reportaram respostas mais duradouras favorecendo pembrolizumabe (intervalo observado: 20,2 meses vs 10,8 meses e 28,1 meses [2,11–70,0+ meses] vs 10,8 meses [1,81–63,51+ meses], respectivamente).

### 6.3.1.5 Qualidade de vida

Brahmer et al. (2017) (4) em análise com mediana de seguimento de 11,2 meses, observaram que o pembrolizumabe proporcionou melhora significativa na qualidade de vida global avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30, com diferença média de +7,8 pontos (**IC95% 2,9–12,8; p = 0,002**) em relação à quimioterapia à base de platina. Adicionalmente, o pembrolizumabe demonstrou retardar significativamente a deterioração dos sintomas pulmonares específicos (tosse, dispneia, dor torácica e neuropatia), avaliados pelo questionário QLQ-LC13, com HR = 0,66 (**IC95% 0,44–0,97; p = 0,029**), indicando redução de 34% no risco de deterioração sintomática. Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa entre pembrolizumabe e quimioterapia na avaliação geral de saúde pelo instrumento EQ-5D-3L: diferença média de +3,9 pontos (IC95% –0,7 a 8,4; p > 0,05).

### 6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### 6.3.2.1 Eventos adversos

As publicações sequenciais de Reck et al. (2016, 2019 e 2021) (1–3) demonstraram que o pembrolizumabe apresentou menor incidência de eventos adversos (EAs) de qualquer grau em comparação à quimioterapia: 73,4% versus 90% aos 11,2 meses; e 76,6% versus 90% aos 25,2 e 59,9 meses de seguimento. Para EAs de grau 3–5, o pembrolizumabe também demonstrou perfil de segurança superior: 26,6% versus 53,3% aos 11,2 meses; e 31,2% versus 53,3% aos 25,2 e 59,9 meses. As taxas de EAs graves foram similares entre os grupos em todas as análises: 21,4% versus 20,7% (11,2 meses); 22,7% versus 20,7% (25,2 meses); e 22,7% versus 20,7% (59,9 meses), não evidenciando diferença clinicamente relevante.

Os desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos são apresentados no Quadro 12.

**Quadro 11. Resultados dos desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos**

Desfechos	Estudos incluídos (pembrolizumabe 200 mg vs quimioterapia)					
	Brahmer et al., 2017 (MS = 11,2 meses) (4)	Reck et al., 2016 (MS = 11,2 meses) (1)	Reck et al., 2019 (MS = 25,2 meses) (2)	Reck et al., 2021 (MS = 59,9 meses) (3)	Mok et al., 2019 (MS = 12,8 meses) (5)	de Castro et al., 2023 (MS = 61,1 meses) (6)
SG	-	HR = 0,60 (IC 95% 0,41–0,89), p = 0,005	HR 0,63 (IC 95% 0,47–0,86); p = 0,002  Ajustado para crossover: HR = 0,49 (IC 95% 0,34–0,69)	HR = 0,62 (IC 95% 0,48–0,81)	HR = 0,69 (IC 95% 0,56–0,85), p = 0,0003	HR = 0,68 (IC 95% 0,57–0,81)
SLP	-	HR = 0,50 (IC 95% 0,37–0,68), p < 0,001	-	HR = 0,50 (IC 95% 0,39–0,65)	HR = 0,81 (IC 95% 0,67–0,99), p = 0,0170	HR = 0,86 (IC 95% 0,72–1,02)
SLSP	-	-	-	HR = 0,51 (IC 95% 0,39–0,67)	-	HR = 0,64 (IC 95% 0,54–0,76)
TRO	-	44,8% (IC 95% 36,8–53,0) % vs 27,8% (IC 95% 20,8–35,7)	44,8% vs 27,8%	46,1% (IC 95% 38,1–54,3) vs 31,1% (IC 95% 23,8–39,2)	39% (IC 95% 34–45) vs 32% (IC 95% 27–38)	39,1% (IC 95% 33,6–44,9) vs 32,3% (IC 95% 27,1–37,9)
DRE	-	NA (1,9–14,5+ meses) vs 6,3 meses (2,1–12,6+ meses)	NA vs 6,3 meses	29,1 meses (2,2–60,8+ meses) vs 6,3 meses (3,1–52,4+ meses)	20,2 meses vs 10,8 meses	28,1 meses (2,11–70,0+ meses) vs 10,8 meses (1,81–63,51+ meses)
QV	EORTC QLQ-C30: $\Delta$ +7,8 pontos (IC 95% 2,9 – 12,8), p = 0,002  QLQ-LC13: HR = 0,66 (IC 95% 0,44–0,97), p = 0,029  EQ-5D-3L: $\Delta$ +3,9 pontos (IC 95% - 0,7 – 8,4)	-	-	-	-	-
EAs	-	73,4% vs 90%	76,6% vs 90%	76,6% vs 90%	-	-
EAs grau 3-5	-	26,6% vs 53,3%	31,2% vs 53,3%	31,2% vs 53,3%	-	-
EAs graves	-	21,4% vs 20,7%	22,7% vs 20,7%	22,7% vs 20,7%	-	-

Legenda: EA: eventos adversos; EORTC QLQ-C30: avaliação da qualidade de vida global; EQ-5D-3L: avaliação geral da saúde; DRE: duração da resposta; HR: razão de risco em relação ao tempo; IC: intervalo de confiança; MS: mediana de seguimento; NA: não alcançada; QLQ-LC13: avaliação do tempo até deterioração dos sintomas pulmonares; QV: qualidade de vida; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLSP: sobrevida livre de segunda progressão; TRO: taxa de resposta objetiva.

## 6.4 Avaliação do risco de viés (ROB-2)

A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2 (32) é apresentada na Figura 3. Foram considerados os desfechos relacionados à sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de segunda progressão, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, qualidade de vida e eventos adversos.

Os resultados indicam que o estudo de Brahmer et al. (2017) (4) apresentou algumas preocupações quanto ao risco de viés, particularmente nos Domínios 2 (desvios das intervenções pretendidas) e 4 (mensuração dos desfechos), devido ao desenho aberto do ensaio e à natureza subjetiva do desfecho de qualidade de vida, o que pode ter favorecido vieses de performance e detecção. De forma análoga, os estudos de Reck et al. (2016, 2019, 2021) (1–3) também apresentaram algumas preocupações para o desfecho de eventos adversos. Em ensaios não cegos, participantes e investigadores podem relatar sintomas de forma diferencial entre os grupos, introduzindo viés de detecção.

Todos os estudos que avaliaram desfechos objetivos — SG, SLP, SLSP, TRO e DRE — apresentaram baixo risco de viés. Para esses desfechos, a ausência de cegamento não compromete significativamente a validade da mensuração, dado seu caráter objetivo e a adjudicação por comitês independentes.

Relatório preliminar

Autor et al., (ano)	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
---------------------	-------------	------------	----	----	----	----	----	-------

Sobrevida global

Reck et al., 2016(1)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2019(2)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Mok et al., 2019(5)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
De Castro et al., 2023 (6)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

Sobrevida livre de progressão

Reck et al., 2016(1)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Mok et al., 2019(5)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
De Castro et al., 2023 (6)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

Sobrevida livre de segunda progressão

Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
De Castro et al., 2023 (6)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

Taxa de resposta objetiva

Reck et al., 2016(1)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Mok et al., 2019(5)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
De Castro et al., 2023 (6)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

Duração da resposta

Reck et al., 2016(1)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Mok et al., 2019(5)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
De Castro et al., 2023 (6)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

Qualidade de vida

Brahmer et al., 2017 (4)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
--------------------------	---------------	---------------	--	--	--	--	--	--

Eventos adversos

Reck et al., 2016(1)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2019(2)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						
Reck et al., 2021(3)	Pembrolizumbe	Quimioterapia						

## Figura 7. Avaliação do risco de viés pelos pareceristas utilizando a ferramenta ROB-2

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

### 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) (33). O Quadro 13 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 SG e TRO;
- **Muito baixa** para SLP (devido à elevada heterogeneidade e imprecisão extrema do intervalo de confiança);
- **Baixa** para QV (devido a preocupações metodológicas e imprecisão) e EAs graves (devido a preocupações quanto ao relato de desfechos de segurança em ensaios abertos).



Para os desfechos importantes, a certeza foi classificada como:




- **Moderada** para qualquer evento adverso (devido a preocupações metodológicas relacionadas ao desenho aberto);
- **Baixa** para DRE (devido à imprecisão extrema do intervalo de confiança).



Relatório preliminar

**Quadro 12. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE**

Contexto: Pembrolizumabe como primeira linha de tratamento comparado à quimioterapia à base de platina tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático, PD-L1-positivo

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)		
<b>Sobrevida Global</b>									
2(*)	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>HR = 0,66 (IC95% 0,57–0,76); I<sup>2</sup> = 0%</b>	 Alta	CRÍTICO
<b>Sobrevida Livre de Progressão</b>									
2(*)	ECR	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	muito grave <sup>b</sup>	nenhum	HR = 0,66 (IC95% 0,02 – 20,70); I <sup>2</sup> = 91,5%;	 Muito Baixa	CRÍTICO
<b>Taxa de Resposta Objetiva</b>									

2(*)	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	<b>RR = 1,30; IC95% 1,09–1,55; I<sup>2</sup> = 15,7%</b>	 Alta	CRÍTICO
<b>Qualidade de vida</b>									
1 (**)	ECR	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	EORTC QLQ-C30: Δ +7,8 pontos (IC 95% 2,9 – 12,8; p = 0,002)  QLQ-LC13: HR 0,66 (IC 95% 0,44 – 0,97; p = 0,029)  EQ-5D-3L: Δ +3,9 pontos (IC 95% –0,7 – 8,4) — sem diferença estatística	 Baixa	CRÍTICO
<b>Eventos adversos graves</b>									
1 (***)	ECR	grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos  Reck et al. 2021: 22,7% vs 20,7%	 Baixa	CRÍTICO

Qualquer evento adverso									
1 (***)	ECR	grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Reck et al. 2021: 76,6% vs 90% (59,9 meses)	 Moderada	IMPORTANTE
Duração da resposta									
2(*)	ECR	não grave	não grave	não grave	muito grave <sup>g</sup>	nenhum	Reck et al. (2021): 29,1 meses (2,2– 60,8) vs 6,3 meses (3,1–52,4)  De Castro et al. (2023): 28,1 meses (2,11- 70,0+ meses) vs 10,8 meses (1,81- 63,51+ meses)	 Baixa	IMPORTANTE

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

(\*) Reck et al. (2021) (3), e de Castro et al. (2019) (6);

(\*\*) Brahmer et al., 2017 (4)

(\*\*\*) Reck et al. (2021) (3)

Explicações: a - Elevada heterogeneidade ( $I^2 = 88,4\%$ ,  $p < 0,01$ ) com estimativas variando de HR 0,50 a 0,81. Essa dispersão indica possível variabilidade entre estudos (ex.: populações distintas ou diferentes seguimentos); b- O intervalo de confiança do modelo de efeitos aleatórios (0,03–13,72) é muito amplo e cruza a linha de nulidade, não permitindo afirmar com segurança o benefício; c- Apesar de o estudo ser um ECR, o gráfico de risco de viés mostra alguns domínios com algumas preocupações” (dados incompletos e relato seletivo de desfechos de QV); d- Embora alguns resultados mostram significância, o intervalo de confiança é amplo e inclui ausência de efeito em uma das medidas (EQ-5D-3L), sugerindo incerteza na magnitude real do benefício; e- Apesar de baixo risco em grande parte dos domínios, há preocupações moderadas quanto ao relato seletivo e possíveis perdas de seguimento nos eventos adversos, típicas de análises de segurança em longo prazo; f- Apesar da consistência, as diferenças absolutas são pequenas e as estimativas não indicam superioridade clara, representando incerteza clínica na direção do efeito; g- Os intervalos de confiança do grupo controle e comparador são extremamente amplos nos dois estudos, e em algum momento se sobrepõe. Limites inferiores sugerem benefício pequeno ou incerto; limites superiores sugerem benefício muito grande. Um DoR de ~2 meses vs ~60 meses gera conclusões radicalmente diferentes

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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

### 7.1 Avaliação econômica

O Quadro 14 apresenta as principais características do estudo de custo-efetividade que comparou os resultados econômicos e clínicos do tratamento de primeira linha com pembrolizumabe em monoterapia versus quimioterapia à base de platina. A população em análise compreende pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com CPCNP em estágio IV virgens de tratamento, portadores de tumores que expressam PD-L1 com PPT  $\geq 50\%$  e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK.

Quadro 13. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. Desfechos principais (QALY e AV)
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Pembrolizumabe versus terapia padrão (quimioterapia a base de platina) em que as combinações de medicamentos e suas proporções seguiram o protocolo do estudo KEYNOTE-024	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com CPCNP em estágio IV virgens de tratamento portadores de tumores que expressam PD-L1 com PPT $\geq 50\%$ e que não possuam mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK	Parcialmente adequado. A divisão da coorte em relação aos vários esquemas terapêuticos de quimioterapia de segunda linha pode não representar o padrão de conduta no Brasil
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida global e sobrevida livre de progressão	Adequado
Horizonte temporal	Toda a vida a partir de 18 anos	Parcialmente adequado. As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão foram derivadas de ensaio clínico média de idade superior aos 60 anos
Taxa de desconto	Taxa de 5%	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade -QALY	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos de aquisição ou reembolso das alternativas terapêuticas, custo de acompanhamento do paciente nas mais diversas fases de evolução da doença (livre de progressão e pós progressão), custo do tratamento de resgate (segunda linha), custo ponderados pela incidência de eventos	Adequado

	adversos relacionados aos tratamentos e custos dos cuidados médicos no fim de vida.	
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais.	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	Modelo de sobrevida particionado de três estados	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	A simulação assumiu idade inicial de 18 anos, que difere da idade média do ensaio clínico de referência 64.5 (33-90)	Estudo de coorte sugere que a idade não possui influência significativa no prognóstico (Franceschini et al., 2017)(44). Contudo, permanece incerteza quanto à extrapolabilidade da eficácia e segurança para população mais jovem, particularmente em relação à tolerabilidade diferencial à quimioterapia
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	Adequadas

Fonte: Elaboração própria

### 7.1.1 População

A análise considerou duas coortes de pacientes com idade basal de 18 anos portadores de CPCNP metastático não tratados anteriormente cujos tumores expressassem PD-L1 com PPT  $\geq$  50% e que não possuíssem mutações gênicas sensibilizantes nos biomarcadores EGFR (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico) e ALK (Cinase Anaplásica do Linfoma).

### 7.1.2 Perspectiva

A perspectiva do SUS foi adotada para a apuração dos custos. Os parâmetros para o cálculo da efetividade, especialmente os escores de utilidade, foram derivados de estimativas internacionais sem parâmetro de comparação com normas brasileiras para qualidade de vida, constituindo fonte de incerteza adicional.

### 7.1.3 Horizonte temporal

O modelo analítico foi programado para o acompanhamento semanal dos desfechos relacionados às coortes representativas da intervenção e do comparador, assumindo um período máximo de 40 anos de sobrevida. Os parâmetros de sobrevida levaram as coortes à exaustão em aproximadamente 20 anos.

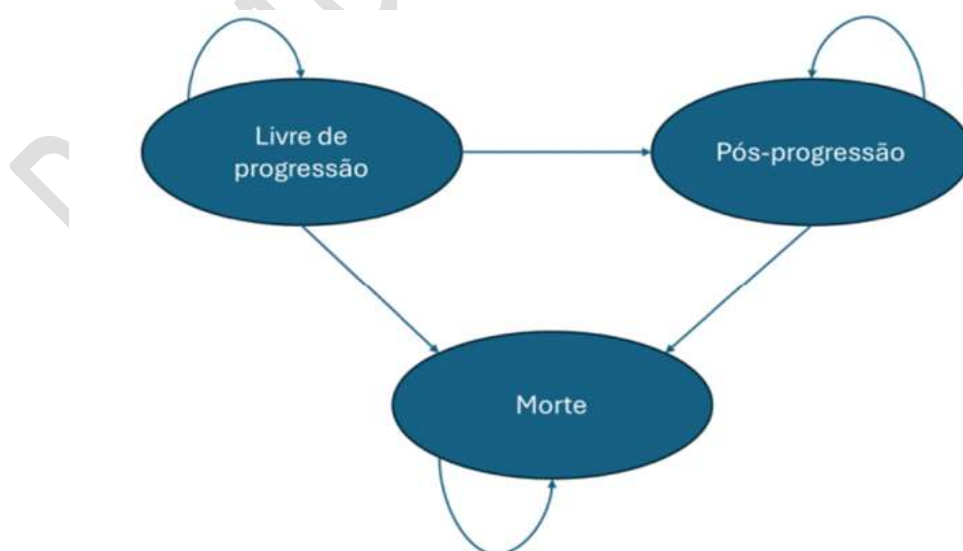
#### 7.1.4 Posologia utilizada no modelo

O tratamento no braço intervenção adotou a posologia testada no ensaio clínico KEYNOTE-024 (3) e consistiu na administração de 200mg de pembrolizumabe (dois frascos de 100 mg) a cada três semanas por um período máximo de 40 meses. O comparador se caracterizou pela administração de terapias à base de platina que poderiam ser compostas por cisplatina ou carboplatina associadas a pemetrexede ou gencitabina ou a alternativa de associação entre carboplatina e paclitaxel.

#### 7.1.5 Metodologia e Pressupostos

O estudo de custo-efetividade foi construído com base em um modelo de sobrevida particionado de três estágios que simulou coortes que estiveram sujeitas a possibilidade de se manterem estáveis, experimentarem a progressão da doença metastática ou morrerem após ou durante ciclos de tratamento de primeira linha, segunda linha ou terceira linha de acordo com o desenho do estudo pivotal KEYNOTE-024 (3). As características de base das coortes simuladas no estudo levaram em consideração alguns dos padrões da população participante do estudo Keynote-024.

A partir do tratamento inicial com pembrolizumabe 200 mg ou quimioterapia a base de platina as coortes passaram a ser subdivididas ao longo do tempo entre os três estados do modelo em função da eficácia de cada alternativa terapêutica. Enquanto os pacientes não evoluíssem do estado inicial (livre de progressão), poderiam permanecer em tratamento até no máximo 30 meses, mudar de regime terapêutico em função do tratamento ineficaz e progressão da doença ou morrer em qualquer uma das semanas de acompanhamento. A representação esquemática do modelo de simulação ilustra as transições previstas para as coortes ao longo do horizonte temporal proposto, conforme pode ser observado na Figura 8.



**Figura 8. Representação esquemática do modelo de sobrevida particionado proposto pelo demandante**

Fonte: Dossiê demandante (27)

No modelo, a progressão entre os estados ocorreu conforme as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão estimadas a partir dos resultados do ensaio clínico pivotal. A seleção das funções paramétricas baseou-se nos critérios de informação BIC (*Bayesian Information Criterion*) e AIC (*Akaike Information Criterion*), sendo selecionadas as curvas com melhores ajustes (menores valores). A eficácia dos tratamentos com a intervenção e o comparador foi estimada a partir de curvas construídas com base nos dados extraídos das curvas de Kaplan-Meier do estudo KEYNOTE-024 (3), complementadas com imputação de dados para as semanas restantes mediante extrapolação.

A Figura 9 apresenta as curvas de sobrevida global das coortes tratadas com pembrolizumabe e com quimioterapia. A Figura 10 apresenta as curvas de sobrevida livre de progressão.

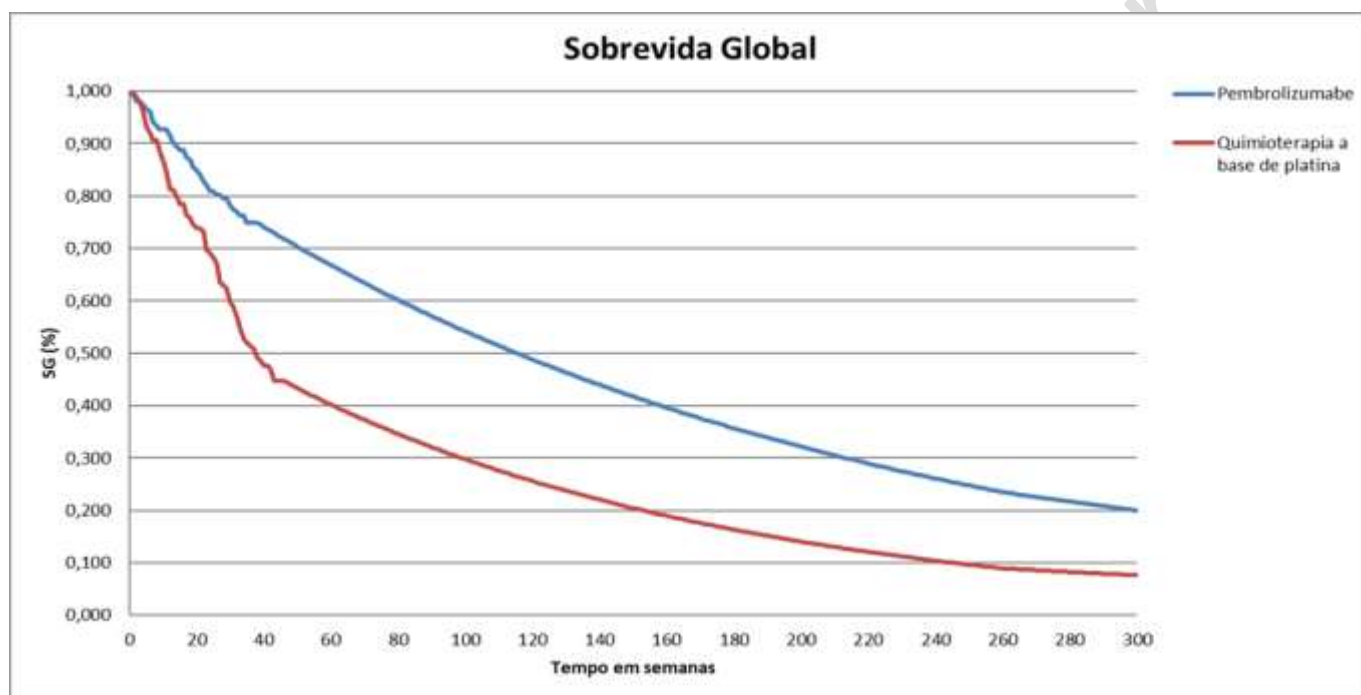
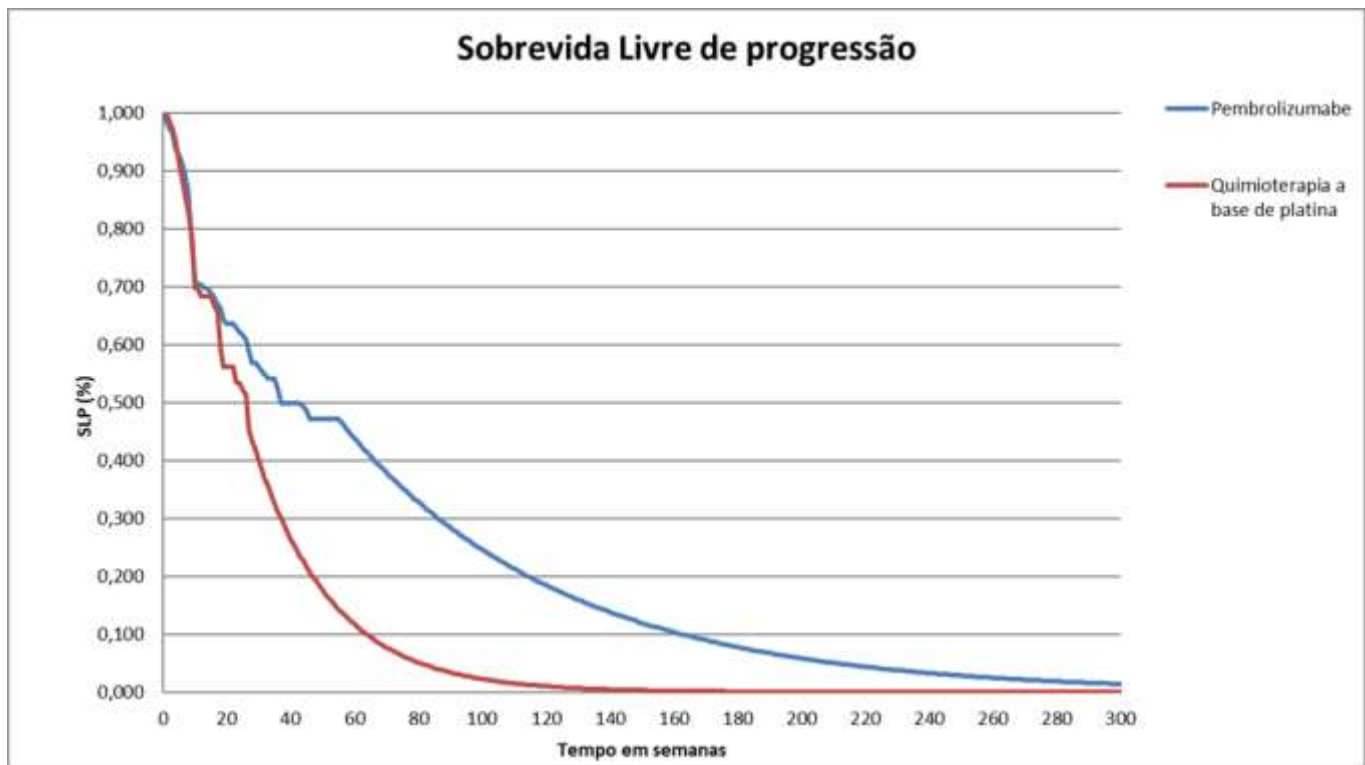


Figura 9. Curvas de sobrevida global

Fonte: Dossiê demandante (26); (Reck, 2021)(3)



**Figura 10. Curvas de sobrevida livre de progressão**

Fonte: Dossiê demandante (27); (Reck, 2021)(3)

Os melhores ajustes para as curvas de sobrevida global foram alcançados com a função paramétrica exponencial para ambas as coortes. Para as curvas de sobrevida livre de progressão, as funções adotadas foram a exponencial para a coorte submetida ao tratamento com pembrolizumabe e gama generalizada para a quimioterapia, embora melhores resultados também tenham sido obtidos com a função exponencial neste último caso. A substituição dos parâmetros para a curva de sobrevida livre de progressão do braço comparador pela função exponencial não revelou mudanças substanciais de impacto clínico ou econômico.

Os desfechos em saúde relativos a cada modalidade de tratamento foram ponderados por dados de utilidade (qualidade de vida). Os escores de utilidade foram atribuídos com base no tempo decorrido até a morte, de forma que indivíduos que evoluíram a óbito mais precocemente estiveram associados a valores menores. A tabela 1 apresenta os dados compilados das medidas de utilidade.

**Tabela 1. Parâmetros demográficos e medidas de utilidade por tempo de sobrevida**

Tempo de sobrevida	Pembrolizumabe	Quimioterapia
≥360	0,820	0,788
[180, 360)	0,715	0,700
[30, 180)	0,611	0,633
<30	0,610	0,514

Fonte: Dossiê demandante (27); Brahmer, 2017(4)

### 7.1.6 Custos

Incorporaram-se os custos diretos envolvidos com o tratamento com pembrolizumabe e quimioterapia à base de platina, além dos custos relacionados a eventos adversos e eventuais tratamentos de segunda e terceira linha conforme os percentuais informados na evidência de base (3). Somaram-se aos custos com medicamentos aqueles atribuíveis ao consumo anual de recursos de saúde ambulatoriais e hospitalares. Especificamente, foram considerados os gastos com acompanhamento e manejo da doença metastática estável (não evolutiva), da disseminação da metástase para o sistema nervoso central (SNC), da progressão para outros sítios e dos cuidados ao fim de vida. A tabela 2 apresenta os valores adotados para os principais componentes e categorias de custo.

**Tabela 2. Principais componentes de custos utilizados no modelo**

Componente de custo	Valor (R\$)	Fonte
<b>Medicamentos</b>		
Pembrolizumabe 100 mg (Frasco-Ampola com 25mg/mL- 4ml)	15.120,00 <sup>1</sup>	Dossiê (27) ; Sigtap(45)
Quimioterapia	1.100,00	Sigtap (45)
<b>Efeitos adversos</b>		
Tratamento da anemia ou neutropenia	54,32	Sigtap (45)
Tratamento da pneumonite/pneumonia ou trombocitopenia	45,93	Sigtap (45)
<b>Acompanhamento e manejo</b>		
Doença estável (Hospitalar+Ambulatorial)	4.611,57	Sigtap (45)
Doença progressiva não SNC <sup>2</sup> (Hospitalar+Ambulatorial)	6.572,41	Sigtap (45)
Doença progressiva SNC <sup>2</sup> (Hospitalar+Ambulatorial)	5.200,06	Sigtap (45)
Fase terminal da doença	791,64	Sigtap (45)

Fonte: Elaboração própria – Legenda: 1 – Custo do ciclo calculado considerando a dose de 200mg a cada 3(três) semanas conforme estudo KEYNOTE-024 (Reck, 2021)(3) e a partir do preço proposto pelo demandante no seu dossiê para a apresentação comercial contendo 1(um) frasco de 100mg com registro Anvisa/MS Nº 1017102090017.

### 7.1.7 Resultados do cenário base

A simulação dos desfechos clínicos e econômicos a partir do seguimento de uma coorte simulada de 1.000 indivíduos adultos revelou que a intervenção com pembrolizumabe em monoterapia na primeira linha de tratamento apresenta resultados clínicos superiores à quimioterapia à base de platina, expressos pelo aumento dos anos de vida (3,08 vs 1,73) e anos de vida ajustados por qualidade (2,41 vs 1,27). A mesma tendência foi observada na variável custo, em que a monoterapia com pembrolizumabe apresentou maior consumo de recursos, expresso por um custo incremental de R\$ 265.617,86 (duzentos e sessenta e cinco mil, seiscentos e dezessete reais e oitenta e seis centavos).

Os resultados apresentados refletem especialmente os desfechos em custo do modelo após a parametrização do gasto por ciclo de pembrolizumabe considerando que o custo do medicamento representa 100% do valor de aquisição. Essa consideração se faz necessária uma vez que, em soluções injetáveis que não possuem *overfill* (preenchimento em

excesso), a dose efetiva corresponde a um percentual da dose total; porém, na perspectiva do Sistema de Saúde, o custo percebido é o valor integral do preço de aquisição.

Nessas condições, o uso do pembrolizumabe representa um custo adicional de R\$ 233.429,22 (duzentos e trinta e três mil, quatrocentos e vinte e nove reais e vinte e dois centavos) para cada ano de vida ajustado por qualidade adicional. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do tratamento com pembrolizumabe frente à quimioterapia à base de platina supera substancialmente o limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY recomendado pela CONITEC (46). A Tabela 3 apresenta os resultados da simulação de custo-efetividade.

**Tabela 3. Resultado da análise de custo-efetividade com ajuste do fator de correção de 2,8**

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Quimioterapia	64.796,12	1,27	-	-	-
Pembrolizumabe	330.413,97	2,41	265.617,86	1,14	233.429,22

Fonte: Dossiê do demandante(27)- Legenda: QALY – Anos de Vida Ajustados por Qualidade; RCEI – Razão de Custo-efetividade Incremental.

### 7.1.8 Resultados do cenário alternativo (sem ajuste com fator de correção de 2,8)

Considerando que o ajuste dos valores atribuídos aos procedimentos listados na tabela SIGTAP por fator de multiplicação de 2,8 pode representar fonte de incerteza, os pareceristas elaboraram um cenário alternativo que desconsiderou o ajuste aplicado pelo demandante, aplicou os valores originais da tabela de procedimentos e explorou os limites de eficiência do pembrolizumabe frente à quimioterapia sob limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY. O fator multiplicador de 2,8 foi originalmente aplicado para ajustar a defasagem da tabela SIGTAP em relação aos custos efetivamente praticados no SUS. A Tabela 4 apresenta os principais resultados do cenário alternativo.

**Tabela 4. Resultado da análise de custo-efetividade sem ajuste dos custos SIGTAP**

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Quimioterapia	23.141,47	1,27	-	-	-
Pembrolizumabe	275.919,27	2,41	252.777,80	1,14	222.145,17

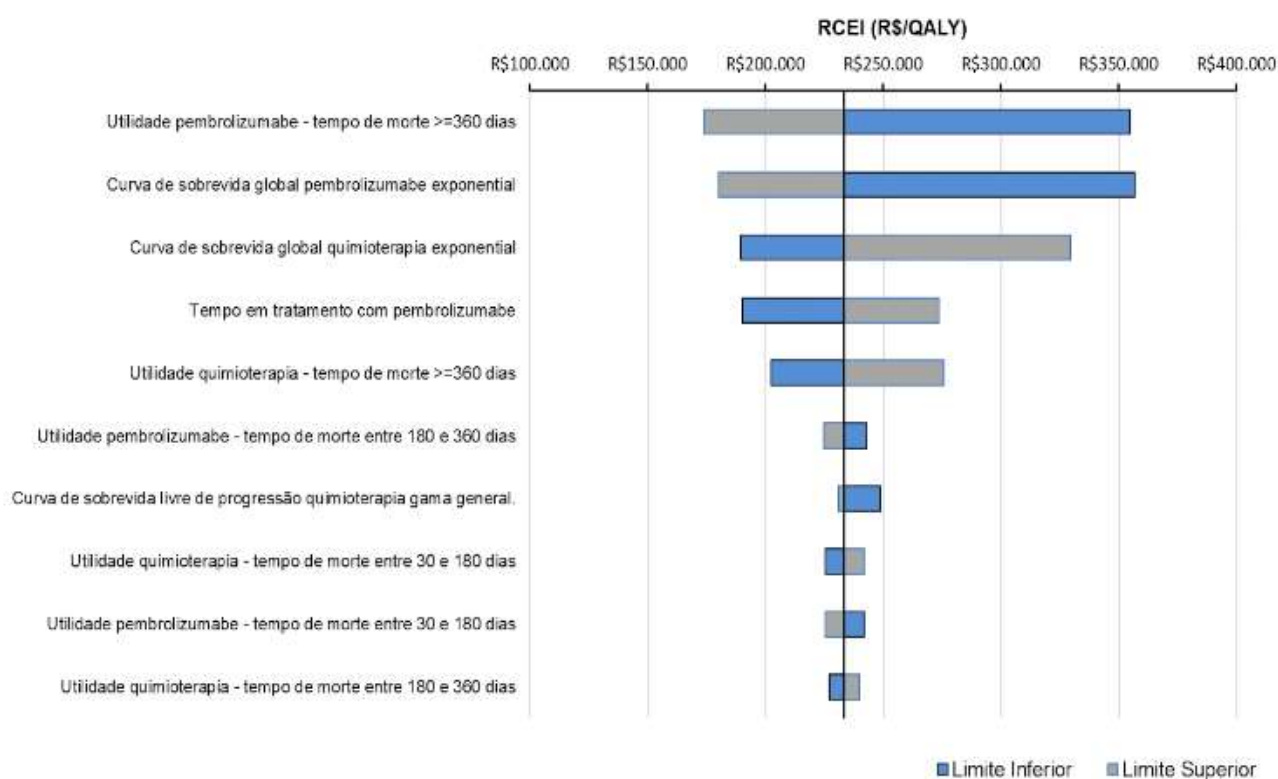
Fonte: Elaboração Própria - Legenda: QALY – Anos de Vida Ajustados por Qualidade; RCEI – Razão de Custo-efetividade Incremental.

Mesmo neste cenário mais favorável, o RCEI permanece substancialmente acima do limiar de aceitabilidade recomendado pela CONITEC, reforçando a robustez dos achados do cenário base quanto à eficiência econômica limitada da tecnologia.

## 7.1.9 Análise de sensibilidade

### 7.1.9.1 Análise de sensibilidade determinística

No intuito de explorar as incertezas do modelo e o impacto das variáveis sobre os resultados, foi realizada análise de sensibilidade univariada que identificou as estimativas mais influentes e quais seriam responsáveis por produzir mudanças significativas nos custos, efetividade e, por consequência, na razão de custo-efetividade alcançada no cenário base. O Gráfico 1 apresenta, de forma hierárquica, os parâmetros mais relevantes conforme diagrama de tornado.



**Gráfico 1. Análise de sensibilidade univariada do modelo de custo-efetividade**

Fonte: Dossiê demandante (27).

O Gráfico 1 ilustra os resultados associados às variáveis mais influentes do modelo, cujas incertezas alteram substancialmente o RCEI. Os parâmetros relacionados à efetividade das alternativas, especificamente os escores de utilidade e as estimativas temporais das curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, mostraram-se a maior fonte de incerteza.

O limite superior da variação do escore de utilidade dos pacientes que evoluíram a óbito após 360 dias do início da terapia com pembrolizumabe (escore = 0,92), ainda que improvável na realidade, reduz a RCEI final, mas não a ponto de alterar a interpretação de eficiência demonstrada no cenário base. O escore de 0,61, que representa o limite inferior

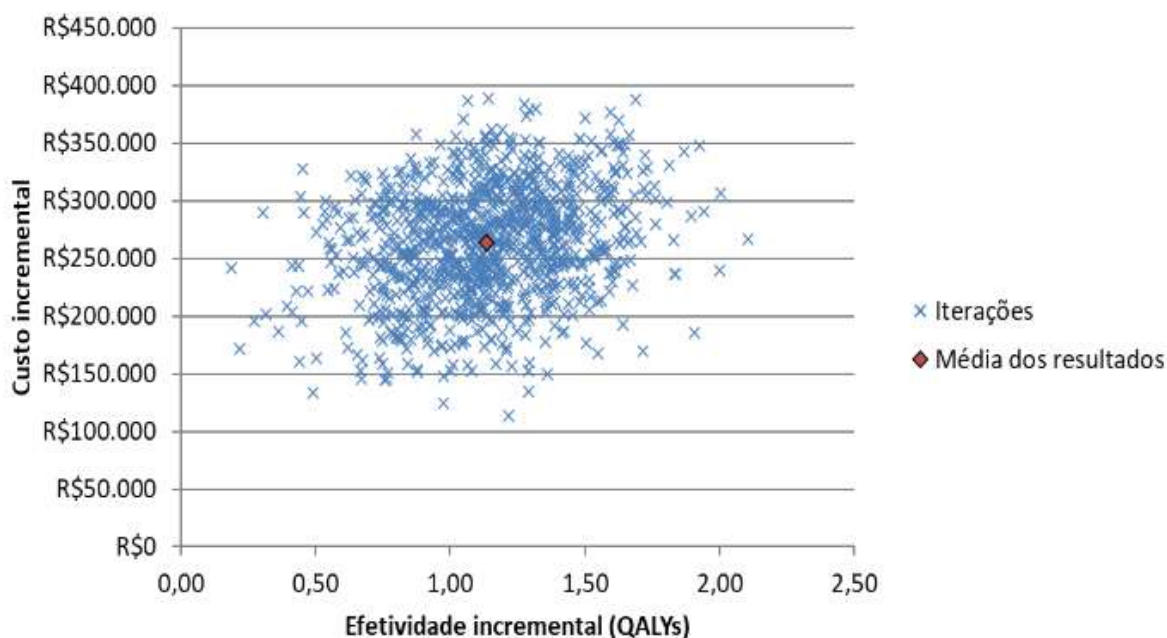
do parâmetro, aumenta o RCEI em aproximadamente 52% e totaliza um gasto de R\$ 355.008,78 (trezentos e cinquenta e cinco mil, oito reais e setenta e oito centavos) por ano de vida ajustado por qualidade.

Variações em escalas semelhantes foram observadas quando aplicados os limites superior e inferior das curvas de sobrevida global para o pembrolizumabe e para a quimioterapia. Esses impactos da sobrevida no valor do RCEI, apesar de numericamente mais modestos, são mais preocupantes, pois levantam dúvida sobre o real desempenho das tecnologias e, por consequência, sobre o grau de certeza da estimativa de eficiência comparativa. Ainda que em todas as variações desse parâmetro o RCEI se mantenha acima do limite de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, quando aplicado o limite inferior (menor sobrevida) para a coorte do pembrolizumabe e o limite superior (maior sobrevida) para a coorte tratada com quimioterapia, o RCEI se eleva entre 41% e 53%.

Parâmetros como tempo em tratamento com pembrolizumabe, taxa de desconto, custos de aquisição das alternativas terapêuticas e sobrevida livre de progressão para a quimioterapia apresentam impacto marginal no RCEI.

### 7.1.9.2 Análise de sensibilidade probabilística

Para avaliar a probabilidade de que variações nos parâmetros confirmam ou alteram os resultados do cenário principal e reduzir a incerteza da variação isolada de parâmetros, foi conduzida análise de sensibilidade probabilística composta por 1.000 iterações. O Gráfico 2 demonstra a distribuição da relação de custo-efetividade incremental.



**Gráfico 2. Diagrama de dispersão da análise probabilística do custo incremental**

Fonte: Dossiê demandante (27)

A análise de sensibilidade probabilística estimou os valores médios de custos e efetividades incrementais do pembrolizumabe e explorou amplamente a distribuição dos resultados. O custo incremental médio do pembrolizumabe

foi de R\$ 263.773,28 (duzentos e sessenta e três mil, setecentos e setenta e três reais e vinte e oito centavos) e a efetividade incremental média de 1,13 QALYs, resultando em RCEI médio de R\$ 232.730,71 (duzentos e trinta e dois mil, setecentos e trinta reais e setenta e um centavos). Este valor médio da análise probabilística aproxima-se substancialmente do resultado obtido no cenário base (R\$ 233.429,22/QALY), conferindo robustez aos achados.

O exame detido dos dados da análise de sensibilidade probabilística revelou que aproximadamente 79% das iterações resultaram em RCEIs situados na faixa entre R\$ 200.000/QALY e R\$ 300.000/QALY. A probabilidade de o pembrolizumabe apresentar valor de custo-efetividade abaixo do limiar é de 1%. Em síntese, a análise de sensibilidade probabilística demonstra que, sob nenhuma variação paramétrica dentro dos intervalos de incerteza estabelecidos, a tecnologia se torna custo-efetiva segundo o limiar de R\$ 120.000/QALY recomendado pela CONITEC.

### 7.1.10 Limitações do modelo de custo efetividade

É importante destacar que a simulação dos custos e consequências dos tratamentos para o CPCNP está associada a extrapolações e simplificações da realidade.

Existe incerteza considerável sobre os dados de utilidade. Os escores foram derivados de estudo multicêntrico que incluiu indivíduos de diversas nacionalidades, o que reduz o poder de extrapolação para a realidade nacional. Adicionalmente, a metodologia de coleta dos dados do estudo pivotal KEYNOTE-024 (3) diferenciou a qualidade de vida não por estado de saúde, como usual, mas em função do tempo de sobrevivência do paciente. Essa abordagem diminui a capacidade de comparabilidade entre os resultados alcançados nesta análise e outros estudos disponíveis na literatura (47). A estratificação por tempo até o óbito, em substituição à estratificação por estado de saúde, pode introduzir viés direcional de difícil quantificação, constituindo limitação metodológica de relevância para a interpretação dos resultados.

Os dados de desfecho associados ao comparador do pembrolizumabe não estão relacionados a protocolo padrão de uso da cisplatina ou carboplatina. No ensaio clínico utilizado como fonte de dados, a combinação dos medicamentos análogos de platina seguiu critérios estabelecidos pelo investigador e representa média de resultados do uso de um conjunto (*pool*) de tecnologias (3). O *mix* de associações quimioterápicas pode não refletir a prática clínica nacional, o que impõe incerteza sobre o poder de extrapolação do modelo para a população usuária do SUS. Caso a prática brasileira privilegie esquemas com maior ou menor eficácia que o *mix* do estudo, a estimativa de eficiência comparativa seria respectivamente subestimada ou superestimada.

As curvas de SG e SLP possuem influência crítica no modelo. Alterações dentro dos limites de incerteza estabelecidos na análise de sensibilidade modificam substancialmente o RCEI e tornam o pembrolizumabe provavelmente menos eficiente.

A população considerada no modelo não se assemelha em termos de faixa etária à população incluída no estudo de referência. O ensaio clínico KEYNOTE-024 incluiu no braço intervenção pacientes com mediana de idade de 64,5 anos e intervalo de 33 a 90 anos. Apesar de existirem evidências de que não há relação direta entre idade e prognóstico do

CPCNP (44,48), e que a idade não deve ser considerada fator prognóstico independente, é importante reconhecer que ainda assim constitui extrapolação assumir que as tecnologias em análise teriam o mesmo desempenho (eficácia e segurança) em população idosa e em população de adultos jovens.

Pacientes idosos tendem a apresentar risco aumentado de efeitos adversos quando submetidos a tratamento citotóxico à base de platina e maior necessidade de redução de dose ou interrupção do tratamento (49). Por ser mais bem tolerado por pacientes mais jovens, o tratamento com platina tende a ser realizado com dose padrão sem necessidade de ajuste, permitindo alcançar maior intensidade de dose e, potencialmente, maior eficácia da quimioterapia à base de platina. Essa questão pode estreitar a distância de eficácia entre as alternativas no mundo real em relação ao estimado no modelo de custo-efetividade, favorecendo o comparador em população mais jovem e, conseqüentemente, superestimando o benefício incremental do pembrolizumabe. Esta limitação reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados de eficiência econômica apresentados.

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário foram considerados os custos da Imunohistoquímica para identificação dos indivíduos com expressão da proteína PD-L1  $\geq 50\%$ , dentre aqueles que não possuem mutações no gene EGFR e rearranjo no gene ALK, e os custos diretos associados aos tratamentos de primeira linha, extraídos da análise de custo-efetividade e projetados para os próximos cinco anos a contar de 2026. Foram adotadas as mesmas premissas do estudo de custo-efetividade quanto à perspectiva da análise, intervenção, comparador e definição da população elegível. As análises seguiram as recomendações técnicas estabelecidas pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (50).

A estimativa da população-alvo foi concebida com base na combinação do método de demanda aferida e método epidemiológico. O primeiro foi adotado para capturar o número anual de pacientes que iniciam tratamento de primeira linha para CPCNP avançado. O segundo foi empregado para estimar, dentro da população que obtém o primeiro acesso terapêutico, a parcela elegível para o uso do pembrolizumabe na indicação proposta.

O cálculo da população seguiu dados e pressupostos do Relatório de Recomendação nº 859 da CONITEC, com objetivo de manter coerência e comparabilidade entre as análises (25). Adotou-se a demanda aferida/projetada da população divulgada no relatório nº 859, especificamente aquela compreendida no período entre 2026 e 2028. Para completar a série temporal de cinco anos, o intervalo entre 2028 e 2030 foi estimado mediante previsão linear. A identificação da parcela do subgrupo que seria beneficiária da nova modalidade terapêutica foi realizada com base no percentual de indivíduos cujos tumores apresentavam expressão do receptor PD-L1 em mais de 50% das células, mas sem mutações ALK e EGFR (51). A tabela 5 apresenta o total de pacientes estimados para o período 2026-2030.

**Tabela 5. Estimativa da população elegível entre 2026 e 2030 conforme modelo do demandante**

População	Ano				
	2026	2027	2028	2029	2030
Número de pacientes portadores de CPCNP avançado	6135	6157	6177	6210	6237
Número de pacientes sem mutação ALK e EGFR	5243	5262	5279	5307	5352
Número de pacientes com expressão PD-L1 >=50%	935	938	941	946	950

Fonte: Dossiê do demandante(27)

O cálculo do impacto orçamentário considerou as seguintes variáveis: (A) o custo total com cada alternativa terapêutica; (B) a população elegível, expressa pela subpopulação especificada de pacientes portadores de CPCNP; (C) o número de pacientes elegíveis para a imunohistoquímica de expressão da proteína PD-L1. Foi considerado que o número de indivíduos que seriam elegíveis para o exame de PD-L1 seria a população sem mutação ALK e EGFR e (D) participação de mercado (*market-share*) de cada alternativa ao longo do tempo. O *market-share* foi distribuído conforme estimativas do Relatório de Recomendação nº 859 da CONITEC (25), que estimou 30% de participação do pembrolizumabe para o primeiro ano e acréscimos de 10 pontos percentuais para os exercícios orçamentários seguintes. A Tabela 6 apresenta os resultados da projeção da população em início de tratamento com pembrolizumabe e o impacto orçamentário anual e acumulado.

**Tabela 6. Estimativa de impacto orçamentário da difusão progressiva de 10% com ajuste de 2,8.**

Variáveis	2026	2027	2028	2029	2030	Total acumulado
Número total de pacientes elegíveis para novos tratamentos	935	938	941	946	950	4.711
Número de pacientes que usarão pembrolizumabe	280	375	471	568	665	2.359
Custo total da população tratada com quimioterapia (R\$)	28.315.514	38.490.244	46.150.567	51.422.612	55.070.510	219.449.446
Custo total da população tratada com pembrolizumabe (R\$)	71.592.002	120.090.839	153.050.032	183.599.031	213.126.306	741.458.211
Impacto orçamentário líquido (R\$)	43.276.489	81.600.595	106.899.465	132.176.419	158.055.797	522.008.765
Impacto do teste PD-L1 população elegível a imunoterapia (R\$) <sup>1</sup>	3.393.951	3.406.250	3.417.255	3.435.380	3.464.510	17.117.347
Impacto orçamentário líquido (R\$) com a inclusão do teste PD-L1	46.670.440	85.006.845	110.316.720	135.611.799	161.520.307	539.126.112

Fonte: Elaboração própria. <sup>1</sup> – Cálculo considerando a fração da população portadora de CPCNP avançado sem mutação EGFR e ALK e Valor de R\$ 647,33 para exame imunohistoquímico para expressão PD-L1.

Nota: 1 Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do

biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027.

**Tabela 7. Estimativa de impacto orçamentário da difusão progressiva de 10% sem ajuste.**

Variáveis	2026	2027	2028	2029	2030	Total acumulado
<b>Número total de pacientes elegíveis para novos tratamentos</b>	935	938	941	946	950	4.711
<b>Número de pacientes que usarão pembrolizumabe</b>	280	375	471	568	665	2.359
<b>Custo total da população tratada com quimioterapia (R\$)</b>	10.112.683	13.746.516	16.482.345	18.365.219	19.668.039	78.374.802
<b>Custo total da população tratada com pembrolizumabe (R\$)</b>	55.421.885	97.252.341	124.823.779	151.238.058	177.420.222	606.156.287
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$)</b>	45.309.202	83.505.826	108.341.434	132.872.840	157.752.183	527.781.485
<b>Impacto do teste PD-L1 população elegível a imunoterapia (R\$)<sup>1</sup></b>	3.393.951	3.406.250	3.417.255	3.435.380	3.464.510	17.117.347
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$) com a inclusão do teste PD-L1</b>	48.703.153	86.912.076	111.758.689	136.308.220	161.216.693	544.898.832

Fonte: Elaboração própria; <sup>1</sup> – Cálculo considerando a fração da população portadora de CPCNP avançado sem mutação EGFR e ALK e Valor de R\$ 647,33 para exame imunohistoquímico para expressão PD-L1.

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

O impacto orçamentário da introdução do pembrolizumabe na linha terapêutica de pacientes como CPCNP metastático, com expressão PD-L1  $\geq 50\%$  e sem mutações ALK e EGFR adicional em custos ao orçamento do SUS entre R\$ 43.276.489 (Quarenta e três milhões, duzentos e setenta e seis mil, quatrocentos e oitenta e nove reais) e R\$ 45.309.202 (Quarenta e cinco milhões, trezentos e nove mil, duzentos e dois reais) no primeiro ano da adoção. O incremento no gasto se intensifica até o último ano da projeção alcançando montantes entre R\$ 158.055.797 (Cento e cinquenta e oito milhões, cinquenta e cinco mil, setecentos e noventa e sete reais) e R\$ 157.752.183 (Cento e cinquenta e sete milhões, setecentos e cinquenta e dois mil, cento e oitenta e três reais). O total consumido em 2030 representa um acréscimo de aproximadamente 260% em relação ao ano de adoção. No fim do período de 2026 a 2030, o que se verifica é que a adoção do pembrolizumabe implica no gasto incremental acumulado que varia entre R\$ 522.008.765

(Quinhentos e vinte e dois milhões, oito mil, setecentos e sessenta e cinco reais) e R\$ 544.898.832 (Quinhentos e quarenta e quatro milhões, oitocentos e noventa e oito mil, oitocentos e trinta e dois reais), o que representa mais do que o dobro do que é destinado atualmente com o tratamento disponível no SUS.

A estimativa da população, assim como de outras variáveis do estudo de impacto orçamentário, representa fonte de incerteza. As evidências sobre a frequência da expressão PD-L1  $\geq 50\%$  são amplamente variáveis. O próprio estudo nacional que forneceu os dados epidemiológicos sobre a população de interesse reconhece, na comparação de seus resultados com investigações internacionais, que existe considerável intervalo de confiança no montante de indivíduos que faria parte da população elegível (12,8% - 26%) (51). Uma das formas de explorar e reduzir a incerteza é a construção de cenários alternativos que representem desde estimativas mais conservadoras até projeções mais agressivas. Este conjunto de informações pode auxiliar o tomador de decisão a visualizar o provável espectro do comprometimento dos recursos da saúde (51).

Diante da incerteza do cenário de referência, foram estimados dois cenários alternativos que assumiram prevalência mais modesta da expressão PD-L1  $\geq 50\%$  na população brasileira (12,8%), bem como cenário mais desafiador para as contas públicas, em que a população elegível é acrescida pela estimativa de 26% dos pacientes apresentarem superexpressão de proteínas transmembranares. A Tabela 7 apresenta os resultados dos cenários de prevalência de expressão PD-L1  $\geq 50\%$  de 12,8% e 26%, além da diferença entre ambos.

Relatório preliminar

**Tabela 7. Cenários alternativos com modificação da prevalência da expressão PD-L1 >=50%**

Variáveis	2026	2027	2028	2029	2030	Impacto acumulado
<b>Número de pacientes elegíveis para novos tratamentos (12,6%)</b>	198	265	333	401	470	1.667
<b>Custo total da população tratada com comparador (R\$)</b>	20.009.841	27.200.060	32.613.413	36.339.030	38.916.905	155.079.249
<b>Custo total da população tratada com pembrolizumabe (R\$)</b>	50.592.217	84.865.091	108.156.500	129.744.688	150.610.850	523.969.347
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$)</b>	30.582.376	57.665.031	75.543.088	93.405.658	111.693.945	368.890.097
<b>Impacto do teste PD-L1 população elegível a imunoterapia (R\$)<sup>1</sup></b>	3.393.951	3.406.250	3.417.255	3.435.380	3.464.510	17.117.347
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$) com a inclusão do teste PD-L1</b>	33.976.327	61.071.281	78.960.343	96.841.038	115.158.455	386.007.444
<b>Número de pacientes elegíveis para novos tratamentos (26%)</b>	409	547	686	828	970	3.440
<b>Custo total da população tratada com comparador (R\$)</b>	41.290.149	56.127.108	67.297.518	74.985.301	80.304.725	320.004.800
<b>Custo total da população tratada com pembrolizumabe (R\$)</b>	104.396.639	175.118.441	223.180.080	267.727.135	310.784.294	1.081.206.589
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$)</b>	63.106.490	118.991.333	155.882.562	192.741.834	230.479.569	761.201.788
<b>Impacto do teste PD-L1 população elegível a imunoterapia (R\$)<sup>1</sup></b>	3.393.951	3.406.250	3.417.255	3.435.380	3.464.510	17.117.347
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$) com a inclusão do teste PD-L1</b>	66.500.441	122.397.583	159.299.817	196.177.214	233.944.079	778.319.135
<b>Diferença na estimativa do número de pacientes elegíveis para novos tratamentos (26%vs12,6%)</b>	211	282	354	427	500	1.773
<b>Custo total da população tratada com comparador (R\$)</b>	21.280.307	28.927.048	34.684.105	38.646.270	41.387.820	164.925.551
<b>Custo total da população tratada com pembrolizumabe (R\$)</b>	53.804.421	90.253.350	115.023.580	137.982.446	160.173.444	557.237.242
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$)</b>	32.524.114	61.326.303	80.339.474	99.336.176	118.785.624	392.311.691
<b>Impacto do teste PD-L1 população elegível a imunoterapia (R\$)<sup>1</sup></b>	3.393.951	3.406.250	3.417.255	3.435.380	3.464.510	17.117.347
<b>Impacto orçamentário líquido (R\$) com a inclusão do teste PD-L1</b>	35.918.065	64.732.552	83.756.729	102.771.556	122.250.134	409.429.038

Fonte: Elaboração própria. <sup>1</sup> – Cálculo considerando a fração da população portadora de CPCNP avançado sem mutação EGFR e ALK . Custo unitário considerado para o teste PD-L1 - R\$ 647,33 procedimento 40601188 conforme orientação do DGTIS/SCTIE/MS. De acordo com os ofícios nº 14/2026/CGATS/DGITS/SCTIE/MS e pelo s/nº, de 10 de fevereiro de 2026, encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE), o demandante assume o compromisso de disponibilizar o teste de expressão do biomarcador PD-L1 no âmbito do programa PD-Point, sem custo para os serviços de saúde, incluindo logística, realização do exame por laboratórios credenciados e acesso à plataforma de solicitação e resultados, com subsídio integral da testagem até 1º de dezembro de 2027.

A análise dos cenários oferece uma ampla perspectiva do impacto orçamentário que pode ser gerado com a adoção do tratamento com pembrolizumabe. Na melhor das estimativas, a diferença na estimativa do impacto orçamentário incremental ao longo de 5 (cinco) anos com prevalência de PD-L1 na faixa de 12,6%, representaria uma redução de R\$ 153.118.668 (cento e cinquenta e três milhões, cento e dezoito mil, seiscentos e sessenta e oito reais) em relação ao cenário de referência (Sem o teste PD-L1). Estimativas mais agressivas, representadas pela comparação entre o cenário principal (sem o exame imunohistoquímico para PD-L1) e o cenário com prevalência de 26% e inclusão do teste PD-L1, estariam associadas a uma elevação do impacto orçamentário líquido acumulado de R\$ 256.310.370 (Duzentos e cinquenta e seis milhões, trezentos e dez mil, trezentos e setenta reais) ou cerca de 49% de expansão no gasto incremental.

### 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. A outra parcela permanece incerta, pois foi derivada de amostra que representou, em ordem, 61,70% da população inicial para testagem da mutação ALK e 63,75% para a mutação do gene EGFR (51). Essa representatividade parcial introduz potencial subestimação ou superestimação da população elegível real, constituindo limitação relevante na projeção orçamentária.

Adicionalmente, a premissa de *market-share* adotada (30% no primeiro ano com incrementos de 10 pontos percentuais nos anos subsequentes) reflete estimativa do Relatório nº 859 da CONITEC, mas sua plausibilidade no contexto do SUS depende de múltiplos fatores não modelados, incluindo capacidade diagnóstica para testagem de PD-L1, estrutura de dispensação, capacidade de infusão e aceitação pelos prescritores. Mudanças significativas nessas variáveis podem acelerar ou retardar a difusão da tecnologia, alterando substancialmente as projeções apresentadas.

## 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. O cálculo considerou os custos provenientes da simulação de custo-efetividade. Assim, o custo total por paciente correspondeu a uma média de custos com o medicamento considerando 1 (uma) administração de 200mg de pembrolizumabe a cada 3 (três semanas) ao preço por ciclo de R\$ 15.120,00 e tempo máximo de tratamento de 123 semanas. O custo por paciente foi de R\$ 245.644,00 (duzentos e quarenta e cinco mil e seiscentos e quarenta e quatro reais). Para uma adoção lenta da tecnologia, o gasto acumulado com a aquisição do pembrolizumabe em cinco anos seria de aproximadamente R\$ 579. 475.222 (Quinhentos e setenta e nove milhões, quatrocentos e setenta e cinco mil, duzentos e vinte e dois reais (Tabela 8).

**Tabela 8. Custo de aquisição do pembrolizumabe**

Medicamento	2026	2027	2028	2029	2030
Número total de Pacientes elegíveis	280	375	471	568	665
Custo por ano (R\$)	68.780.442	92.116.663	115.698.529	139.526.039	163.353.549
Custo acumulado (R\$)	68.780.442	160.897.105	276.595.634	416.121.673	579.475.222

Fonte: Elaboração própria – Nota: O número total de pacientes corresponde aqueles que preenchem os critérios de inclusão para o tratamento com pembrolizumabe e respeita o market share inicial de 30% e os incrementos anuais da demanda em 10%.

## 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% (R\$ 6.205,55 para adoção rápida) e 24% (R\$ 5.772,49 na adoção lenta) em relação ao preço de lista de R\$ 7.560,00 por frasco. O impacto orçamentário agregado foi estimado entre R\$ 1,89 bilhão e R\$ 3,03 bilhões em cinco anos, conforme a taxa de adoção assumida.

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

### 7.3.2 Modelo NATS

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

## 8 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A aprovação pelo Comitê de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) da *European Medicines Agency* (EMA)(24) e posterior endosso da Comissão Europeia estabeleceram o pembrolizumabe como monoterapia de primeira linha para carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC) metastático. A delimitação criteriosa da população-alvo – adultos com tumores expressando PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  e ausência de mutações tumorais positivas para EGFR ou ALK – reflete uma abordagem de medicina personalizada fundamentada em biomarcadores específicos. Esta estratificação, documentada no *European Public Assessment Report* (EPAR) e no *Summary of Product Characteristics* (SmPC), demonstra o rigor científico aplicado na definição do perfil de pacientes elegíveis (8).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), através da *Technology Appraisal Guidance* TA531, estabeleceu precedente significativo ao recomendar o pembrolizumab sob condições explícitas de uso. A limitação temporal de dois anos contínuos de administração e a descontinuação em caso de progressão representam estratégias pragmáticas de gestão de recursos, fundamentais em sistemas de saúde com orçamento limitado (10,15)(10,15). Particularmente relevante é o arranjo comercial confidencial que viabiliza a incorporação no *National Health System* (NHS). O preço de lista elevado (£1.315 por frasco de 50mg, totalizando aproximadamente £84.002 por tratamento completo) torna evidente a necessidade de negociações comerciais para garantir sustentabilidade financeira. Esta abordagem, amplamente utilizada em sistemas maduros de avaliação de tecnologias em saúde, oferece lições valiosas para o contexto brasileiro (10,15).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), por meio do *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR), recomendou a cobertura pública do pembrolizumabe como monoterapia em primeira linha para pacientes adultos com CPCNP metastático ou localmente avançado, com TPS  $\geq 50\%$ , sem mutações EGFR/ALK, desde 2017 (14).

A Agência Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) adotou critérios similares aos europeus em sua ficha técnica. O registro no Buscador de la Información sobre la Financiación de Medicamentos (BIFIMED) como "financiada indicación autorizada" confirma a cobertura pelo Sistema Nacional de Salud (SNS), demonstrando alinhamento entre aprovação regulatória e decisão de financiamento – aspecto nem sempre observado em diferentes jurisdições (8,53).

Na Nova Zelândia, a manutenção no *Pharmaceutical Schedule* evidencia a sustentabilidade da decisão de incorporação. Os valores atualizados em abril de 2023 (Keytruda 25mg/mL 4mL: NZ\$ 4.680) sugerem ajustes periódicos que preservam o acesso enquanto consideram pressões orçamentárias (54). A recomendação do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) australiano em 2019 para subsídio no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) seguiu

critérios técnicos rigorosos, direcionando o uso para pacientes com CPCNP em estágio IV, EGFR tipo selvagem e translocação ALK negativos – demonstrando convergência internacional nos critérios de elegibilidade (55).

A aprovação pela *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) para CPCNP irressecável, avançado ou recorrente PD-L1 positivo expande ligeiramente os critérios em relação às jurisdições ocidentais, possivelmente refletindo características epidemiológicas específicas da população japonesa ou diferentes abordagens de medicina personalizada (56).

**Quadro 14. Síntese da incorporação do pembrolizumabe**

Agência / País	Recomendação para câncer de pulmão	Fontes
<b>AEMPS – Espanha</b>	Indicado em monoterapia para primeira linha de CPCNP metastático em adultos com tumores PD-L1 $\geq$ 50%, sem mutações em <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> . Financiamento confirmado no BIFIMED como “indicación financiada”.	(8,53,57)
<b>CADTH – Canadá</b>	Recomendado pelo <i>pCODR</i> desde 2017 como monoterapia em primeira linha para adultos com CPCNP metastático ou localmente avançado, PD-L1 $\geq$ 50%, sem mutações em <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> .	(14)
<b>NICE – Reino Unido</b>	Recomendado como opção em monoterapia para adultos com CPCNP metastático, PD-L1 $\geq$ 50%, sem mutações em <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> . O tratamento deve ser interrompido após 2 anos de uso contínuo ou antes, em caso de progressão da doença.	(10,15)
<b>PBS / PBAC – Austrália</b>	Recomendado para subsídio no <i>Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i> como monoterapia em CPCNP estágio IV, sem mutações em <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> .	(55)
<b>PHARMAC – Nova Zelândia</b>	Incorporado no <i>Pharmaceutical Schedule</i> para tratamento de primeira linha de CPCNP avançado, com atualização periódica de preços e subsídios.	(54)
<b>PMDA – Japão</b>	Aprovado para CPCNP irressecável, avançado ou recorrente, PD-L1 positivo, sem mutações em <i>EGFR</i> ou <i>ALK</i> . Incorporado ao seguro nacional de saúde pelo MHLW/Chuikyo, garantindo reembolso.	(56,58)

Fonte: Elaboração própria

## 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 tratamento em monoterapia de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) estágio IV com alta expressão de PD-L1, com pontuação de proporção de tumor (PPT)  $\geq$  50% e que não possuam mutação sensibilizante no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação na quinase do linfoma anaplásico (ALK). A busca foi realizada em novembro de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 C34 (neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões), fases de estudo 3,4 (59);
- ClinicalTrials: *Non-Small-Cell Lung Cancer Stage IV | Other terms: First-Line | 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* (60);

- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Metastatic non small cell lung cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)) AND Any Text ("first AND line") AND Any Text ("ALK OR EGFR")* (61).

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 anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (26), *European Medicines Agency* (EMA) (62) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (63). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (26,62,63).

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão PCDT vigente (Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014) (7). Não foram identificadas tecnologias para a indicação pleiteada avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação, à exceção da tecnologia em avaliação.

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (64) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (65).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **quatro tecnologias** para tratamento em monoterapia de primeira linha de CPCNP estágio IV com alta expressão de PD-L1, com pontuação de proporção de tumor (PPT)  $\geq 50\%$  e que não possuam mutação sensibilizante no EGFR ou translocação (ALK) (Quadro 16).

**Quadro 15. Medicamentos potenciais para tratamento em monoterapia de primeira linha**

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
<b>Atezolizumabe</b>	Inibidor PD-L1	Intravenosa	-	FDA (2020) Anvisa (2021) EMA (2021)	Nice: favorável (2021) CDA: -
<b>Cemiplimabe</b>	Inibidor PD-L1	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	FDA (2021) EMA (2021) Anvisa (2022)	-
<b>Ivonescimabe</b>	Inibidor de VEGF-A; inibidor PD-L1	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	-	-
<b>Rilvegostomig</b>	Inibidor da proteína ITIM do receptor imunológico de células T; inibidor PD-L1	Intravenosa	Fase 3 <sup>b</sup>	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics (61); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (60); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (62); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) (26) e [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (63); <https://www.nice.org.uk> (64); <https://www.cda-amc.ca> (65). Atualizado em novembro de 2025. Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde; Nice – National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; PD-L1 – ligante 1 da morte celular programada; VEGF-A – fator de crescimento vascular endotelial A; ITIM – *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*/motivo de inibição do imunorreceptor baseado em tirosina. <sup>a</sup> Completo; <sup>b</sup> Recrutando.

O atezolizumabe é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, inibidor do ligante 1 da morte celular programada (PD-L1). O medicamento está aprovado no FDA, EMA e Anvisa (26,62,63) para vários tipos de cânceres e condições clínicas. Em relação à indicação da presente demanda, o medicamento está aprovado nessas três agências regulatórias, em monoterapia, para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPNPC metastático cujos tumores apresentam alta expressão de PD-L1 (PD-L1 corado em  $\geq 50\%$  das células tumorais [CT  $\geq 50\%$ ] ou células imunes infiltrantes do tumor [CI] coradas para PD-L1 cobrindo  $\geq 10\%$  da área tumoral [CI  $\geq 10\%$ ]), sem aberrações genômicas tumorais de EGFR ou ALK. O NICE possui relatório de recomendação favorável para utilização do medicamento na indicação aprovada pelas agências regulatórias consultadas (15). De acordo com Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (28), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, um frasco do medicamento (1.200 mg em 20 mL; 60 mg/ml) custa R\$ 26.871,25 reais. Considerando a dose recomendada de 1.200 mg administrados por infusão a cada três semanas, o custo anual por usuário é de R\$ 322.455,00 reais. Recomenda-se que os pacientes sejam tratados até a progressão da doença ou toxicidade não manejável. Cabe informar que o atezolizumabe foi também aprovado para utilização pela via subcutânea na EMA (2023) e FDA (2024).

O cemiplimabe é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, inibidor de PD-L1. O medicamento está aprovado no FDA, EMA e Anvisa (26,62,63) para alguns tipos de cânceres e condições clínicas, dentre os quais a indicação da presente demanda: em monoterapia, para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) com alta expressão de PD-L1 (TPS- Índice de Proporção do Tumor  $\geq 50\%$  conforme determinado em teste validado), sem mutações nos genes EGFR, ALK ou ROS1, que apresentem CPNPC localmente avançado e que não são candidatos a quimiorradiação definitiva ou CPNPC metastático (2-6). De acordo com Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (28), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%, um frasco do medicamento (350 mg em 7 mL; 50 mg/mL) custa R\$ 35.329,27 reais. Considerando a dose recomendada de 350 mg administrada por perfusão intravenosa a cada 3 semanas, o custo anual por usuário é de R\$ 423.951,24 reais. Recomenda-se que os pacientes sejam tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O ivonescimabe é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, que bloqueia tanto o fator de crescimento vascular endotelial A (VEGF-A) quanto o PD-L1. O medicamento está aprovado na China para CPCNP para algumas condições clínicas, não abrangendo a da presente demanda. Também está sendo estudado para outros tipos de cânceres, tais como câncer colorretal, câncer gástrico, tumor ginecológico, tumor de mama, câncer de fígado, dentre outros. Entretanto, foi identificado um estudo de fase 3 (NCT06767514), multicêntrico (incluindo países orientais e ocidentais), comparando ivonescimabe com pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células metastático em pacientes cujos tumores demonstram alta expressão de PD-L1, sem alterações genômicas acionáveis conhecidas. O estudo foi iniciado em fevereiro de 2025, com previsão de conclusão em junho de 2029 (60,61).

O rilvegostomig é uma molécula biológica, um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, inibidor da proteína ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*/motivo de inibição do imunorreceptor baseado em tirosina) do

receptor imunológico de células T e inibidor PD-L1, que está em desenvolvimento para o tratamento de CPCNP, dentre outros tipos de cânceres, tais como adenocarcinoma gástrico localmente progressivo ou metastático, adenocarcinoma da junção esofagogástrica, câncer hepatobiliar metastático, carcinoma hepatocelular. Um estudo de fase 3 (NCT06868277), multicêntrico (incluindo centros de pesquisa no Brasil), foi iniciado em abril de 2025, para avaliar a eficácia e a segurança do rilvegostomig em comparação com o pembrolizumabe como tratamento de primeira linha para pacientes com CPCNP metastático com alta expressão de PD-L1, com ausência de mutações sensibilizantes do EGFR e rearranjos de ALK e ROS1 (oncogene c-ros 1). A previsão de conclusão do estudo é dezembro de 2030 (59–61).

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese das seis publicações de ERC (Reck et al., 2016; 2019; 2021; Brahmer et al., 2017; Mok et al., 2019; de Castro et al., 2023) (1–6), derivadas de dois estudos pivotais de fase III (KEYNOTE-024 e KEYNOTE-042), demonstra benefício clínico consistente do pembrolizumabe em comparação à quimioterapia à base de platina. Observou-se redução de 34% no risco de morte (SG: HR 0,66; IC95% 0,57–0,76;  $I^2=0\%$ ), com alta certeza da evidência. Para SLP, o efeito foi incerto (HR 0,66; IC95% 0,02–20,70;  $I^2=91,5\%$ ), com certeza de evidência muito baixa devido a inconsistência e imprecisão. Em contrapartida, a TRO significativamente superior com o pembrolizumabe (RR 1,30; IC95% 1,09–1,55;  $I^2=15,7\%$ ), com alta certeza. A DRE também demonstrou benefício robusto em todos os estudos, embora os intervalos de confiança nos estudos de seguimento de longo prazo tenham sido extremamente amplos, o que levou à classificação de baixa certeza da evidência devido à imprecisão das estimativas.

Quanto à QV, observou-se melhora de QV global e atraso na deterioração de sintomas pulmonares, porém, com baixa certeza da evidência devido à disponibilidade de apenas um ERC e à presença de limitações relacionadas ao risco de viés e à imprecisão. Em relação à segurança, o pembrolizumabe apresentou menor incidência de EAs gerais (certeza moderada) e taxas semelhantes de EAs graves (certeza baixa). Os desfechos críticos sustentam o benefício clínico do pembrolizumabe, especialmente em termos de SG e TRO, enquanto os resultados de SLP, QV e EAs devem ser interpretados com cautela.

Uma limitação importante desta síntese quantitativa refere-se à heterogeneidade clínica e metodológica decorrente das diferenças estruturais entre as populações dos ensaios incluídos. O estudo KEYNOTE-024 foi desenhado exclusivamente para pacientes com CPCNP metastático e expressão de PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ . Em contraste, o KEYNOTE-042 incluiu uma população mais ampla (PD-L1  $\geq 1\%$ ), sendo que apenas os dados do subgrupo com TPS  $\geq 50\%$  foi considerado neste parecer. Apesar da estratificação por nível de PD-L1, o uso de um subgrupo derivado de um ensaio com critérios de inclusão mais heterogêneos pode introduzir diferenças basais não totalmente controladas, contribuindo para heterogeneidade entre os estudos.

Os resultados da análise econômica são consistentes com os achados da revisão sistemática ao demonstrar superioridade clínica do pembrolizumabe em relação à quimioterapia à base de platina. Complementarmente,

evidenciam que o custo do tratamento é elevado a ponto de alcançar razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 233.429,22/QALY. Mesmo quando os resultados foram amplamente explorados em análise de sensibilidade probabilística, a RCEI manteve-se substancialmente afastada do limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, indicando que o pembrolizumabe não é atualmente custo-efetivo na perspectiva do SUS. O cenário alternativo que desconsiderou o ajuste de 2,8 para os procedimentos vinculados à tabela SIGTAP manteve inalterada a interpretação de eficiência clínico-econômica.

Ainda que amplamente explorados, os resultados da simulação devem ser considerados com cautela. Os dados de eficácia fundamentam-se no desempenho das tecnologias em ensaio clínico único que acompanhou população com faixa etária divergente daquela pretendida pela submissão. O desenho do estudo permitiu escolhas arbitrárias quanto aos tratamentos de segunda e terceira linha, e as condutas podem não refletir o padrão nacional, podendo interferir nos desfechos das coortes e distanciar os resultados do ambiente controlado daqueles a serem observados no mundo real.

A análise de impacto orçamentário indica que a incorporação do pembrolizumabe pode gerar impacto de R\$ 522.008.765 ao final de cinco anos. Os cenários alternativos estimaram gastos que variam entre R\$ 368.890.097 e R\$ 761.201.788. As incertezas relacionadas à estimativa da população elegível não devem ser negligenciadas. Os cenários demonstram possibilidade de expansão de gastos na ordem de 49%, caso a demanda siga os padrões internacionais. O estudo de base estimou prevalência de expressão do receptor PD-L1 em 17,83%, percentual considerado baixo em relação a outros estudos. Adicionalmente, persiste incerteza quanto ao percentual de indivíduos que não apresentariam as mutações no gene EGFR e translocação no gene ALK, dado que houve perda da amostra inicial do estudo para realização da testagem (perdas de 36,25% e 38,30%). Esse aspecto introduz incerteza às projeções orçamentárias e deve ser ponderado na tomada de decisão.

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.

## **11 PERSPECTIVA DO PACIENTE**

A Chamada Pública nº 79/2025, esteve aberta durante o período de 31/10/2025 a 10/11/2025 e recebeu duas inscrições. A seleção dos representantes foi definida a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A participante, residente na cidade de São Paulo, relatou que o quadro de saúde teve início com uma dor incômoda na região das costas, sendo posteriormente diagnosticada com adenocarcinoma, sem saber precisar o

tamanho do tumor à época. Inicialmente, foi indicado tratamento com quimioterapia associada ao pembrolizumabe. Após duas aplicações, apresentou quadro de trombose, seguido de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), o que levou à suspensão da quimioterapia. A partir de então, deu continuidade ao tratamento exclusivamente com pembrolizumabe. Segundo seu relato, o medicamento alcançou o efeito esperado, sem intercorrências ou eventos adversos. Destaca que, durante o uso da quimioterapia, apresentou reações adversas intensas.

Destaca que se adaptou bem às infusões com pembrolizumabe, conseguindo retornar ao trabalho após cada aplicação. O tratamento teve início em 2020 e se estendeu por quase dois anos, totalizando 20 sessões, sem apresentar desconforto associado ao uso do medicamento. Atualmente, encontra-se em acompanhamento para controle, referindo remissão completa da doença. Relata que a remissão trouxe alívio e que a condição de saúde não comprometeu sua motivação nem afetou seu organismo de forma. A participante foi questionada sobre o processo de aplicação das infusões e o acesso ao tratamento, confirmando que todo o cuidado ocorreu por meio do plano de saúde. Relatou que, ao apresentar dor nas costas, foi inicialmente medicada para dor muscular; contudo, diante da persistência dos sintomas, retornou ao hospital na semana seguinte, quando foi solicitada biópsia.

Quanto ao tratamento, informou que o protocolo inicial incluía duas quimioterapias associadas ao pembrolizumabe. A primeira sessão ocorreu sem intercorrências; entretanto, na terceira aplicação, apresentou quadro de trombose e AVCI, o que levou à suspensão da quimioterapia e à continuidade do tratamento apenas com pembrolizumabe. Destaca que as infusões tinham duração média de 20 minutos e que o tratamento com o medicamento foi finalizado há cerca de dois anos. Em relação aos exames genéticos realizados para confirmação da indicação do pembrolizumabe, relatou que o processo foi ágil, com resultado disponibilizado em aproximadamente 15 dias.

## 12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 150ª Reunião Ordinária da Conitec (Comitê de Medicamentos), realizada em 09 de abril de 2026, foi discutida a demanda referente à incorporação do pembrolizumabe em monoterapia para o tratamento de primeira linha do câncer de pulmão de células não pequenas, estágio IV, com alta expressão de PD-L1.

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 resgate da avaliação prévia da tecnologia no âmbito da Conitec, na qual, apesar do reconhecimento de benefício clínico relevante, não houve recomendação favorável à incorporação em razão de

resultados econômicos desfavoráveis. Nesta nova apreciação, destacou-se o recorte específico da população com alta expressão de PD-L1, considerada mais responsiva à terapia.

Os membros reconheceram que o pembrolizumabe apresenta benefício clínico consistente, sendo considerado uma alternativa terapêutica relevante em um cenário de doença de alta letalidade e diagnóstico frequentemente tardio. Adicionalmente, foram discutidas questões relacionadas à implementação da tecnologia, especialmente no que se refere à necessidade de testagem molecular para identificação de pacientes elegíveis. No âmbito econômico, destacou-se que a relação de custo-efetividade apresentada foi considerada desfavorável frente aos limiares adotados, e que o impacto orçamentário projetado foi elevado.

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

Em complemento, foi apresentada análise econômica multi-indicação adicional, elaborada a pedido do DGITS, utilizando abordagem metodológica distinta daquela originalmente proposta pelo demandante, com o objetivo de oferecer uma perspectiva alternativa para a avaliação conjunta das indicações. Essa abordagem foi considerada pertinente pelos membros, na medida em que avaliou diferentes combinações possíveis de incorporação entre as indicações (câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de mama triplo negativo, câncer de esôfago e câncer de colo do útero), permitindo identificar cenários mais eficientes. Nessa análise, destacou-se que apenas uma das indicações se mostrou custo-efetiva de forma isolada (indicação para câncer de mama), enquanto as demais apresentaram resultados menos favoráveis, indicando a necessidade de redução do preço proposto para tornar a tecnologia compatível com os parâmetros de custo-efetividade. Os membros destacaram que a abordagem multi-indicação representa um avanço metodológico relevante e pode contribuir para o aprimoramento das avaliações econômicas em contextos mais complexos.

Por fim, os membros reconheceram a importância da imunoterapia e o interesse em ampliar seu acesso no SUS; entretanto, observaram que a razão de custo-efetividade permaneceu acima dos 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 da Conitec, 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 do pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1. A decisão foi baseada em incertezas quanto à eficiência econômica da tecnologia e aos valores estimados de impacto orçamentário em uma possível incorporação, bem como na expectativa de apresentação de uma nova proposta de preço para o pembrolizumabe.

Relatório preliminar

## 14 REFERÊNCIAS

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 de novembro de 2016;375(19):1823–33.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 1º de março de 2019;37(7):537–46.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *J Clin Oncol*. 20 de julho de 2021;39(21):2339–49.
4. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. dezembro de 2017;18(12):1600–9.
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. maio de 2019;393(10183):1819–30.
6. De Castro G, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq$  1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 10 de abril de 2023;41(11):1986–91.
7. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão [Internet]. Portaria 957 set 26, 2014. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancer-de-pulmao/view?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/c/cancer-de-pulmao/view?utm_source=chatgpt.com)
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico de histología escamosa [Internet]. Madrid - España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2022 fev [citado 17 de setembro de 2025] p. 9. (Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab). Report No.: IPT 14/2022. Disponível em: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_14-2022-Keytruda.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_14-2022-Keytruda.pdf)
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. 2018 [citado 17 de setembro de 2025]. 2 Information about pembrolizumab | Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/chapter/2-Information-about-pembrolizumab>
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637 [Internet]. London: NICE; 2018 jul [citado 17 de setembro de 2025] p. 20. Report No.: ta531. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606895901637>
11. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos Pulmão não-pequenas células: doença avançada [Internet]. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2025 [citado 24 de setembro de 2025].

Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Pulmao-NSCLC-avancado-v8-FINAL.pdf>

12. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos Pulmão não-pequenas células: doença localizada e localmente avançada [Internet]. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2025 [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Pulmao-NSCLC-localizado-v11-FINAL.pdf>
13. Kuang Z, Wang J, Liu K, Wu J, Ge Y, Zhu G, et al. Global, regional, and national burden of tracheal, bronchus, and lung cancer and its risk factors from 1990 to 2021: findings from the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine*. setembro de 2024;75:102804.
14. CADTH PCODR. Final Economic Guidance Report Pembrolizumab (Keytruda) Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. Toronto: pCODR; 2017 ago [citado 17 de setembro de 2025] p. 14. Disponível em: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pembrolizumab\\_keytruda\\_nsclc\\_1stln\\_fn\\_egr.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_nsclc_1stln_fn_egr.pdf?utm_source=chatgpt.com)
15. 2 Information about pembrolizumab | Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE [Internet]. 2018 [citado 17 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531/chapter/2-Information-about-pembrolizumab>
16. Ferreira Pereira LF, Sales Dos Santos R, Oliveira Bonomi D, Franceschini J, Lopes Santoro I, Miotto A, et al. Lung cancer screening in Brazil: recommendations from the Brazilian Society of Thoracic Surgery, Brazilian Thoracic Association, and Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging. *J Bras Pneumol*. 27 de fevereiro de 2024;e20230233.
17. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [citado 24 de setembro de 2025]. 159e p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
18. International Agency for Research on Cancer GCO. 15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet [Internet]. World Health Organization; 2025 [citado 24 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>
19. Knust RE, Portela MC, Pereira CCDA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 17 de agosto de 2017 [citado 25 de setembro de 2025];51(0). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102017000100264&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100264&lng=en&tlng=en)
20. Oncoguia. Instituto Oncoguia. 2023 [citado 25 de setembro de 2025]. 80% dos gastos do SUS com câncer de pulmão são de combate à alta mortalidade. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/80-dos-gastos-do-sus-com-cancer-de-pulmao-sao-de-combate-a-alta-mortalidade/16581/7/>
21. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *CHEST*. 1º de janeiro de 2017;151(1):193–203.
22. College of American Pathologists (CAP); International Association for the Study of Lung(IASLC)/AMP. Molecular Testing Guideline Resources [Internet]. College of American Pathologists; [citado 25 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.iaslc.org/research-education/research-committees/pathology-committee/cap/iaslc/amp-molecular-testing>
23. 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>

24. European Medicine Agency (EMA). Keytruda, INN-pembrolizumab [Internet]. European Medicine Agency (EMA); [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](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170616137940/anx_137940_pt.pdf?utm_source=chatgpt.com)
25. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação N° 859. Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento [Internet]. Ministério da Saúde; 2023 [citado 12 de novembro de 2025]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231227\\_pembrolizumabe\\_859\\_cancer\\_pulmao\\_cnp.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231227_pembrolizumabe_859_cancer_pulmao_cnp.pdf)
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas Registro- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Keytruda>
27. PTC- KEYTRUDA® (pembrolizumabe) no tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de células não pequenas estágio IV com alta expressão de PD-L1.
28. 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>
29. 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/aceso-a-informacao/banco-de-precos>
30. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. junho de 2017;18(S3):280.
31. 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.
32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
33. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;328(7454):1490.
34. Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. 2024;
35. Hill M. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2024;
36. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. dezembro de 2007;8(1):16.
37. Chen W, Chen J, Zhang L, Cheng S, Yu J. Network meta-analysis of first-line immune checkpoint inhibitor therapy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients with PD-L1 expression  $\geq 50\%$ . *BMC Cancer*. 23 de agosto de 2023;23(1):791.
38. Chen W, Liu H, Li Y, Xue W, Fan S, Sun J, et al. First-line immunotherapy efficacy in advanced squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 expression  $\geq 50\%$ : a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 24 de abril de 2024;14:1365255.

39. Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al. First-line Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. setembro de 2019;20(5):331-338.e4.
40. Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol*. 9 de julho de 2021;11:676732.
41. He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al. First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq$  50%: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother*. junho de 2022;71(6):1345-55.
42. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, et al. *Retracted*: First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. *Cancer Sci*. dezembro de 2020;111(12):4480-9.
43. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, Nakagawa K, Aoe K, Kurata T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset\*. *Cancer Sci*. dezembro de 2021;112(12):5000-10.
44. Franceschini JP, Jamnik S, Santoro IL. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. dezembro de 2017;43(6):431-6.
45. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2025 [citado 12 de novembro de 2025]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
46. BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Ministério da Saúde; 2022.
47. Chu RW, Vegas García A, Hickey C, Power DG, Gorry C. Cost-Effectiveness of First-Line Pembrolizumab Monotherapy Versus Chemotherapy in High Programmed Death-Ligand 1 Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Irish Healthcare Setting. *Value Health*. março de 2023;26(3):402-10.
48. Li F, Li F, Lu H, Zhao D. Analysis of age-related survival differences in advanced non-small cell lung cancer patients based on real-world data. *BMC Cancer*. 30 de julho de 2025;25(1):1244.
49. Santos FN, De Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. Cochrane Lung Cancer Group, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 de outubro de 2015 [citado 9 de dezembro de 2025];2019(9). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010463.pub2>
50. Brasil., Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 1ª. Brasília; 2012 [citado 23 de outubro de 2025]. 76 p. (Série A: Normas e manuais). Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/diretrizes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto-1.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf/view)

51. 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.
52. Fleming Laboratório. Fleming Laboratório. 2026 [citado 15 de janeiro de 2026]. Informações Sobre Exames - Fleming. Disponível em: <https://fleminglab.com.br/atendimento-informacoes-sobre-exames.cshtml>
53. Ministério de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de SEPTIEMBRE - 2025. 2025 [citado 24 de setembro de 2025]. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos. Disponível em: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?cn=712570&metodo=verDetalle&utm\\_source=chatgpt.com](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?cn=712570&metodo=verDetalle&utm_source=chatgpt.com)
54. New Zeland Government P | TPW | N. Pharmac | Te Pātaka Whaioranga | NZ Government. 2023 [citado 17 de setembro de 2025]. Decision to fund two new treatments for people with advanced non-small cell lung cancer. Disponível em: <https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/2023-03-07-decision-to-fund-two-new-treatments-for-people-with-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
55. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2019 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS); 2019.
56. Pharmaceutical Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. PMDA\_Japan\_000241414. PMDA; 2020.
57. Ministerio de Sanidad España. Secretaria de Estado de Sanidad. Acuerdos de la Comision Interministerial de precios de los medicamentos [Internet]. 2024 [citado 17 de setembro de 2025]. Disponível em: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/A CUERDOS\\_CIPM\\_250.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInteministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/A CUERDOS_CIPM_250.pdf)
58. Goto Y, Kawamura K, Fukuhara T, Namba Y, Aoe K, Shukuya T, et al. Health Care Resource Use Among Patients with Advanced Non–Small Cell Lung Cancer in Japan, 2017–2019. Curr Ther Res. 2023;99:100712.
59. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2025 [citado 2 de janeiro de 2026]. Ensaio clínico autorizado. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
60. 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/>
61. Clarivate Analytics, Cortellis. Cortellis. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. Cortellis. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
62. 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>
63. 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>
64. 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/>

65. 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/>
66. 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](https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP)
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm)
71. 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](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm)

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

Estratégia Demandante	Resultados (período)	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados (período)
PUBMED			
<p>"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MH] OR "carcinoma, non-small-cell lung"[tw] OR "lung cancer, non small cell"[tw] OR "lung non small cell cancer"[tw] OR "lung non small cell carcinoma"[tw] OR "non small cell bronchial cancer"[tw] OR "non small cell lung cancer"[tw] OR "non small cell lung carcinoma"[tw] OR "non small cell pulmonary cancer"[tw] OR "non small cell pulmonary carcinoma"[tw] OR "non-small-cell lung carcinoma"[tw] OR "pulmonary non small cell carcinoma"[tw]) AND ("pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "MK3475" OR "Keytruda") NOT ("Clinical Conference"[pt] OR "Letter"[pt] OR "Guideline"[pt] OR "Comment"[pt] OR "Clinical Trial Protocol"[pt] OR "Editorial"[pt])</p>	2.190 (11/24)	<p>#1 "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma*"[tiab] OR "Non-Small Cell Lung Cancer*"[tiab] OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma*"[tiab] OR "Non Small Cell Lung Carcinoma*"[tiab] OR "Nonsmall Cell Lung Cancer*"[tiab] OR "lung non small cell cancer*"[tiab] OR "lung non small cell carcinoma*"[tiab] OR "non oat cell lung cancer*"[tiab] OR "non small cell bronchial cancer*"[tiab] OR "non small cell lung carcinoma*"[tiab] OR "non small cell pulmonary cancer*"[tiab] OR "non small cell pulmonary carcinoma*"[tiab] OR NSCLC OR "non squamous NSCLC"[tiab] OR "non-oat cell lung cancer*"[tiab] OR "pulmonary non small cell carcinoma*"[tiab] OR "non small cell lung cancer*"[tiab]</p> <p>#2 "pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab[tiab] OR MK-3475[tiab] OR Keytruda[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR SCH-900475[tiab] OR "mk 3475"[tiab] OR "mk3475"[tiab] OR "sch 900475"[tiab]</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</p>	1.650 (03/10/25)

		<p>protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p> <p>#5 "guideline"[Publication Type] OR "congress"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "book illustrations"[Publication Type] OR "clinical conference"[Publication Type] OR "clinical trial protocol"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "video audio media"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type]</p> <p>#6 #4 NOT #5</p>	
EMBASE			
<p>('nsccl':ti,ab,kw OR 'bronchial non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'bronchial non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, non-small-cell lung':ti,ab,kw OR 'lung cancer, non small cell':ti,ab,kw OR 'lung non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'lung non small cell carcinoma':ti,ab,kw OR 'non small cell bronchial cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell cancer, lung':ti,ab,kw OR 'non small cell lung cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell lung carcinoma':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary cancer':ti,ab,kw OR 'non small cell pulmonary carcinoma':ti,ab,kw OR 'pulmonary non small cell cancer':ti,ab,kw OR 'pulmonary non small cell carcinoma':ti,ab,kw) AND ('pembrolizumab':ti,ab,kw OR 'mk-3475':ti,ab,kw OR 'mk3475':ti,ab,kw OR 'keytruda':ti,ab,kw) NOT ('animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'case report'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'human tissue'/de OR 'nonhuman'/de OR 'practice guideline'/de OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR</p>	1.262 (11/24)	<p>#1 'non small cell lung cancer'/exp OR 'bronchial non small cell cancer' OR 'bronchial non small cell carcinoma' OR 'carcinoma, non-small-cell lung' OR 'lung cancer, non small cell' OR 'lung non small cell cancer' OR 'lung non small cell carcinoma' OR 'non oat cell lung cancer' OR 'non small cell bronchial cancer' OR 'non small cell cancer, lung' OR 'non small cell lung carcinoma' OR 'non small cell pulmonary cancer' OR 'non small cell pulmonary carcinoma' OR 'non squamous NSCLC' OR 'non-oat cell lung cancer' OR 'non-small-cell lung carcinoma' OR 'nonsmall cell carcinoma of the lung' OR 'nonsmall cell lung cancer' OR 'nonsmall cell lung carcinoma' OR 'pulmonary non small cell cancer' OR 'pulmonary non small cell carcinoma' OR 'non small cell lung 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</p>	1.406 (03/10/25)

<p>'letter'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it)</p>		<p>OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic database':ti,ab,kw OR 'electronic databases':ti,ab,kw OR (databases NEAR/3 searched)) AND (eligibility:ti,ab,kw OR excluded:ti,ab,kw OR exclusion:ti,ab,kw OR included:ti,ab,kw OR inclusion:ti,ab,kw)) OR 'evidence assessment':ti,ab,kw OR 'evidence review':ti,ab,kw OR 'exploratory review':ti,ab,kw OR 'framework synthesis':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'meta-review':ti,ab,kw OR 'meta-synthesis':ti,ab,kw OR 'methodology review':ti,ab,kw OR 'mixed methods review':ti,ab,kw OR 'mixed methods synthesis':ti,ab,kw OR (overview NEAR/4 reviews) OR 'prisma':ab OR ('preferred':ti,ab,kw AND reporting:ti,ab,kw) OR 'prognostic review':ti,ab,kw OR 'psychometric review':ti,ab,kw OR 'rapid evidence assessment':ti,ab,kw OR 'rapid literature review':ti,ab,kw OR 'rapid literature search':ti,ab,kw OR 'rapid realist':ti,ab,kw OR 'rapid review':ti,ab,kw OR 'rapid reviews':ti,ab,kw OR 'realist review':ti,ab,kw OR 'review of reviews':ti,ab,kw OR 'scoping review':ti,ab,kw OR 'scoping reviews':ti,ab,kw OR 'scoping study':ti,ab,kw OR 'systematic evidence map':ti,ab,kw OR 'systematic evidence mapping':ti,ab,kw OR 'systematic literature':ti,ab,kw OR 'systematic medline':ti,ab,kw OR 'systematic pubmed':ti,ab,kw OR 'systematic</p>	
---	--	--	--

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

		<p>clinical trial (topic)/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase i':ti,ab,kw OR 'phase ii':ti,ab,kw OR 'phase iii':ti,ab,kw OR 'phase iv':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw</p> <p>#4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>#6 'book'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'patent'/it OR 'preprint'/it OR 'tombstone'/it OR 'short survey'/it</p> <p>#7 #5 NOT #6</p>	
LILACS			
<p>("Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas" OR "Carcinoma Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Carcinoma de Pulmão de Células não Pequenas" OR "Carcinoma de Pulmão de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de Células não Pequenas" OR "Câncer Pulmonar de não Pequenas Células" OR "Câncer Pulmonar de não Pequenas Células") AND ("pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "MK3475" OR "Keytruda")</p>	<p>3 (11/24)</p>	<p>#1 MH:"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "lung non small cell cancer" OR "lung non small cell carcinoma" OR "non oat cell lung cancer" OR "non small cell bronchial cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "non small cell pulmonary cancer" OR "non small cell pulmonary carcinoma" OR NSCLC OR "non squamous NSCLC" OR "non-oat cell lung cancer" OR "pulmonary non small cell carcinoma" OR "non small cell lung cancer"</p>	<p>6 (03/10/25)</p>

		#2 pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"	
Cochrane Library			
#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees  #2 "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Carcinomas, Non-Small-Cell Lung" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinomas" OR "Carcinoma, Non-Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Carcinoma, Non Small Cell Lung" OR "Non-Small Cell Lung Carcinoma" OR "Lung Carcinoma, Non-Small-Cell" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"	0 (11/24)	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees  #2 ("Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non-Small Cell Lung Cancer" OR "Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR "Non Small Cell Lung Carcinoma" OR "Nonsmall Cell Lung Cancer" OR "lung non small cell cancer" OR "lung non small cell carcinoma" OR "non oat cell lung cancer" OR "non small cell bronchial cancer" OR "non small cell lung carcinoma" OR "non small cell pulmonary cancer" OR "non small cell pulmonary carcinoma" OR NSCLC OR "non squamous NSCLC" OR "non-oat cell lung cancer" OR "pulmonary non small cell carcinoma" OR "non small cell lung cancer"):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 (pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"):ti,ab,kw #5 #3 AND #4 #6 Filter Cochrane Review	1 (03/10/25)
GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)			
-	-	("Non-Small-Cell Lung Carcinoma" OR NSCLC) AND (pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab)	100 (03/10/25)

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

## 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:

- $\Delta C_i$  = custo incremental médio na indicação  $i$
- $\Delta E_i$  = 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 9 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.

**Tabela 9 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8.**

Indicação	CMTN	PULMÃO	COLO DE ÚTERO	ESÔFAGO	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>87.364,79</b>	<b>232.997,37</b>	<b>163.409,70</b>	<b>270.015,71</b>	<b>148.864,30</b>

Fonte: Adaptado de Merck and Sharpe (58). Legenda: \* = Multiplicação; <sup>a</sup> 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 10 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 10 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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>122.057,00</b>	<b>221.735,09</b>	<b>152.489,49</b>	<b>260.524,29</b>	<b>158.747,81</b>

Fonte: Elaboração própria. Legenda: \* = Multiplicação; <sup>a</sup> 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 11).

Relatório preliminar

**Tabela 11 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8 adoção lenta.**

Indicação	CMTN	PULMÃO	COLO DE ÚTERO	ESÔFAGO	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>87.364,79</b>	<b>232.997,37</b>	<b>163.409,70</b>	<b>270.015,71</b>	<b>159.029,01</b>

Fonte: Elaboração própria. Legenda: \* = Multiplicação; <sup>a</sup> 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 12 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8, adoção lenta.**

Indicação	CMTN	PULMÃO	COLO DE ÚTERO	ESÔFAGO	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>122.057,00</b>	<b>221.735,09</b>	<b>152.489,49</b>	<b>260.524,29</b>	<b>164.372,77</b>

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

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

Tabela 13)

Relatório preliminar

**Tabela 13 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.**

Indicação	CMTN	PULMÃO	COLO DE ÚTERO	ESÔFAGO	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>63.658,27</b>	<b>194.389,98</b>	<b>137.159,93</b>	<b>222.707,89</b>	<b>120.000,00</b>

Fonte: Elaboração própria. Legenda: \* = Multiplicação; <sup>a</sup> 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 14)

**Tabela 14 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.**

Indicação	CMTN	PULMÃO	COLO DE ÚTERO	ESÔFAGO	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	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
<b>RCEI (R\$/QALY)</b>	<b>56.109,62</b>	<b>182.047,03</b>	<b>128.818,11</b>	<b>207.585,46</b>	<b>120.000,00</b>

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

### Impacto Orçamentário

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

Tabela 15).

Relatório preliminar

**Tabela 15 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	<b>284.256.779,97</b>
2	264.644.984,00	124.877.084,00	199.074.386,32	153.710.057,00	<b>742.306.511,32</b>
3	461.580.776,00	231.776.549,00	381.169.641,89	269.351.526,00	<b>1.343.878.492,89</b>
4	698.469.813,00	363.952.968,00	636.021.818,22	404.312.720,00	<b>2.102.757.319,22</b>
5	<b>974.110.483,00</b>	<b>522.008.765,00</b>	<b>979.008.092,89</b>	<b>557.060.644,00</b>	<b>3.032.187.984,89</b>

Fonte: elaboração própria

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

**Tabela 16 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	<b>389.378.669</b>	<b>262478381,2</b>	<b>988.258.879,81</b>	<b>250881782,6</b>	<b>1.890.997.712,64</b>

Fonte: elaboração própria

### Limitações e incertezas do uso da RCEI ponderada

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

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

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

Relatório preliminar

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

### Objetivos

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

### Metodologia

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

### População

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

### Quadro 16 Indicações do pembrolizumabe e suas especialidades

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

Fonte: elaboração própria.

### Horizonte temporal e taxa de desconto

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

### 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 17 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 17 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 17). 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 18 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 19. Custeio dos recursos utilizados nos estados de transição

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

Fonte: elaboração própria

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

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

### Quadro 20 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 16** 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.

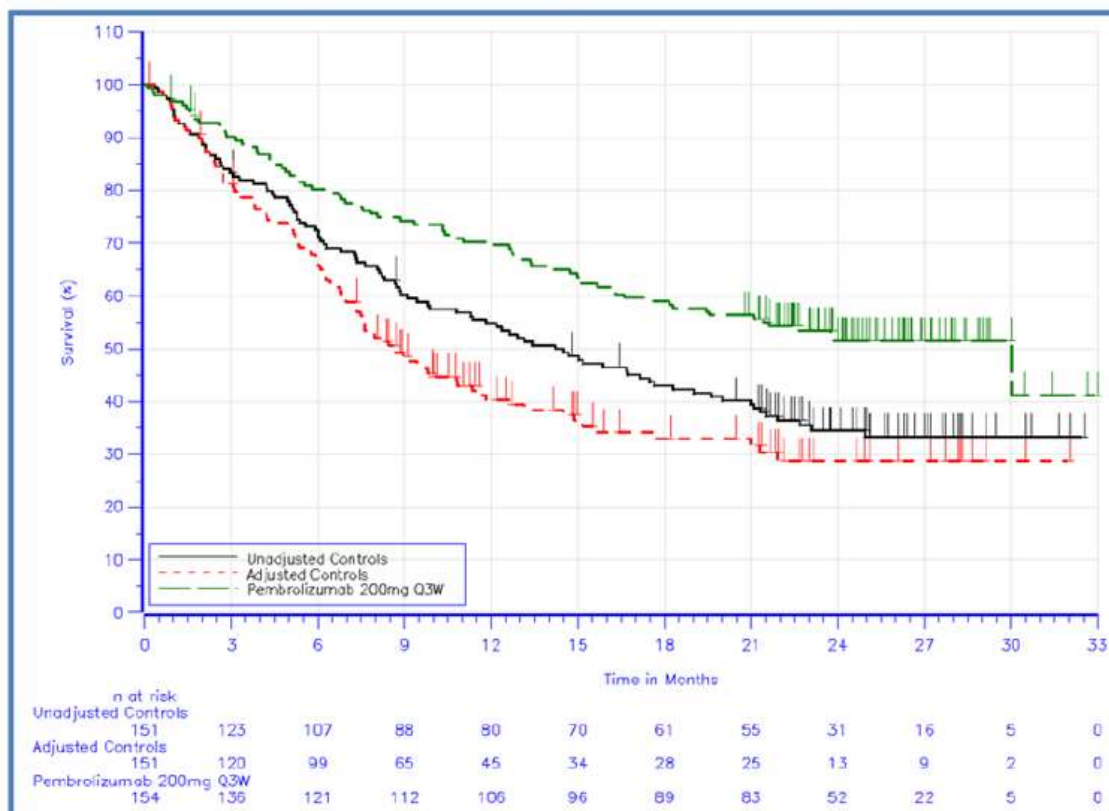


Gráfico 3 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC

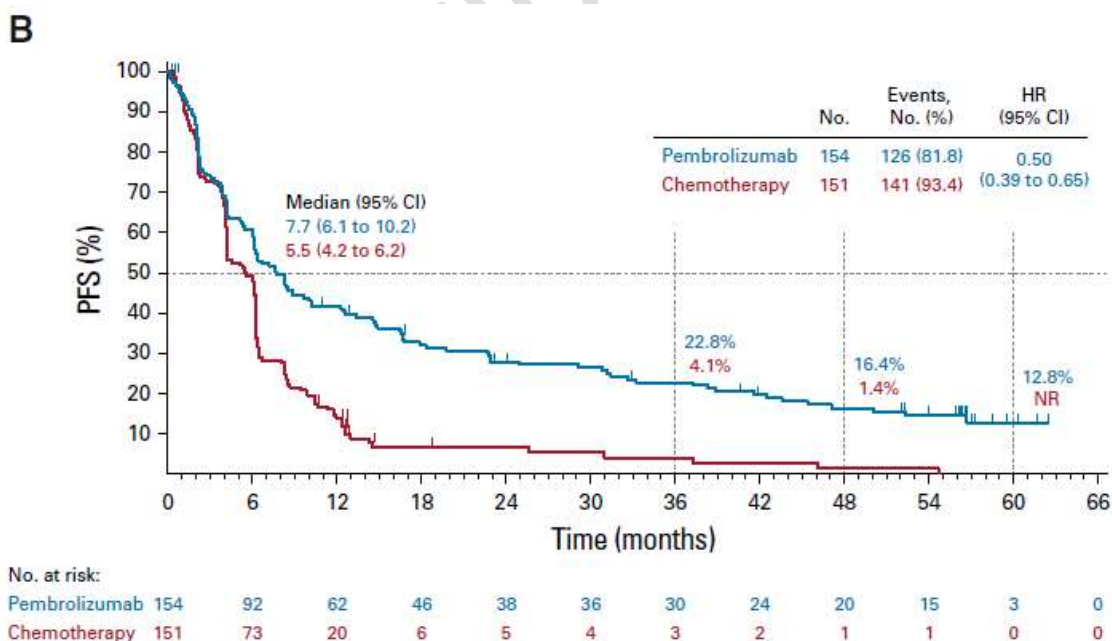


Gráfico 4. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.

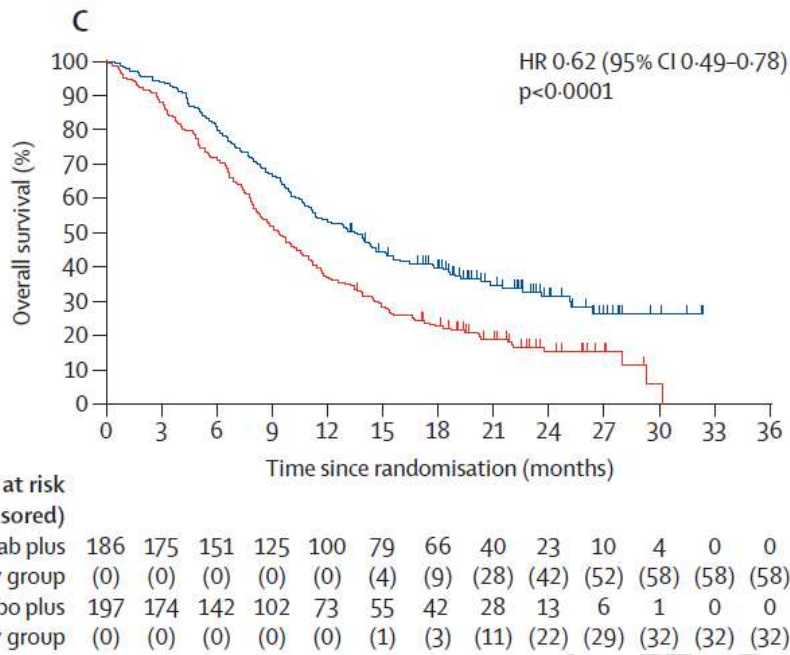
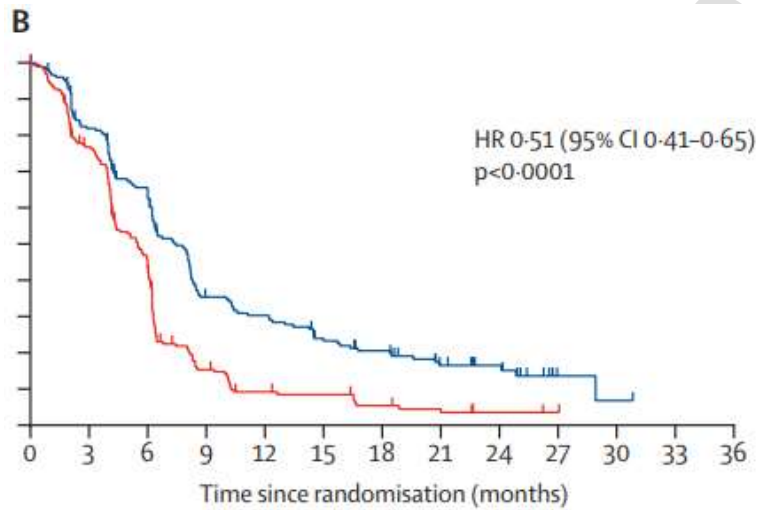


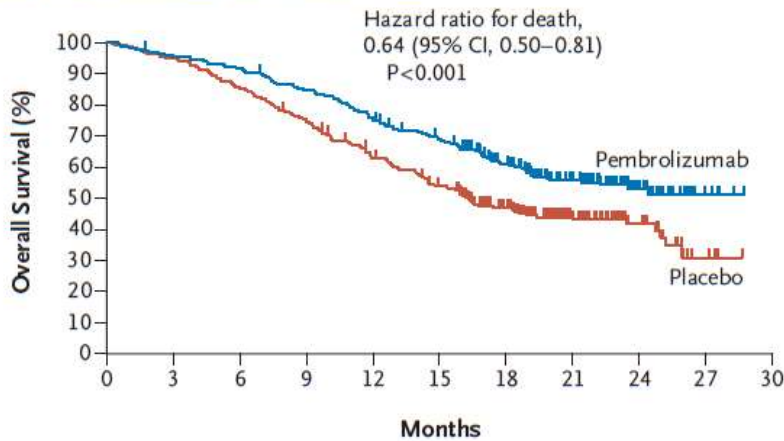
Gráfico 5 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.



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

Gráfico 6 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.

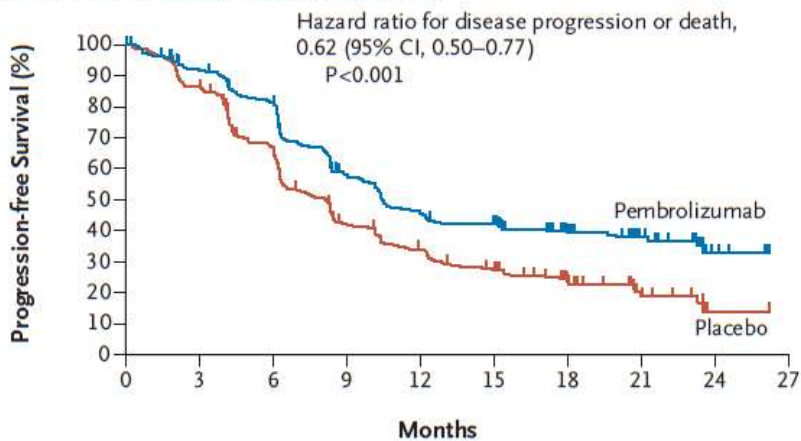
**A Patients with a PD-L1 Combined Positive Score of  $\geq 1$**



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

**Gráfico 7 Sobrevida global dos pacientes com câncer de colo de útero.**

**A Patients with a PD-L1 Combined Positive Score of  $\geq 1$**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab	273	238	208	143	112	101	66	34	10	0
Placebo	275	229	170	103	81	63	38	13	1	0

**Gráfico 8 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 21 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 18. 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

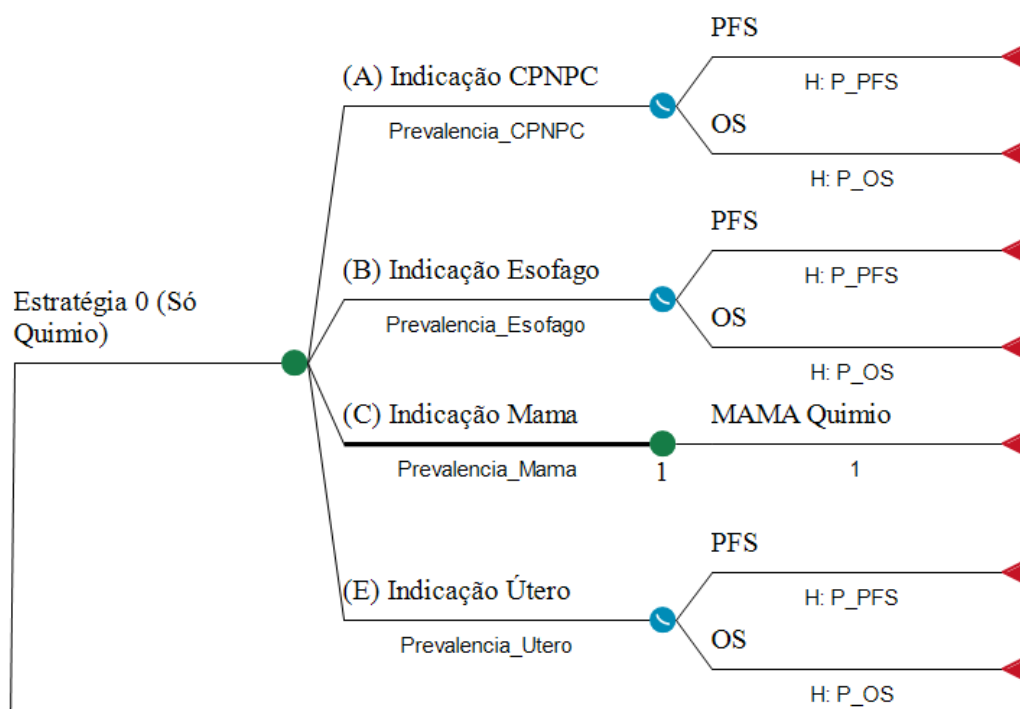
**Tabela 19 Horizonte temporal das curvas extrapoladas dos ensaios clínicos**

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 11** 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 Esofago, C a Mama, e E a Colo de Útero.

## Quadro 22 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 23 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 24. 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

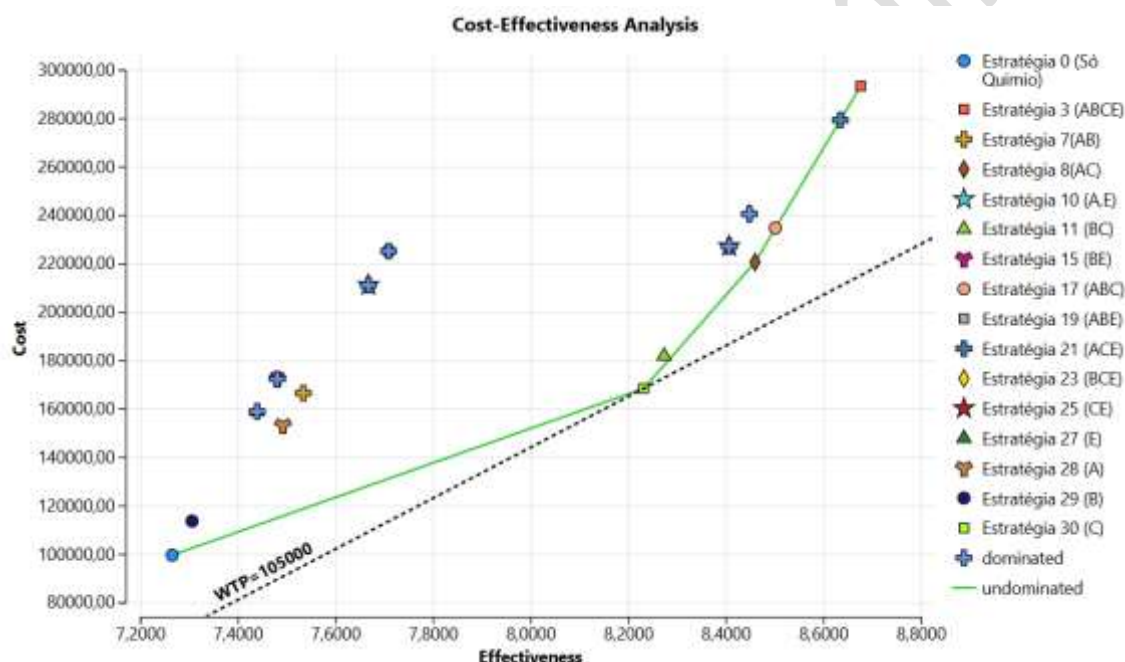
Os resultados foram calculados inicialmente com o preço do Pembrolizumabe encontrado no Banco de Preços em saúde de R\$7.560,00 a ampola de 100mg. Como resultado apenas 4 alternativas das 18 não sofreram dominâncias absoluta nem estendida. Observa-se na organização do resultado a formação de um ranking 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 20 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.

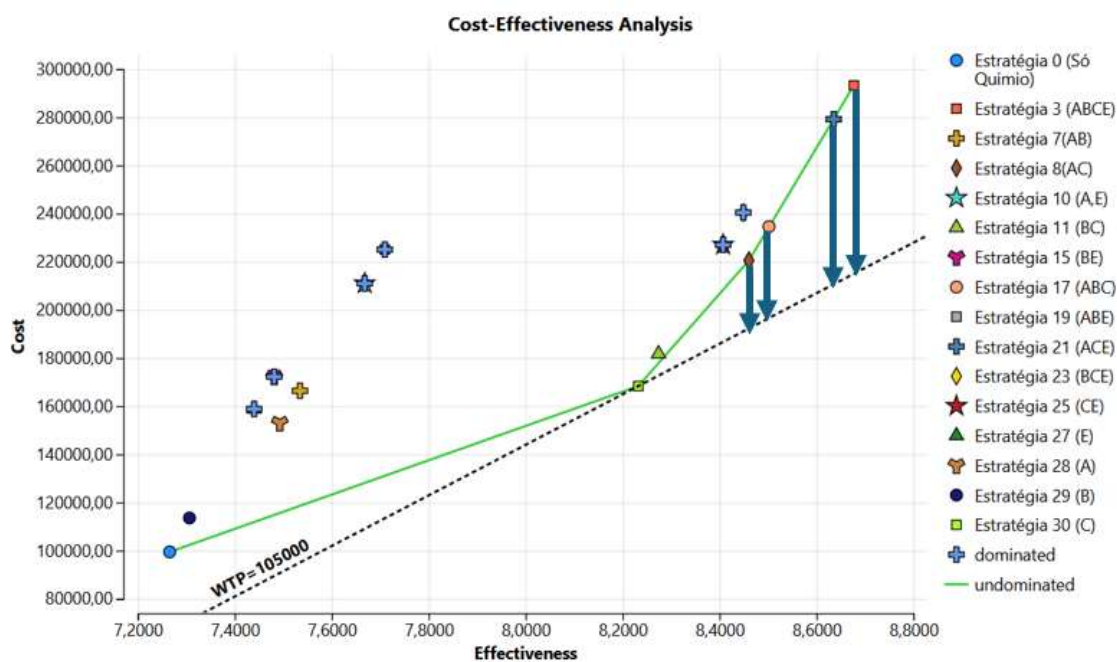
O resultado do Ranking mostra que utilizar o pembrolizumabe apenas em pacientes com câncer de mama é a única alternativa custo-efetiva considerando um limiar de 3 vezes o valor de referência de R\$105.000/anos de vida salvo. O gráfico de custo-efetividade abaixo mostra todas as alternativas comparadas. 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 9 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 10 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 21 Preços das ampolas para o tratamento ser custo-efetivo nas diferentes estratégias estudadas.**

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

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.

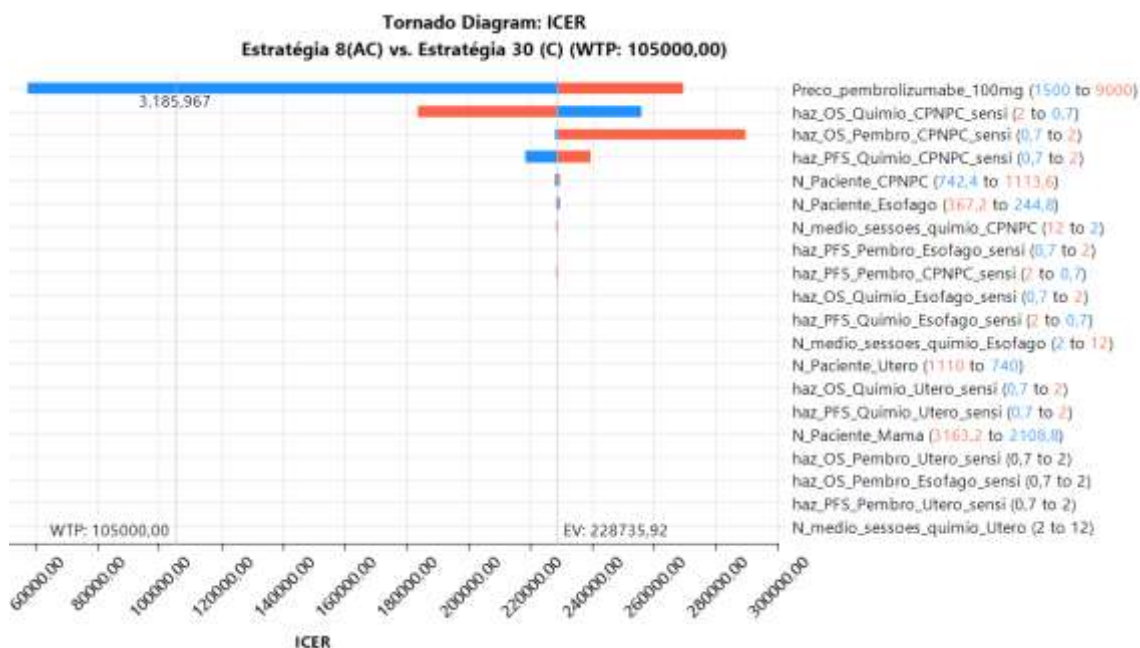


Gráfico 11 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.

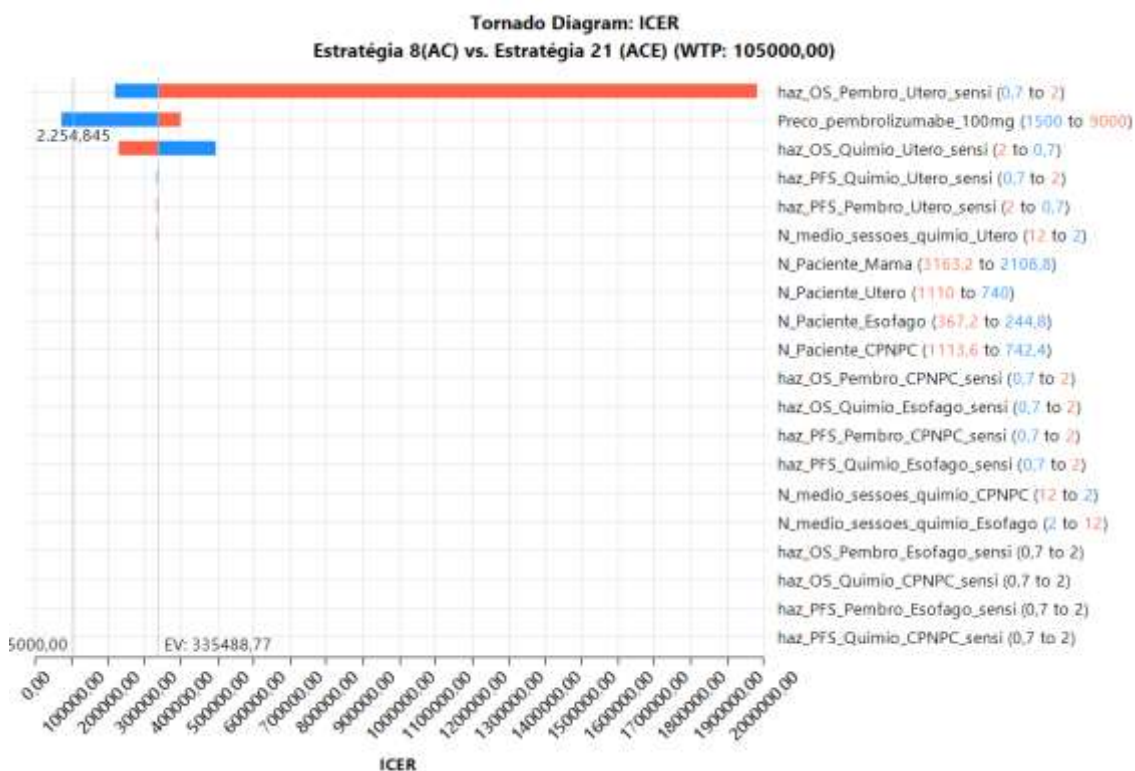
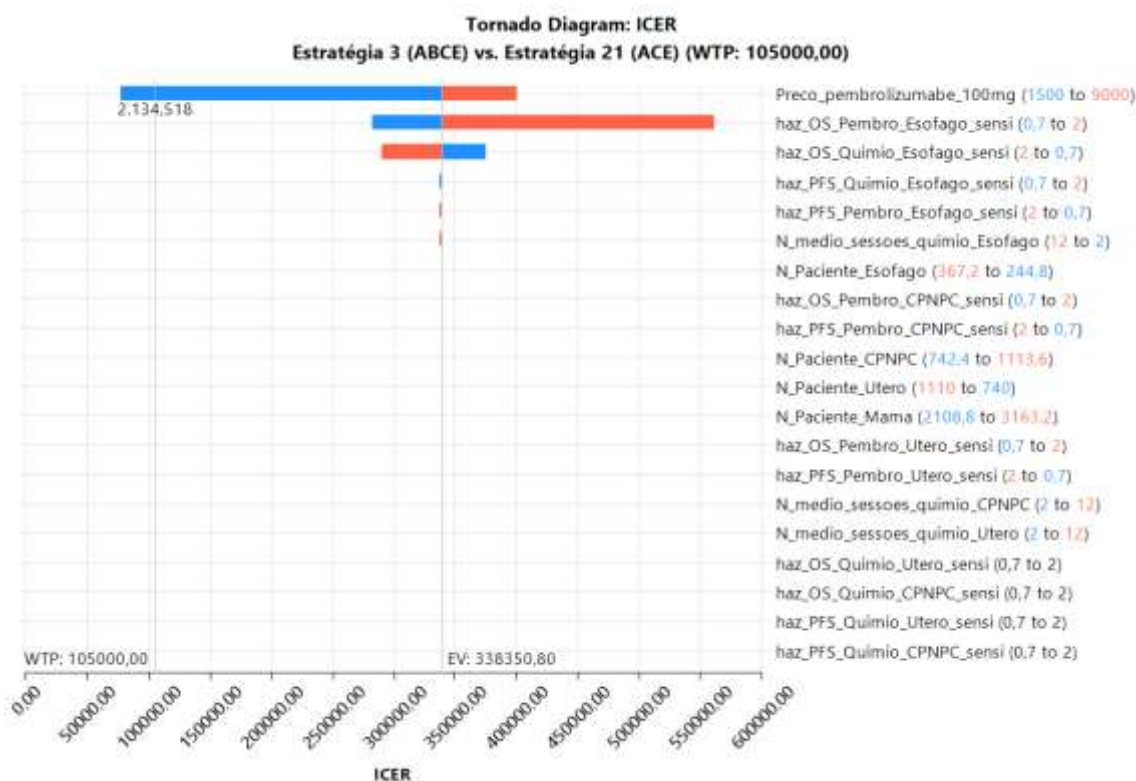


Gráfico 12 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.



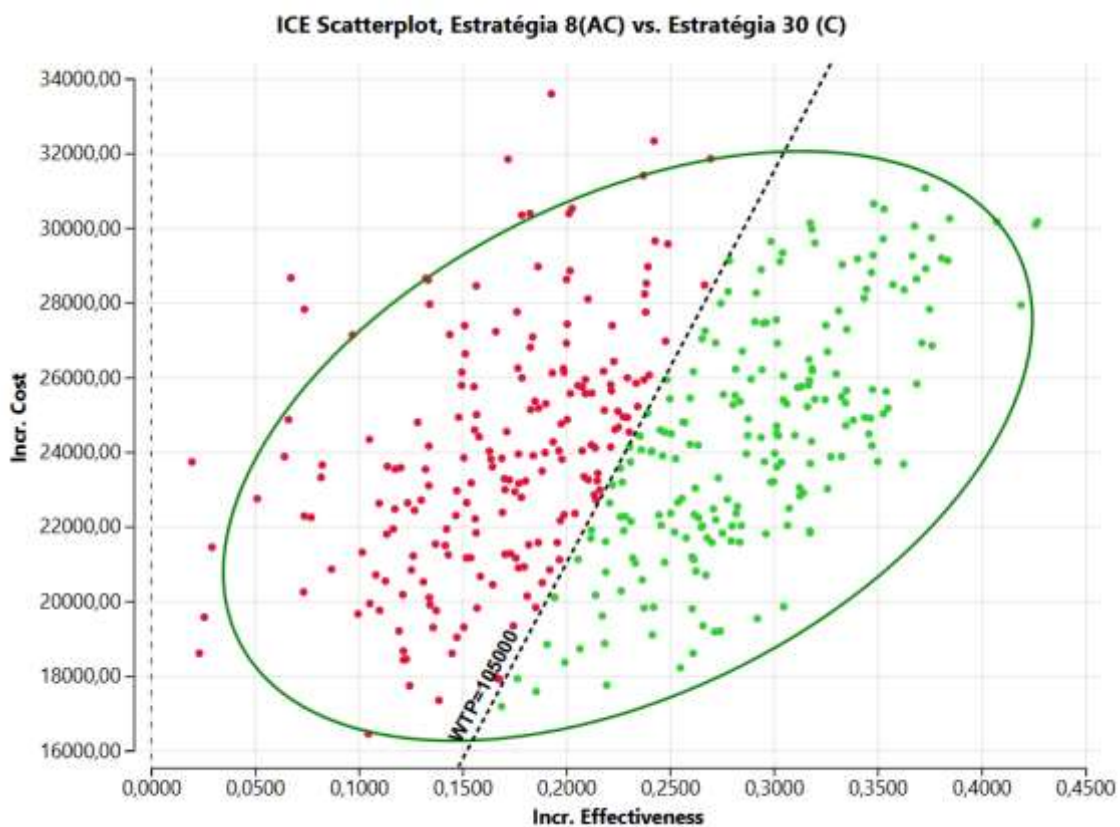
**Gráfico 13 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.**

### 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 incremental próximas ao limiar.

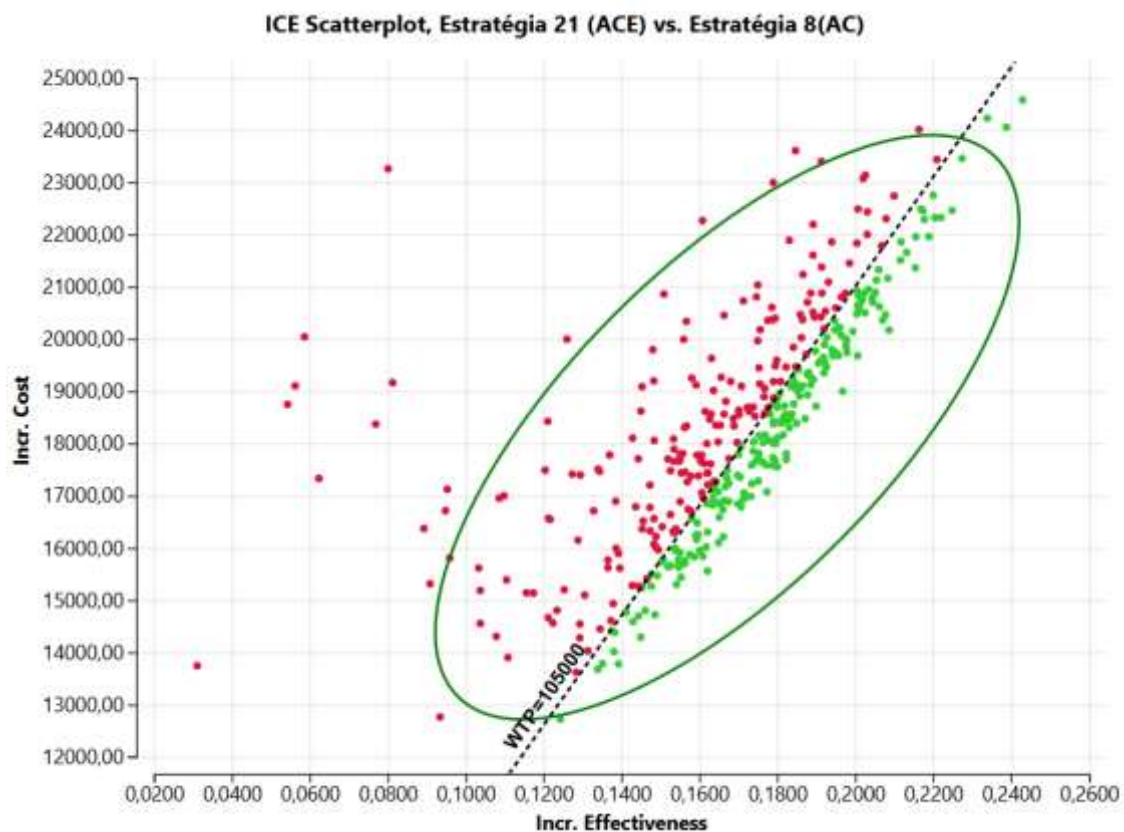
Os preços da ampola do pembrolizumabe calculado na análise de sensibilidade determinística foram utilizados para produzir os gráficos de dispersão dos pares de alternativas que compunham o ranking de custo efetividade, seguindo a lógica anterior de adicionar uma indicação e reduzir o preço para adequá-la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

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



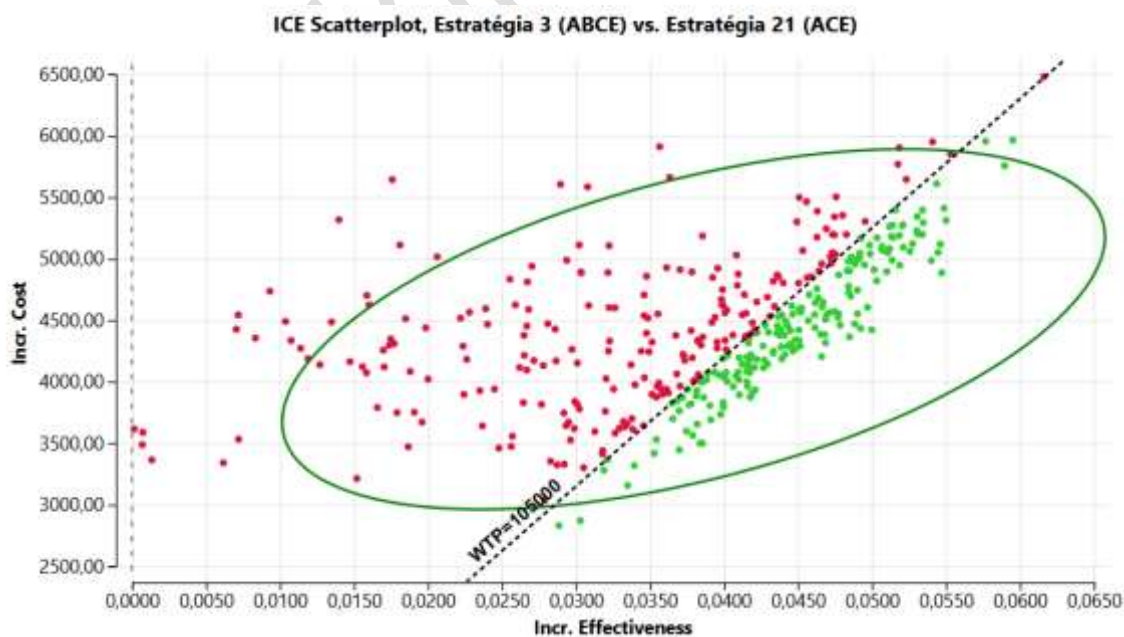
**Gráfico 14** Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D.

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 15** 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 16** 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](http://www.thelancet.com)
8. BRASIL. Ministerio 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](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 decisoes em saude [Internet]. [cited 2023 Jul 17]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106\\_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf)

Relatório preliminar

## Anexo 4 — Patentes Vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics(61), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)(66), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)(67), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)(68) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)(69), 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 17.

**Quadro 25. 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, imunocjugado, 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 <sup>(c)</sup> , Novo uso <sup>(d)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
PI0812913	Anticorpos monoclonais ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo, método para produzir os referidos anticorpos ou fragmentos de anticorpos, composição que os compreende e uso dos mesmos	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028	Formulação <sup>(g)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>

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 <sup>(g)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
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) <sup>(f)</sup>
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 <sup>(b)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
BR112016013969	Usos de um anticorpo anti-PD-L1, composições e kits	Genentech, INC. (US)	17/12/2034	Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup> de
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 <sup>(c)</sup> de
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 <sup>(b)</sup> ; Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
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 <sup>(c)</sup> de
BR112017003108	Anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, polipeptídeo isolado, ácido nucleico isolado, vetor de expressão, célula hospedeira, composição, métodos para produção de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, para tratamento de câncer e de uma infecção ou doença infecciosa, para detecção da presença de um peptídeo de tigit ou um fragmento do mesmo e para aumentar a atividade de uma célula imune e a atividade antitumoral de um anticorpo anti-TIGIT, vacina, e, uso de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio <sup>(b)</sup> ; Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>

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 <sup>(c)</sup>
BR112017014742	Preparações combinadas para o tratamento de câncer ou infecção	Immutep S.A.S. (FR)	08/01/2036	Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup>
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 <sup>(c)</sup>
BR112018004878	Intervenção de ponto de verificação imune no câncer	Cancer Research Technology Limited (GB)	17/08/2036	Diagnóstico, Análise e Ensaio <sup>(b)</sup> ; Novo uso <sup>(d)</sup>
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 <sup>(c)</sup> ; Formulação <sup>(g)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
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) <sup>(f)</sup>
BR112018067330	Uso de moduladores de receptor de glicocorticoide para potencializar inibidores de sinalização	Corcept Therapeutics, INC. (US)	28/02/2037	Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup>
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 <sup>(b)</sup>
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 <sup>(a)</sup> ; Diagnóstico, Análise e Ensaio <sup>(b)</sup> ; Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup> ; Novo uso <sup>(d)</sup> ; Processo <sup>(e)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
BR122024006008	Uso de preparações combinadas e composições para a preparação de	Immutep S.A.S. (FR)	05/01/2038	Combinação de medicamentos <sup>(c)</sup>

	medicamento para o tratamento de infecção			
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 <sup>(a)</sup> ; Combinação de medicamentos <sup>(b)</sup> ; Produto (Macromolécula) <sup>(f)</sup>
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 <sup>(c)</sup> , Novo uso <sup>(d)</sup>
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 <sup>(c)</sup> ; Formulação <sup>(g)</sup>

Fonte: Cortellis Inteligente (61) e INPI (68). Terapia biotecnológica<sup>(a)</sup> - 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<sup>(b)</sup> - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). Combinação de medicamentos<sup>(c)</sup> - Uso de uma Combinação de medicamentos para tratamento. Novo uso<sup>(d)</sup> - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Processo<sup>(e)</sup> - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Produto (Macromolécula)<sup>(f)</sup> - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação<sup>(g)</sup> - 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 (70). Esse direito confere ao titular a prerrogativa de impedir que terceiros, não autorizados, produzam, utilizem, coloquem à venda, vendam ou importem produto objeto da patente, bem como processo ou produto obtido por processo patentado, sob pena de sanções civis e penais, conforme as disposições do art. 42 da referida Lei (70).

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 (71).

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) (70).



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**

