



Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

Medicamento

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

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde - SCTIE
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS
Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-2848
Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NATS - IMS/UERJ
Coordenação: Cid Manso de Mello Vianna -NATS-IMS/UERJ
Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - NATS-ISC/UFF
Marcus Paulo da Silva Rodrigues - NATS-IMS/UERJ
Tácio Lima - NATS-ISC/UFF
Tayna Felicissimo Gomes de Souza Bandeira – NATS-ISC/UFF
Ricardo Ribeiro Alves Fernandes - NATS-IMS/UERJ

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento – CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Thais Conceição Borges - – CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes– CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Propriedade intelectual (patente)

Munique Gonçalves Guimarães – CMTS/DGITS/SCTIE/MS
Ana Carolina de Freitas Lopes– CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Perspectiva do paciente

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

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

Coordenação

Cecília Menezes Farinasso – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE /MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da 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. AIC e BIC para as curvas de sobrevida global	34
Tabela 2. AIC e BIC para as curvas de sobrevida livre de progressão	34
Tabela 3. Frequência dos eventos adversos de grau 3 ou superior, por todas as causas	35
Tabela 4. Utilidade usadas no cenário base.....	36
Tabela 5. Custo unitário de aquisição dos medicamentos.	36
Tabela 6. Custos total do tratamento subsequente conforme distribuição dos pacientes por coorte.....	38
Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) — cenários com e sem fator de correção de custos.....	39
Tabela 8. Estimativa da população elegível para novos tratamentos	43
Tabela 9. Projeção de <i>Market Share</i> para incorporação acelerada.....	43
Tabela 10. Impacto orçamentário sem o fator de correção dos custos	44
Tabela 11. Impacto orçamentário com fator de correção dos custos	44
Tabela 12. Custo de aquisição do medicamento	46
Tabela 13. Custo anual dos medicamentos	55
Tabela 14 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8.....	73
Tabela 15 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8.....	73
Tabela 16 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8 adoção lenta	74
Tabela 17 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8, adoção lenta.....	74
Tabela 18 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.....	75
Tabela 19 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção.....	75
Tabela 20 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida.....	76
Tabela 21 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida.....	76
Tabela 22 Porcentagem dos pacientes que internam nas 5 indicações.	79
Tabela 23. Idade média inicial dos pacientes nos estudos.	85
Tabela 24 Horizonte temporal das curvas extrapoladas dos ensaios clínicos	85
Tabela 25 Resultados de custo e efetividade das alternativas não dominadas.	89
Tabela 26 Preços das ampolas para o tratamento ser custo-efetivo nas diferentes estratégias estudadas.	91

QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia.....	12
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta.....	15
Quadro 3. Pergunta PICOS feita pelo demandante.....	15
Quadro 4. Pergunta PICOS revisada.....	16
Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão.....	20
Quadro 6. Estudos adicionais incluídos na revisão da estratégia de busca.....	20
Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer.....	21
Quadro 8. Estudo incluído após refinamento da estratégia de busca e pesquisa nas bases de dados.....	22
Quadro 9. Resultados dos desfechos avaliados e reportados pelos estudos incluídos.....	25
Quadro 10. Avaliação da certeza das evidências por meio da ferramenta GRADE.....	28
Quadro 11. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 12. Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística.....	41
Quadro 13. Síntese internacional da incorporação do pembrolizumabe para câncer de esôfago.....	49
Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha.....	51
Quadro 15 Indicações do pembrolizumabe e suas especialidades.....	78
Quadro 16 Recursos utilizados nos estados de transição.....	79
Quadro 17 Valores e procedimentos das quimioterapias realizadas nas 5 indicações.....	79
Quadro 18. Custeio dos recursos utilizados nos estados de transição.....	80
Quadro 19 Preço da ampola de 100mg do Pembrolizumabe extraído do BPS.....	80
Quadro 20 Parâmetros das distribuições das curvas de efetividades.....	84
Quadro 21 Alternativas comparadas no modelo.....	87
Quadro 22 Prevalências utilizadas nas análises do demandante e inseridas no presente estudo.....	87
Quadro 23. Variáveis da análise de sensibilidade determinística.....	88
Quadro 24. Patentes vigentes para a tecnologia pembrolizumabe depositadas no INPI.....	99

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante	18
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados pelos pareceristas	19
Figura 3. A avaliação do risco de viés com a ferramenta ROB-2	27
Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade	33
Figura 5. Tempo até o fim do tratamento com pembrolizumabe associado a quimioterapia.....	37
Figura 6. Tempo até o fim do tratamento com quimioterapia.....	38
Figura 7. Diagrama de tornado com as dez variáveis mais influentes.....	40
Figura 8 Esquema da árvore de uma alternativa da árvore de decisão.	86

GRÁFICO

Gráfico 1. Curvas de aceitabilidade sem correção.....	41
Gráfico 2 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC	81
Gráfico 3. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.	81
Gráfico 4 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.....	82
Gráfico 5 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.....	82
Gráfico 6 Sobrevida global dos pacientes com câncer de colo de útero.....	83
Gráfico 7 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de colo de útero.....	83
Gráfico 8 Custo-efetividade com todas as alternativas comparadas.	89
Gráfico 9 Custo-efetividade variação na fronteira de eficiência.	90
Gráfico 10 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.....	92
Gráfico 11 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.....	92
Gráfico 12 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.	93
Gráfico 13 Gráfico de dispersão da análise probalística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D.	94
Gráfico 14 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CD vs. estratégia D.	95
Gráfico 15 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CDE vs. estratégia CD.	95

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	1
2	CONFLITOS DE INTERESSE	1
3	RESUMO EXECUTIVO	2
4	INTRODUÇÃO	5
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	5
4.2	DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DOENÇA	7
4.3	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	9
4.4	HISTÓRICO DE AVALIAÇÃO PELA CONITEC	11
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	11
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	11
5.2	PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO.....	15
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
6.1	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	15
6.1.1	<i>Critérios de elegibilidade</i>	<i>16</i>
6.1.2	<i>Estratégia de busca e seleção dos estudos</i>	<i>17</i>
6.1.3	<i>Avaliação de risco de viés</i>	<i>19</i>
6.1.4	<i>Avaliação da certeza da evidência</i>	<i>20</i>
6.1.5	<i>Síntese da evidência</i>	<i>20</i>
6.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	20
6.3	EVIDÊNCIA CLÍNICA	23
6.3.1	<i>Efeitos desejáveis da tecnologia.....</i>	<i>23</i>
6.3.2	<i>Qualidade de vida</i>	<i>24</i>
6.3.3	<i>Efeitos indesejáveis da tecnologia</i>	<i>24</i>
6.3.4	<i>Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....</i>	<i>26</i>
6.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (ROB-2)	26
6.4.1	<i>Certeza geral das evidências (GRADE).....</i>	<i>27</i>
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
7.1	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	31
7.1.1	<i>População</i>	<i>32</i>
7.1.2	<i>Perspectiva</i>	<i>32</i>
7.1.3	<i>Horizonte temporal.....</i>	<i>32</i>
7.1.4	<i>Intervenção e comparador.....</i>	<i>32</i>
7.1.5	<i>Metodologia e Pressupostos.....</i>	<i>33</i>
7.1.6	<i>Parâmetros de utilidade e custo</i>	<i>35</i>
7.1.7	<i>Resultados.....</i>	<i>38</i>

7.1.8	<i>Análise de sensibilidade</i>	39
7.1.9	<i>Limitações do modelo de custo efetividade</i>	42
7.2	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
7.2.1	<i>Limitações da análise de impacto orçamentário</i>	45
7.2.2	<i>Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha</i>	45
7.3	ANÁLISE PONDERADA MULTI-INDICAÇÃO	46
7.3.1	<i>Modelo Demandante</i>	46
7.3.2	<i>Modelo NATS</i>	47
8	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	48
9	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11	PERSPECTIVA DO PACIENTE	56
12	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	57
13	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO 1 - ESTRATÉGIA DE BUSCA APRESENTADOS PELO DEMANDANTE E PELOS PARECERISTAS	67
	ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO DEMANDANTE	72
	ANEXO 3 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA MULTI-INDICAÇÃO: MODELO NATS	78
	ANEXO 4 - PATENTES VIGENTES	99

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para incorporação do pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10), no Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda foi submetida e os estudos e dossiê preparados pela Merck Sharp & Dohme (MSD). A análise crítica foi elaborada pelo NATS do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro em colaboração com o NATS-ISC/UFF.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

Relatório preliminar

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pembrolizumabe

Indicação: Tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10).

Demandante: Merck Sharp & Dohme (MSD).

Introdução: O carcinoma de esôfago é uma neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior de comportamento biologicamente agressivo, elevada letalidade e prognóstico global desfavorável. As taxas de mortalidade aproximam-se das de incidência, reflexo da apresentação clínica tardia e das limitações terapêuticas históricas. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 10.990 casos novos no Brasil para 2023–2025, acometendo predominantemente homens acima de 50 anos em contexto de determinantes socioeconômicos desfavoráveis, com diagnóstico majoritário em estágios avançados (III/IV) e elevado impacto no SUS. Histopatologicamente, carcinoma de células escamosas (associado a tabagismo, etilismo e deficiências nutricionais) e adenocarcinoma (relacionado à doença do refluxo gastroesofágico, esôfago de Barrett e obesidade) respondem por mais de 90% dos casos, com razão homem:mulher de 3:1 e 6:1, respectivamente. A apresentação tardia, caracterizada por disfagia progressiva, odinofagia, perda ponderal e sintomas obstrutivos, resulta em sobrevida global em cinco anos inferior a 20% e elevada demanda por terapias sistêmicas de alto custo e cuidados paliativos especializados. A identificação da via PD-1/PD-L1 como mecanismo de escape imune tumoral e a mensuração da expressão de PD-L1 pela Pontuação Positiva Combinada (do inglês *Combined Positive Score* – CPS, denominada neste relatório como PPC) emergiram como biomarcador preditivo de resposta à imunoterapia. A seleção de pacientes com PPC ≥ 10 possibilita estratégias imunoterápicas associadas à quimioterapia com potencial impacto em sobrevida global, controle da doença e qualidade de vida, configurando resposta terapêutica relevante diante do prognóstico extremamente reservado e da necessidade clínica não atendida na doença avançada ou metastática.

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

Evidências clínicas: Foi conduzida revisão sistemática da literatura nas bases Medline via PubMed, LILACS, Cochrane Library, Embase e Google Acadêmico. Foram incluídos três estudos referentes ao ensaio clínico randomizado de fase III KEYNOTE-590, que avaliou a eficácia e segurança do pembrolizumabe associado à quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina em comparação à quimioterapia isolada, em pacientes adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 avaliada pelo escore PPC ≥ 10 . Os resultados demonstraram benefício consistente da intervenção nos principais desfechos de eficácia: redução significativa do risco de morte (HR $\sim 0,62$ – $0,64$) e de progressão da doença (HR $\sim 0,51$), com aumento da taxa de resposta objetiva e prolongamento da duração da resposta ao longo do seguimento. Em relação à qualidade de vida, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos escores globais ou no estado geral de saúde, com benefícios modestos em sintomas específicos como disfagia e dor. Quanto à segurança, verificou-se incidência semelhante de eventos adversos de qualquer grau entre os grupos, porém maior frequência de eventos adversos grau 3–5 e eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe, achado consistente com o mecanismo de ação da imunoterapia. A avaliação do risco de viés pela ferramenta ROB-2 indicou baixo risco para a maioria dos desfechos, com algumas preocupações restritas à qualidade de vida em razão de dados faltantes. A certeza da evidência pelo sistema GRADE foi considerada alta para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves; moderada para taxa de resposta objetiva e duração da resposta; e baixa para qualidade de vida, em razão de imprecisões e limitações metodológicas.

Avaliação econômica: Os resultados derivados do modelo de sobrevida particionada, que simulou custos e desfechos clínicos do tratamento de primeira linha para pacientes adultos (≥ 18 anos) com carcinoma de esôfago avançado, metastático ou irressecável — apresentando expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10) e sem tratamento prévio —, indicam que o pembrolizumabe não é custo-efetivo sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) quando comparado à quimioterapia convencional (cisplatina e fluorouracila). As razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) de R\$ 262.116,46/QALY e R\$ 271.665,97/QALY (com o uso de fator de correção de 2,8) ultrapassam o limiar estabelecido de R\$ 120.000/QALY. As estimativas derivadas das curvas de sobrevida global, de sobrevida livre de progressão e do tempo em

tratamento representam importantes fontes de imprecisão do modelo. As análises de sensibilidade confirmaram a robustez do resultado: nenhuma variação paramétrica foi capaz de reverter o juízo de custo-efetividade no cenário principal. A análise de sensibilidade probabilística revelou que a probabilidade de o pembrolizumabe ser custo-efetivo (50,2%) somente se concretiza em cenários com limiar de aceitabilidade igual ou superior a R\$ 260.000/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, considerando taxa de adoção inicial de 30%, geraria acréscimo orçamentário ao SUS de R\$ 57.460.182 (sem fator de correção) e R\$ 59.190.291 (com fator de correção) no primeiro ano. Com crescimento de participação de 10% ao ano nos anos subsequentes, o impacto orçamentário cumulativo ao fim de cinco anos seria de R\$ R\$ 538.615.832 e R\$ 555.707.766, respectivamente. Os resultados devem ser interpretados com cautela, principalmente em razão das incertezas relacionadas às estimativas de prevalência de expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 e ao tamanho real da população elegível. Estimativas baseadas na demanda histórica aferida tendem a apresentar maior precisão, mas podem subestimar a real carga da doença ao não capturar barreiras diagnósticas e assistenciais nem a demanda reprimida. 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 análise das decisões internacionais evidencia acentuada heterogeneidade entre agências reguladoras, refletindo divergências nos limiares de custo-efetividade, estratégias de negociação de preços e interpretação das evidências clínicas disponíveis. Decisões favoráveis foram emitidas por quatro agências, todas condicionadas a acordos comerciais ou restrições de uso. O INFARMED (Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde – CATS) incorporou a tecnologia para PD-L1 CPS ≥ 10 mediante redução negociada de preço. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou a combinação para adenocarcinoma gástrico/JGE HER-2 negativo com CPS ≥ 1 via acordo comercial confidencial, enquanto o *NHS England* aprovou financiamento pelo *Cancer Drugs Fund* especificamente para carcinoma de esôfago com CPS ≥ 10 . O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) autorizou uso restrito sob *Patient Access Scheme* com interrupção após dois anos. A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) aprovou pembrolizumabe com fluorouracil e cisplatina sem restrição de PD-L1, sem informações sobre incorporação no sistema público. A Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) avaliou exclusivamente adenocarcinoma gástrico/JGE HER-2 negativo, sem decisão explícita para carcinoma de esôfago. Decisões desfavoráveis foram emitidas pela *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), que concluiu pela ausência de custo-efetividade sem redução substancial de preço e pela inexistência de evidência que justificasse precificação superior à do nivolumabe, e pela *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC), que não aprovou nem financiou a tecnologia para a indicação avaliada.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 13 tecnologias em desenvolvimento ou avaliação para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático. Algumas não informam a expressão de PD-L1 ou utilizam limiares distintos (PPC $\geq 1\%$ ou $\geq 5\%$). São elas: inibidores do receptor PD-1 (nivolumabe, tislelizumabe, serplulimab, sintilimab, sugemalimab e enlonstobart); inibidores do ligante PD-L1 (durvalumabe, atezolizumabe); inibidor dual de PD-L1 e PD-L2 (toripalimab); inibidor de CTLA-4 (ipilimumabe); inibidor do receptor TIGIT (tiragolumabe); e antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico (cetuximabe e SYS6010). Os medicamentos com registro sanitário para carcinoma de esôfago são: nivolumabe (Anvisa, FDA e EMA – 2020); ipilimumabe (Anvisa, FDA e EMA – 2022); tislelizumabe (Anvisa e FDA – 2024; EMA – 2023); e toripalimab (EMA – 2024). O único com recomendação favorável de incorporação é o nivolumabe (NICE – 2023; CDA-AMC – 2022). O tislelizumabe encontra-se em avaliação pelo NICE, e o durvalumabe em avaliação pelo CDA-AMC e NICE.

Considerações finais: As evidências disponíveis indicam que o pembrolizumabe associado à quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, no tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 PPC ≥ 10 , apresenta benefício clínico consistente em relação à quimioterapia isolada, com alta certeza da evidência para os desfechos primários de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Benefícios modestos foram observados em sintomas específicos de qualidade de vida, sem diferenças clinicamente relevantes nos

escores globais. O perfil de segurança é caracterizado por maior incidência de eventos adversos grau 3–5 e imunomediados, sem aumento proporcional nos eventos de qualquer grau, padrão esperado para esta classe terapêutica. Entretanto, a avaliação econômica indica que a tecnologia não é custo-efetiva sob a perspectiva do SUS, com RCEIs que excedem substancialmente o limiar de R\$ 120.000/QALY e baixa probabilidade de inversão desse resultado mesmo em análises de sensibilidade. O impacto orçamentário cumulativo em cinco anos é relevante, com estimativas entre aproximadamente R\$ 540 milhões e R\$ 556 milhões para taxa de adoção progressiva a partir de 30%. A heterogeneidade das decisões internacionais reforça que a incorporação, quando ocorreu, foi condicionada a reduções de preço ou acordos comerciais confidenciais. Esses elementos, em conjunto, fundamentam a necessidade de negociação de preço como condição para eventual incorporação ao SUS.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 02/2026 esteve aberta durante o período de 05/01/2026 a 14/01/2026 e recebeu 02 inscrições. No relato, a participante contou que seu marido teve dois cânceres no esôfago, que foram tratados com quimioterapia e radioterapia, porém sem muito sucesso. Ao surgir o terceiro tumor, foi feito um exame para avaliar a viabilidade do uso do pembrolizumabe. O exame indicou a pertinência do tratamento e o medicamento foi usado por dois anos, em associação à quimioterapia. A participante informou que o tratamento, além de bem-sucedido, não provocou eventos adversos e devolveu a qualidade de vida para o seu marido.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O demandante fez a submissão para quatro indicações: câncer de mama, esôfago, colo do útero e pulmão, por este motivo aplicou na avaliação econômica a abordagem de multi-indicação. Em função da complexidade da temática e inovação metodológica, a pedido do DGITS, foi conduzida uma análise adicional alternativa. Após a apresentação de ambas, o Comitê de medicamentos discutiu o tema individualmente, ponderando os resultados apresentados da AVE e AIO com os diferentes métodos. Não foram apresentados questionamentos adicionais, uma vez que os tamanhos de efeito observados para as quatro indicações se mostraram consistentes, reconhecido o benefício clínico relevante da tecnologia para o tratamento do câncer de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1; contudo, os resultados econômicos mostraram-se desfavoráveis, com razão de custo-efetividade acima do limiar e elevado impacto orçamentário, mesmo em análises multi-indicação, indicando a necessidade de redução significativa de preço para viabilizar sua incorporação no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Na 150ª reunião ordinária, realizada em 09 de abril de 2026, o Comitê de Medicamentos deliberou por maioria simples pela submissão à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC \geq 10), devido às incertezas quanto à eficiência econômica, ao impacto orçamentário e à expectativa de nova proposta de preço.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O carcinoma de esôfago é uma neoplasia maligna do trato gastrointestinal superior caracterizada por comportamento biologicamente agressivo, elevada letalidade e prognóstico global desfavorável, mesmo em sistemas de saúde com acesso a terapias multimodais contemporâneas (1–4). Em escala global, configura-se como relevante problema de saúde pública, figurando entre as neoplasias de maior incidência e mortalidade (3,5,6).

Segundo o *Global Cancer Observatory* (Globocan) da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o carcinoma de esôfago ocupou em 2022 a 11ª posição em incidência global (511.054 casos novos, taxa ajustada de 5,0/100.000 habitantes) e 7ª em mortalidade (445.391 óbitos, taxa ajustada de 4,3/100.000), evidenciando razão mortalidade/incidência de 0,87, indicativo da elevada letalidade da doença associada à apresentação clínica tardia e às limitações históricas das estratégias terapêuticas disponíveis (7). A distribuição geográfica demonstra acentuada heterogeneidade, com predominância expressiva na região asiática (75,1% dos casos prevalentes) e marcada disparidade entre sexos, com taxas de incidência substancialmente superiores em homens comparadas a mulheres (7).

Estimativas recentes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam aproximadamente 10.990 casos novos de câncer de esôfago no Brasil para o triênio 2023–2025, com taxas ajustadas de incidência mais elevadas nas regiões Sul e Sudeste (8). Esses dados confirmam o impacto epidemiológico relevante do carcinoma de esôfago no SUS, particularmente no atendimento de pacientes diagnosticados em estágios avançados, com maior demanda por terapias sistêmicas de alto custo e cuidados paliativos especializados (4).

Do ponto de vista histopatológico, carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma são responsáveis por mais de 90% dos casos diagnosticados (1,2,4). O carcinoma de células escamosas ocorre predominantemente nos terços médio e superior do esôfago, apresentando forte associação com tabagismo, consumo excessivo de álcool e deficiências nutricionais, sendo historicamente mais prevalente em países de baixa e média renda (1–4). Em contraste, o adenocarcinoma acomete com maior frequência o terço distal do esôfago e a junção esofagogástrica, estando associado à doença do refluxo gastroesofágico, ao esôfago de Barrett e à obesidade, com incidência crescente em países de alta renda (1–4). Homens acima de 60 anos encontram-se consistentemente sobrerrepresentados nos dois subtipos, com razão média homem:mulher estimada em aproximadamente 3:1 para o carcinoma de células escamosas e podendo alcançar 6:1 para o adenocarcinoma, embora essas proporções variem de forma relevante entre diferentes regiões geográficas (1,2).

A fisiopatologia do carcinoma de células escamosas do esôfago é, em geral, iniciada pela exposição crônica da mucosa esofágica a agentes carcinogênicos. Lesões mecânicas e inflamatórias, como aquelas associadas à acalasia, radioterapia prévia, ingestão de bebidas muito quentes ou exposição a agentes cáusticos, aumentam a susceptibilidade da mucosa a esses compostos (2,3). Os principais fatores de risco incluem o tabagismo, inclusive a deglutição de toxinas

provenientes da fumaça do cigarro, e o consumo excessivo de álcool, sobretudo quando combinados, configurando efeito sinérgico bem estabelecido (2,3). Do ponto de vista dietético, a ingestão regular de frutas e vegetais exerce efeito protetor, enquanto o consumo frequente de carne vermelha e de bebidas muito quentes associa-se a maior risco de desenvolvimento da neoplasia (2,3). Fatores genéticos também desempenham papel relevante, com estudos de associação genômica ampla identificando loci específicos de suscetibilidade para o carcinoma de células escamosas do esôfago (2). Nesse contexto, a cessação do tabagismo configura-se como a principal medida de prevenção primária, com potencial impacto populacional significativo na redução da incidência da doença.

Em decorrência da evolução silenciosa inicial associada aos fatores de risco descritos, o carcinoma de esôfago apresenta evolução inicial frequentemente assintomática ou com manifestações inespecíficas. A maioria dos pacientes é diagnosticada apenas após o surgimento de sintomas relacionados à obstrução luminal ou à doença avançada, como disfagia progressiva, odinofagia, dor retroesternal, perda ponderal involuntária, vômitos persistentes e, em estágios mais avançados, sangramento gastrointestinal (2–4). Essa apresentação tardia contribui decisivamente para o elevado percentual de diagnósticos em estágios localmente avançados ou metastáticos, quando as possibilidades de tratamento com intenção curativa são restritas ou inexistentes (2–4). Dados provenientes de registros nacionais e internacionais demonstram que parcela substancial dos pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico, frequentemente com comprometimento linfonodal extenso ou metástases à distância, condição associada a baixas taxas de sobrevida global em cinco anos (2,4). No contexto brasileiro, análises de registros hospitalares de câncer corroboram esse cenário, evidenciando que a maioria dos casos é diagnosticada nos estágios III ou IV, o que impõe relevante desafio clínico, organizacional e econômico ao SUS (4).

O prognóstico do carcinoma de esôfago varia entre regiões geográficas, mas estudos populacionais demonstram melhora gradual da sobrevida global em cinco anos, passando de menos de 5% na década de 1960 para aproximadamente 20% em registros recentes de alguns países europeus, nos Estados Unidos e na China. Ainda assim, as taxas permanecem globalmente baixas, sobretudo nos estágios avançados (1). Entre os principais fatores prognósticos destacam-se o estadiamento tumoral ao diagnóstico, o subtipo histológico e a localização do tumor, o estado funcional e as comorbidades dos pacientes, bem como a qualidade de vida relacionada à saúde (1).

Mais recentemente, avanços no entendimento da biologia tumoral e do microambiente imunológico do carcinoma de esôfago evidenciaram a relevância da via PD-1/PD-L1 como mecanismo chave de escape imune tumoral. A expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1), mensurada por meio da Pontuação Positiva Combinada (do inglês *Combined Positive Score – CPS*, denominada neste relatório como PPC), emergiu como biomarcador preditivo de resposta à imunoterapia, particularmente em pacientes com doença avançada ou metastática (9). A identificação de subgrupos com maior expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10) passou a ter implicações clínicas diretas na seleção terapêutica, permitindo a incorporação de estratégias imunoterápicas associadas à quimioterapia padrão, com potencial impacto significativo em sobrevida global, controle da doença e qualidade de vida (9).

À luz desse panorama epidemiológico e clínico, o carcinoma de esôfago avançado ou metastático configura-se como uma condição de alta carga de doença, necessidade clínica não atendida e prognóstico extremamente reservado, critérios centrais no processo decisório de avaliação de tecnologias em saúde no âmbito da CONITEC. A incorporação de pembrolizumabe associado à quimioterapia para pacientes com carcinoma de esôfago avançado ou metastático e PD-L1 PPC ≥ 10 deve, portanto, ser analisada considerando-se evidência consistente de ganho em desfechos clínicos relevantes e potenciais implicações em custo-utilidade e impacto orçamentário para o SUS, aspectos que fundamentam a presente análise crítica.

4.2 Diagnóstico e estadiamento da doença

A maioria dos pacientes diagnosticados com carcinoma de esôfago apresenta disfagia progressiva como sintoma inicial. Todo paciente com início de disfagia, sangramento gastrointestinal, aspiração recorrente, êmese recorrente, perda ponderal ou de apetite deve ser submetido à endoscopia digestiva alta (4,10). Outros sintomas frequentemente associados incluem odinofagia, dor retroesternal e sintomas relacionados à obstrução do trato digestivo superior (4,10).

A presença de tumor na mucosa esofágica visualizado por endoscopia digestiva alta é altamente sugestiva de carcinoma de esôfago. Biópsias múltiplas (mínimo de seis a oito fragmentos representativos da lesão) devem ser obtidas de todas as áreas suspeitas para assegurar adequada representação tumoral e garantir quantidade suficiente de tecido para análise histopatológica e molecular (4,10). A adição de coleta de espécime para citologia pode aumentar a acurácia diagnóstica (4,10).

O diagnóstico deve basear-se em confirmação anatomopatológica, com o tipo histológico classificado segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (11). A diferenciação entre carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma é de fundamental importância prognóstica e terapêutica. Em neoplasias pouco diferenciadas ou indiferenciadas (grau 3/4 segundo American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control – AJCC/UICC 8ª edição), quando a diferenciação morfológica entre carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma não for possível, recomenda-se a realização de estudo imuno-histoquímico (10). Adicionalmente, outros tipos tumorais menos frequentes, como tumores neuroendócrinos, carcinomas, linfomas, tumores mesenquimais, melanomas ou tumores secundários, devem ser identificados separadamente (10,11).

O estadiamento clínico inicial e a estratificação de risco são fundamentais para a definição da abordagem terapêutica. A investigação deve incluir exame físico completo, endoscopia com biópsia, tomografia computadorizada (TC) contrastada de tórax e abdome, preferencialmente complementada por tomografia por emissão de pósitrons com [18F]2-fluoro-2-desoxi-D-glicose (PET-FDG), quando disponível (4,10,12). A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser utilizada para estadiamento locorregional, sendo particularmente útil na determinação do estadiamento T (tumor) e N (linfonodos), embora apresente acurácia limitada para tumores T1, nos quais a ressecção endoscópica oferece estadiamento mais preciso e benefício terapêutico adicional (4,10,12). A USE é especialmente relevante em duas situações clínicas: avaliação de invasão de estruturas adjacentes (estadiamento T4b com invasão de vias aéreas, pericárdio

ou aorta) e identificação e biópsia de linfonodos suspeitos localizados fora do campo de radiação habitual ou além dos limites planejados de ressecção cirúrgica (4,10,12). Em tumores em estágios avançados (T3/T4), a estenose tumoral pode impedir a realização da USE. Nesses casos, a broncoscopia com ultrassonografia endobrônquica constitui método complementar útil, especialmente na avaliação de crescimento tumoral em direção às vias aéreas centrais (4,10,12). A PET-FDG, tipicamente realizada como PET-TC, é útil na identificação de metástases à distância não detectadas por outros métodos de imagem e deve ser realizada em pacientes candidatos à esofagectomia, uma vez que a detecção de metástases à distância previamente desconhecidas pode evitar procedimentos cirúrgicos fúteis (4,10,12). A disponibilidade de PET-TC, entretanto, varia significativamente entre países e centros (4,10,12).

O carcinoma de células escamosas do esôfago frequentemente associa-se a segundos tumores primários de cabeça e pescoço. O prognóstico de pacientes com tumores primários múltiplos é significativamente pior comparado àqueles com carcinoma exclusivamente esofágico. A prevalência combinada estimada de tumores primários de cabeça e pescoço em pacientes com carcinoma de células escamosas do esôfago é de 6,7%, sendo que a detecção precoce desses tumores pode melhorar o desfecho global desses pacientes (4,10). Recomenda-se exame clínico qualificado da região de cabeça e pescoço em todos os pacientes com carcinoma de células escamosas do esôfago para exclusão de segundos tumores primários (10). Em adenocarcinomas da junção esofagogástrica localmente avançados (T3/T4) que infiltram a cárdia anatômica, a laparoscopia deve ser realizada para excluir metástases peritoneais, identificadas em aproximadamente 15% desses pacientes (4,10,12). A detecção de metástases peritoneais previamente desconhecidas pode prevenir cirurgias fúteis (10,12).

O estadiamento anatomopatológico deve seguir o sistema TNM (tumor-linfonodo-metástase) da AJCC/UICC 8ª edição, que incorpora variáveis não anatômicas como localização tumoral e grau de diferenciação histológica, modificando a distribuição dos tumores T1 e T2 nos estágios iniciais e estabelecendo diferentes grupamentos por estádios para carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma (4,10,13).

A avaliação de risco médico deve ser realizada em todos os pacientes programados para terapia multimodal ou cirurgia, compreendendo hemograma completo e avaliação das funções hepática, pulmonar, cardíaca e renal (4,10,12). O estado nutricional e a história de perda ponderal devem ser sistematicamente avaliados segundo as diretrizes da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (4,10,12). Mais da metade dos pacientes perde mais de 5% do peso corporal antes da admissão para esofagectomia, e 40% perdem mais de 10%. Independentemente do índice de massa corporal, a perda ponderal confere risco operatório aumentado, piora a qualidade de vida e associa-se à pior sobrevida na doença avançada. O suporte nutricional segundo as diretrizes da ESPEN constitui, portanto, parte integral do cuidado médico de pacientes com carcinoma de esôfago, tanto em contexto curativo quanto paliativo (4,10,12).

Com base no estudo de Pinto & Ugá (2011) (14), que analisou dados coletados entre 2000 e 2006 em hospital especializado no Rio de Janeiro, o custo médio do tratamento de pacientes com câncer de esôfago associado ao tabagismo foi de R\$33.164 (mediana R\$ 31.882) para horizonte de três anos, e R\$28.722 (mediana R\$30.369) para pacientes tratados

até o primeiro ano, valores expressos em reais de 2006. Os principais direcionadores de custo foram radioterapia (60%) e hospitalização (22%), sendo que 94% dos pacientes foram diagnosticados em estádios avançados (III e IV), o que limitou as opções terapêuticas e impactou significativamente a sobrevida.

4.3 Tratamento recomendado

O tratamento do carcinoma de esôfago demanda abordagem multidisciplinar, com decisões baseadas em tipo histológico, estadiamento clínico, localização tumoral e condições clínicas do paciente (3,4,10,15). A avaliação multidisciplinar e o planejamento terapêutico antes de qualquer intervenção são mandatórios (4,10).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Esôfago (Portaria MS nº 1.439/2014) estabelecem que pacientes com carcinoma esofágico devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia (UNACON ou CACON) com capacidade para diagnóstico, tratamento e seguimento adequados (4). O SUS disponibiliza procedimentos quimioterápicos específicos: quimioterapia de Carcinoma Epidermoide ou Adenocarcinoma de Esôfago em estágio I até IVA (código 03.04.04.011-8), para tratamento neoadjuvante ou concomitante à radioterapia, e quimioterapia Paliativa do Carcinoma Epidermoide/Adenocarcinoma de Esôfago avançado (código 03.04.02.017-6), para doença metastática ou recidivada (4). Os hospitais habilitados são responsáveis pela padronização, aquisição e fornecimento dos medicamentos oncológicos, não havendo padronização específica de drogas pelo Ministério da Saúde (4). Esta estrutura permite flexibilidade na escolha de esquemas terapêuticos baseados em evidências científicas atualizadas.

Para a doença inicial (cT1 N0 M0), a ressecção endoscópica *en bloc* (mucosectomia ou dissecação endoscópica da submucosa) constitui tratamento de escolha para displasia de alto grau e tumores T1, sendo potencialmente curativa na ausência de fatores de risco para metástases linfonodais (profundidade de invasão, invasão linfovascular, baixa diferenciação, ulceração) (4,10,12). Pacientes com margens comprometidas ou fatores de risco significativos devem ser submetidos à esofagectomia com linfadenectomia apropriada (4,10). Pacientes com doença localmente avançada ressecável (cT2-T4a, cN1-3 M0) têm indicação de cirurgia. A esofagectomia transtorácica radical com linfadenectomia *en bloc* de dois campos permanece como pilar do tratamento curativo, devendo ser realizada em centros experientes (4,10,12). As diretrizes brasileiras enfatizam que a cirurgia deve ser executada por equipes com experiência nas diversas técnicas, com avaliação periódica da qualidade dos resultados (4). A esofagectomia minimamente invasiva, quando disponível em centros experientes, é preferencial devido à menor morbidade, recuperação mais rápida e desfechos oncológicos comparáveis à cirurgia aberta (10,12).

Tanto as diretrizes brasileiras quanto as internacionais (ESMO) reconhecem que tratamento pré-operatório com quimioterapia ou quimiorradioterapia (tratamento neoadjuvante) aumenta taxas de ressecção R0 e sobrevida, devendo ser considerado em doença localmente avançada (4,10,12,16). Para carcinoma de células escamosas, quimiorradioterapia neoadjuvante baseada no estudo CROSS (carboplatina-paclitaxel semanal com 41,4 Gy) seguida de cirurgia é padrão de cuidado reconhecido internacionalmente (10,12,16). A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em Nota Técnica ATS/SBOC nº 04, reconhece o elevado benefício clínico desta abordagem trimodal, classificando-a como tecnologia

prioritária baseada em valor (9). Alternativamente, quimiorradioterapia definitiva (sem cirurgia planejada) com vigilância e esofagectomia de resgate para persistência ou progressão tumoral é opção válida, particularmente para tumores cervicais (4,10,12). Dois estudos prospectivos randomizados demonstraram sobrevida global equivalente entre quimiorradioterapia definitiva e terapia trimodal, embora com maiores taxas de recidiva local na estratégia não cirúrgica (10).

Para adenocarcinoma, tanto quimiorradioterapia neoadjuvante (esquema CROSS) quanto quimioterapia perioperatória são padrões de cuidado aceitos (4,10,16,17). A quimioterapia perioperatória com FLOT (5-fluorouracil-leucovorina-oxaliplatina-docetaxel) demonstrou superioridade ao esquema ECF (epirrubicina-cisplatina-5-fluorouracil) no estudo FLOT4-AIO, constituindo esquema preferencial para pacientes aptos (10). No Brasil, embora ambas as estratégias sejam reconhecidas, a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia tem maior tradição, alinhada às diretrizes que contemplam tratamento de estádios I a IVA (4).

O estudo CheckMate 577 estabeleceu nivolumabe adjuvante (um ano) como padrão para pacientes com doença residual patológica (ypT1 ou ypN1) após quimiorradioterapia neoadjuvante e cirurgia, demonstrando melhora significativa na sobrevida livre de doença (HR 0,69; P <0,001) (10,18).

Nos casos de doença avançada ou metastática, o tratamento de primeira linha para carcinoma de células escamosas, consiste em quimioterapia baseada em platina-fluoropirimidina, contemplada no procedimento SUS de quimioterapia paliativa (4,10). Avanços recentes incluem a incorporação de inibidores de *checkpoint* imunológico: pembrolizumabe associado à quimioterapia (KEYNOTE-590) demonstrou benefício em sobrevida global, particularmente em tumores com PD-L1/PPC ≥ 10 (HR 0,57; P <0,0001) (10,19). Nivolumabe-quimioterapia (CheckMate 648) também demonstrou benefício, especialmente em PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (HR 0,54; P <0,001) (10,20). Estas terapias representam novo padrão internacional, mas ainda não estão incorporadas ao SUS (21,22). O nivolumabe em segunda linha (estudo ATTRACTION-3) demonstrou superioridade sobre quimioterapia (HR 0,77; P = 0,019) (10). Alternativamente, quimioterapia com taxano ou irinotecano pode ser considerada (4,10).

As diretrizes brasileiras enfatizam que nutrição adequada e suporte nutricional segundo diretrizes ESPEN constituem parte integral do cuidado, tanto em contexto curativo quanto paliativo (4,10). Para doença irresssecável, medidas paliativas incluem dilatação endoscópica, gastrostomia ou jejunostomia, colocação de *stent* metálico autoexpansível e, quando disponível, terapia com laser ou fotodinâmica (4,10,12). Esses princípios, compartilhados pelas diretrizes nacionais (2014) e internacionais convergem nos fundamentos da abordagem multidisciplinar, do tratamento neoadjuvante para doença localmente avançada e cirurgia em centros experientes (3,4,10,12). A principal divergência reside na defasagem temporal: evidências recentes sobre nivolumabe adjuvante (CheckMate 577) e imunoterapia de primeira linha (KEYNOTE-590, CheckMate 648) não estão contempladas nas diretrizes nacionais vigentes. A incorporação dessas tecnologias demanda análise formal de custo-efetividade e impacto orçamentário no contexto do SUS, sendo

pembrolizumabe associado à quimioterapia para carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) com PD-L1 PPC ≥ 10 o objeto da presente avaliação.

4.4 Histórico de Avaliação pela CONITEC

O pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 foi previamente avaliado pela CONITEC em 2025, resultando no Relatório de Recomendação nº 1018, aprovado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria SCTIE/MS nº 57, de 28 de julho de 2025 (21). A CONITEC analisou conjuntamente o nivolumabe e o pembrolizumabe para tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. A Comissão reconheceu os benefícios clínicos das tecnologias, fundamentados nos estudos KEYNOTE-590 (pembrolizumabe) e CheckMate 648 (nivolumabe), que demonstraram ganhos significativos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Entretanto, a análise de custo-efetividade demonstrou razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) substancialmente superiores ao limiar de aceitabilidade do SUS (R\$ 120.000/QALY) (21).

Com o preço inicialmente proposto, as RCEI foram de R\$ 611.475/QALY para o nivolumabe e R\$ 527.087/QALY para o pembrolizumabe. Após consulta pública e propostas de desconto pelos fabricantes (21,6% para nivolumabe e 44,0% para pembrolizumabe), as análises foram revisadas, resultando em RCEI de R\$ 481.992/QALY para o nivolumabe e R\$ 301.118/QALY para o pembrolizumabe (21).

Apesar do reconhecimento dos benefícios clínicos e dos descontos ofertados, a CONITEC deliberou pela não incorporação de ambas as tecnologias, fundamentando-se em RCEI que permaneceram substancialmente superiores ao limiar de R\$ 120.000/QALY — 4 vezes superior no caso do nivolumabe e 2,5 vezes superior no caso do pembrolizumabe — e em impacto orçamentário estimado entre R\$ 532 milhões (nivolumabe) e R\$ 570 milhões (pembrolizumabe) acumulados em cinco anos (23).

A presente demanda de avaliação constitui uma nova análise do pembrolizumabe para a mesma indicação clínica (carcinoma de esôfago avançado ou metastático com PD-L1 PPC ≥ 10 em primeira linha de tratamento).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que exerce seus efeitos terapêuticos por meio da modulação da via imunoinibitória PD-1/PD-L1/PD-L2, promovendo a reativação da resposta imune adaptativa contra células tumorais (24). Sua ligação de alta afinidade ao receptor PD-1, expresso na superfície de linfócitos T, antagoniza a interação deste receptor com seus ligantes PD-L1 e PD-L2, os quais, em condições fisiológicas, restringem a proliferação de células T, a produção de citocinas e a atividade citotóxica, mecanismos essenciais para a autotolerância imunológica, a prevenção de danos teciduais secundários a respostas inflamatórias e a tolerância materna durante a gestação. Ao bloquear essa sinalização inibitória, o pembrolizumabe desreprime a ativação linfocitária, promovendo aumento da

imunovigilância tumoral, intensificação da resposta antitumoral e potencial prolongamento da sobrevida em pacientes com malignidades expressando altos níveis de PD-L1 (24).

Administrado por via intravenosa, o pembrolizumabe apresenta biodisponibilidade completa, com estado de equilíbrio alcançado em aproximadamente 16 semanas. Quando administrado por via subcutânea em combinação com berat-hialuronidase alfa, a biodisponibilidade é de cerca de 61%, atingindo concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente quatro dias. O volume de distribuição em estado de equilíbrio é de aproximadamente seis litros, e não se espera que o fármaco se ligue significativamente às proteínas plasmáticas. O metabolismo ocorre por degradação proteica geral, resultando em peptídeos menores e aminoácidos, enquanto a meia-vida terminal é de 22 dias. A depuração apresenta leve redução no estado de equilíbrio (195 mL/dia) em comparação à primeira dose (252 mL/dia), diferença considerada clinicamente não significativa (24).

No contexto regulatório nacional, o pembrolizumabe (Keytruda®) em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou da junção gastroesofágica irressecável localmente avançado ou metastático, tendo obtido aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2021 (25).

O pembrolizumabe é administrado por via intravenosa na dose de 200 mg a cada três semanas ou 400 mg a cada seis semanas, em infusão de 30 minutos, devendo ser infundido previamente à quimioterapia quando administrado no mesmo dia (16). A bula ainda indica que no estudo KEYNOTE-590, foi utilizado em combinação com cisplatina 80 mg/m² no Dia 1 e 5-fluorouracila 800 mg/m²/dia nos Dias 1 a 5, a cada ciclo de 21 dias, sendo a cisplatina administrada por até 6 ciclos. O tratamento com pembrolizumabe foi mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses (16).

O demandante (26) propõe para o tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia, posologia do pembrolizumabe por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com pembrolizumabe como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. O medicamento deve ser administrado por infusão intravenosa durante aproximadamente 30 minutos, antes da quimioterapia quando administrado no mesmo dia (26).

O registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) está sob o número 1017102090017 (Keytruda®), de titularidade da Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. (CNPJ: 03.560.974/0001-18), com autorização para uso em diversas neoplasias, inclusive o carcinoma de esôfago e da junção gastroesofágica localmente avançado ou metastático. Trata-se de um produto biológico (26,27) que se apresenta como solução para diluição e infusão intravenosa contendo 100 mg/4 mL (25 mg/mL) em frascos-ampola de dose única (27,28). Sua ficha técnica encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento biológico – anticorpo monoclonal IgG4
Princípio ativo	Pembrolizumabe
Nome comercial	Keytruda®
Apresentação	Solução para diluição e infusão IV 100 mg/4 mL (25 mg/mL)
Detentor do registro	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Registro: 1017102090017. Vencimento 10/2026
Fabricante	MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (BRINNY)
Indicação aprovada na Anvisa	<p>Pembrolizumabe, em combinação com quimioterapia à base de platina e fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2 negativo, irresssecável, localmente avançado ou metastático, em adultos com tumores que possuem expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10.</p> <p>Demais indicações aprovadas: melanoma; câncer de pulmão de células não pequenas; mesotelioma pleural maligno; carcinoma urotelial; câncer gástrico; linfoma de Hodgkin clássico; carcinoma de células renais; câncer de cabeça e pescoço; câncer com instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR); câncer colorretal; câncer não colorretal; câncer endometrial; câncer de mama triplo-negativo; câncer cervical; carcinoma do trato biliar; carcinoma cutâneo de células escamosas; câncer de alta carga mutacional tumoral.</p>
Indicação proposta	Tratamento de adultos diagnosticados com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático, em primeira linha, que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10
Posologia e Forma de Administração	O pembrolizumabe deve ser administrado por via intravenosa, na dose de 200 mg a cada três semanas (infusão de 30 minutos) ou 400 mg a cada seis semanas (infusão de 30 minutos). Quando administrado no mesmo dia da quimioterapia, o pembrolizumabe deve ser infundido previamente. O tratamento deve ser mantido até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por até 24 meses (até 35 ciclos para o esquema de 200 mg a cada três semanas; até 18 ciclos para o esquema de 400 mg a cada seis semanas). No estudo KEYNOTE-590, o pembrolizumabe foi administrado na dose de 200 mg no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias, em combinação com cisplatina 80 mg/m ² (Dia 1, até 6 ciclos) e 5-fluorouracila 800 mg/m ² /dia (Dias 1 a 5 de cada ciclo)
Patente	BR112018013653 – produto (macromolécula); vigência prevista até 13/06/2028

Fonte: Elaboração própria

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 (27,29).

As informações relativas às contra indicações, cuidados e reações adversas, foram retiradas diretamente da bula do fabricante (27,28).

Contraindicações

De acordo com a bula profissional brasileira do pembrolizumabe (Keytruda®) (27), o medicamento apresenta contraindicação absoluta em casos de hipersensibilidade conhecida ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da formulação. Essa orientação decorre do risco de reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, que podem ocorrer mesmo após doses anteriores bem toleradas.

Cuidados e precauções

O uso de pembrolizumabe requer monitoramento rigoroso devido ao risco de eventos imunomediados potencialmente graves ou fatais (27). Recomenda-se:

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

Reações adversas

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

Muito comuns ($\geq 10\%$)

Fadiga, prurido, rash cutâneo, náusea, diarreia, artralgia, dor musculoesquelética, perda de apetite. Alterações laboratoriais: aumento de enzimas hepáticas (AST/ALT), fosfatase alcalina, creatinina.

Comuns ($\geq 1\%$ a $< 10\%$)

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

Reações à infusão (calafrios, febre, hipotensão).

Incomuns/Raras ($< 1\%$)

Reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica). Miocardite, encefalite, meningite asséptica, síndrome de Guillain-Barré.

A maioria dos eventos adversos imunomediados é grau 1–2 e manejável com corticosteroides e interrupção temporária da terapia, mas eventos grau 3–4 podem exigir suspensão definitiva (27).

5.2 Preço proposto para incorporação

Realizou-se consultas nas plataformas Banco de Preços em Saúde (BPS) e Câmara de regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se os menores preços de compras públicas, bem como o preço do fingolimode sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 3).

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta

Medicamento	Preço unitário proposto pelo fabricante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço médio praticado em compras públicas (BPS) ³ em 08/01/2025
Pembrolizumabe	R\$ 7.560,00	R\$14.283,22/100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4 ML R\$14.283,22 R\$28.586,44/100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 4 ML	R\$ 12.485,00

1 - Preço indicado pelo demandante no dossiê (30). 2 - Lista de preços publicada em 08/12/2025, 16:30h (31). PMVG 18% (Lista CMED 08/12/2025) - 100 MG/ 4 ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 4 ML R\$14.283,22, produzido pela MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA. 3 Código CATMAT do medicamento Pembrolizumabe (solução injetável 25 mg/mL, frasco-ampola 4 mL) é **440269**. Painel de Preços da Saúde consultado em 08/01/2026 (32). 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.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências com base no acrônimo PICOS (Quadro 3).

Quadro 3. Pergunta PICOS feita pelo demandante

População	Pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥10, em primeira linha de tratamento
Intervenção (tecnologia)	Pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Comparador	Quimioterapia convencional
Desfechos (Outcomes)	<u>Críticos:</u> SG, SLP, EA de grau ≥3 <u>Importantes:</u> SLD, QVRS, EA, TRO
Desenho de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados

Fonte: Dossiê proponente (30). Legenda: PPC: pontuação positiva combinada; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SLD: sobrevida livre de doença. TRO: taxa de resposta objetiva.

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

Quadro 4. Pergunta PICOS revisada

População	Pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , em primeira linha de tratamento
Intervenção	Pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina
Comparador	Quimioterapia convencional (platina + fluoropirimidina) <ul style="list-style-type: none"> - Platinas: cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina - Fluoropirimidinas: fluorouracil (5-FU) ou capecitabina
Desfechos (Outcomes)	<p><u>Desfechos primários (CRÍTICOS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida livre de progressão ● Sobrevida global ● Qualidade de vida ● Eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento <p><u>Desfechos secundários (IMPORTANTES)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Duração de resposta ● Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento ● Qualquer evento adverso ● Taxa de resposta objetiva
Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado de fase III Revisões sistemáticas com meta-análise direta ou indireta de ensaios clínicos randomizados de fase III

Fonte: Elaboração própria.

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

6.1.1 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: O demandante estabeleceu como elegíveis ECR e revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), incluindo pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 em primeira linha de tratamento com pembrolizumabe associado a quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina. Os pareceristas refinaram esses critérios, restringindo a inclusão a: ECR de fase III e revisões sistemáticas com metanálise (direta ou indireta) de ECR fase III envolvendo pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 , em primeira linha de tratamento.

Critérios de exclusão: O demandante excluiu estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos de fase I ou II, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos

animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica. Os pareceristas expandiram os critérios de exclusão para: revisões sistemáticas baseadas exclusivamente em resumos de congressos ou publicações não revisadas por pares; revisões sistemáticas fundamentadas em apenas um estudo primário; registros de ensaios em andamento; estudos avaliando intervenções fora do escopo PICO; ensaios não randomizados ou sem grupo comparador; análises de subgrupos, post-hoc ou exploratórias não pré-especificadas; publicações disponíveis exclusivamente como resumos; e estudos formalmente retratados.

6.1.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

O demandante conduziu buscas sistemáticas nas bases de dados Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase, com data-limite de setembro de 2025. Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerado títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final. O fluxograma de seleção segundo os estudos é apresentado na Figura 1.

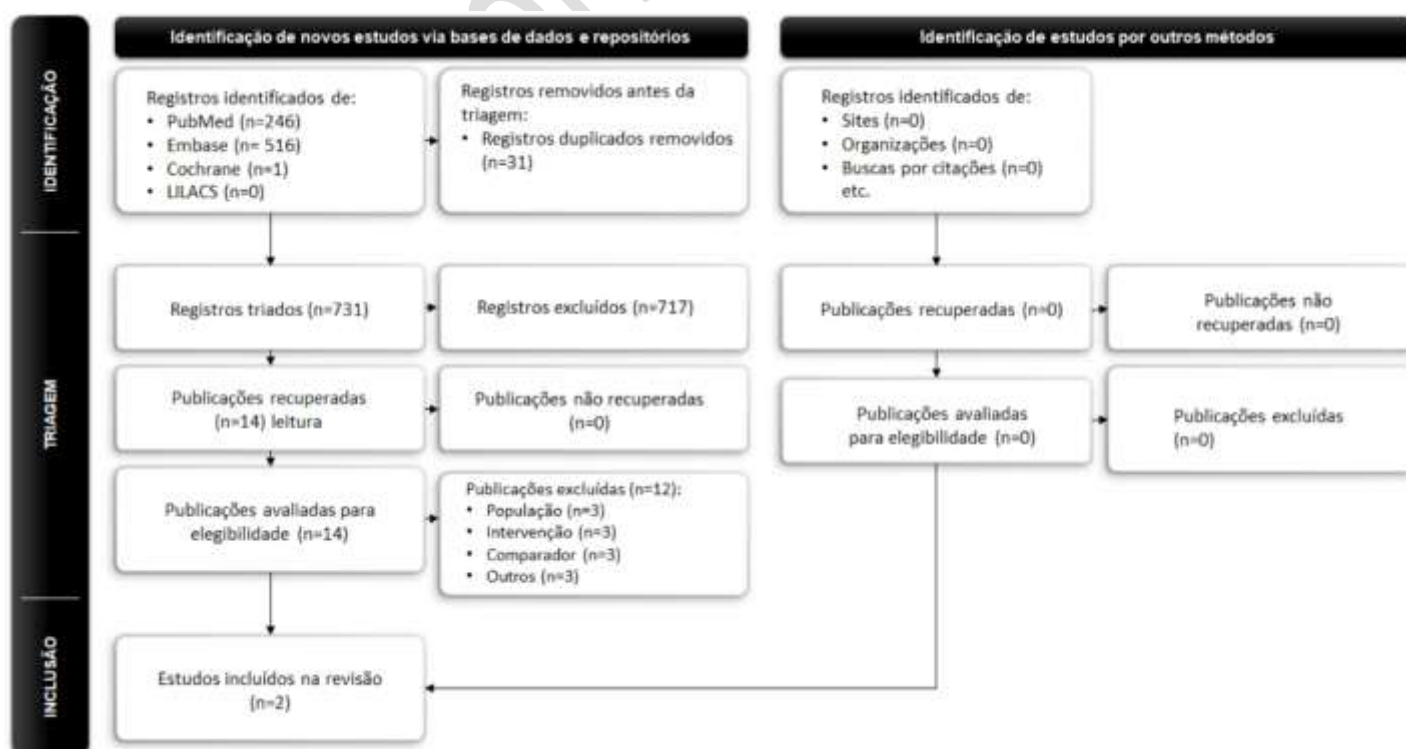


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante

A estratégia foi ampliada pelos pareceristas com a inclusão do motor de busca Google Acadêmico. Todas as buscas foram atualizadas até 27 de novembro de 2025. As estratégias completas encontram-se disponíveis no Anexo 1. A seleção dos estudos foi conduzida independentemente por dois revisores, seguindo as recomendações metodológicas da Cochrane Collaboration. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Os registros foram importados para o software Rayyan QCRI(33) para remoção de duplicatas e triagem por títulos e resumos. Estudos potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura em texto completo, aplicando-se rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos. O fluxograma PRISMA correspondente é apresentado na Figura 2.

Relatório preliminar

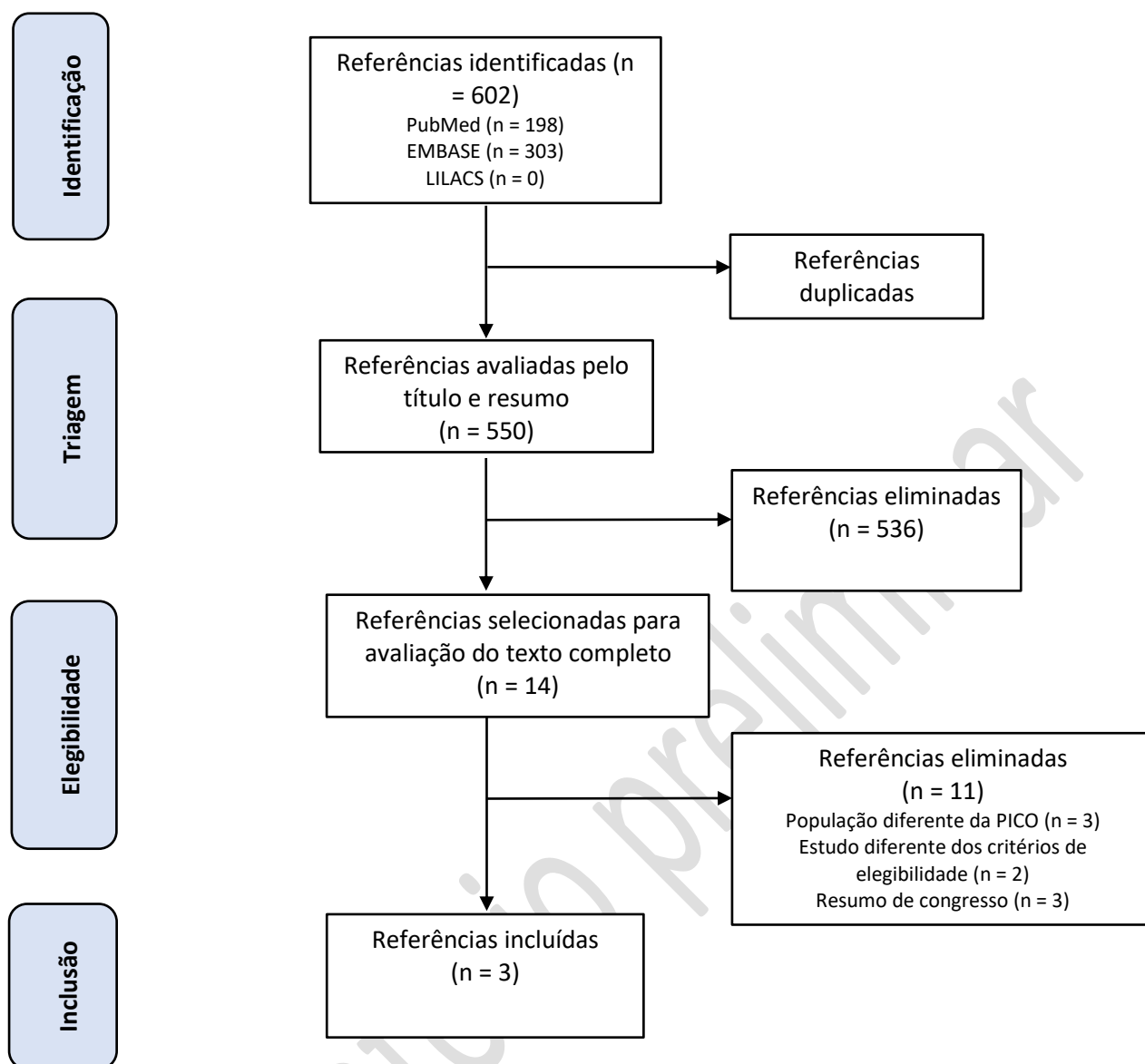


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos revisados pelos pareceristas

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

6.1.3 Avaliação de risco de viés

O risco de viés dos ECR foi avaliado mediante a ferramenta *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (34). Este instrumento estruturado abrange cinco domínios: (1) viés decorrente do processo de randomização; (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas; (3) viés decorrente de dados incompletos dos desfechos; (4) viés na mensuração do desfecho; e (5) viés na seleção dos resultados relatados. Para cada domínio, perguntas sinalizadoras são respondidas mediante as opções: "sim", "provavelmente sim", "provavelmente não", "não" ou "sem informação". O julgamento final classifica o estudo em: baixo risco de viés, algumas preocupações ou alto risco de viés. Um ECR é considerado de baixo risco quando todos os cinco domínios recebem classificação favorável. A avaliação foi realizada por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discordâncias resolvidas por consenso.

6.1.4 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada mediante o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (35). Os desfechos foram classificados em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando cinco domínios: (1) risco de viés; (2) inconsistência; (3) evidência indireta (*indirectness*); (4) imprecisão; e (5) viés de publicação. A avaliação foi conduzida por um pesquisador e revisada independentemente por outro, com discordâncias resolvidas por consenso.

6.1.5 Síntese da evidência

Metanálise não foi conduzida, considerando que todos os dados disponíveis derivam exclusivamente do estudo KEYNOTE-590. As publicações de Mansoor et al. (2024) (36), Metges et al. (2025) (37) e Sun et al. (2021) (19) representam análises sucessivas da mesma coorte, com diferentes tempos de seguimento, sem incorporação de novos participantes ou braços de tratamento independentes. Esta configuração impossibilita síntese quantitativa convencional devido à ausência de unidades de análise independentes. Os resultados foram, portanto, sintetizados narrativamente, destacando-se a consistência entre as análises interina, intermediária e final.

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Considerando a variabilidade metodológica entre os estudos identificados, foram selecionados exclusivamente ECR de fase III. Foram excluídas revisões sistemáticas baseadas em ECR já incluídos, estudos fundamentados em resumos de congressos, estudos observacionais, análises de subgrupos, análises post-hoc e análises agrupadas (*pooled analyses*) de múltiplos ensaios, devido ao risco de duplicação de dados e heterogeneidade metodológica.

O Quadro 5 apresenta os estudos selecionados pelo demandante com respectivos motivos de inclusão ou exclusão. O Quadro 6 apresenta o estudo adicional incluído após o refinamento da busca pelos pareceristas.

Quadro 5. Estudos apresentados pelo demandante e razões para exclusão

Estudos selecionados pelo demandante	Incluído neste parecer	Motivo(s) da exclusão
Sun et al., 2021 (19)	x	
Mansoor et al., 2024 (36)	x	

Fonte: Elaboração própria.

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

Estudos selecionados	Incluído neste parecer
Metges et al., 2025 (37)	x

Fonte: Elaboração própria

As características detalhadas de todos os estudos incluídos neste parecer estão apresentadas nos Quadros 7 e 8.

Quadro 7. Características dos estudos analisados pelo demandante e incluídos neste parecer

<i>Estudo (Autor, ano)</i>	<i>Cenário</i>	<i>Desenho do estudo (período)</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Mansoor et al., 2024 (36)	Multicêntrico	ERC fase III duplo cego (25 de julho de 2017 a 3 de junho de 2019).	Adultos ≥18 anos diagnosticado com câncer de esôfago avançado (localmente avançado irressecável ou metastático) e adenocarcinoma da junção gastroesofágica tipo I, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1 (730)	Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas associado a Cisplatina 80 mg/m ² IV no dia 1, a cada 3 semanas, por até 6 ciclos e 5-fluorouracil 800 mg/m ² /dia IV em infusão contínua nos dias 1–5, a cada 3 semanas	Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia	QV global (EORTC QLQ-C30), estado geral de saúde (EQ-5D-5L), sintomas associados ao câncer esofágico (EORTC QLQ-OES18)	Merck Sharp & Dohme
Sun et al., 2021 (19)	Multicêntrico	ERC fase III duplo cego (25 de julho de 2017 a 3 de junho de 2019).	Adultos ≥18 anos diagnosticado com câncer de esôfago avançado (localmente avançado irressecável ou metastático) e adenocarcinoma da junção gastroesofágica tipo I, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1 (749 total e 317 PD-L1 ≥10)	Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas associado a Cisplatina 80 mg/m ² IV no dia 1, a cada 3 semanas, por até 6 ciclos e 5-fluorouracil 800 mg/m ² /dia IV em infusão contínua nos dias 1–5, a cada 3 semanas	Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia	SG, SLP, TRO, DRE, EA	Merck Sharp & Dohme

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

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

<i>Autor, ano</i>	<i>Pais, cenário</i>	<i>Desenho</i>	<i>População (n)</i>	<i>Intervenção</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desfechos</i>	<i>Financiamento</i>
Metges et al., 2025(37)	Multicêntrico	ERC fase III duplo cego (25 de julho de 2017 a 10 de julho de 2023).	Adultos ≥ 18 anos diagnosticado com câncer de esôfago avançado (localmente avançado irressecável ou metastático) e adenocarcinoma da junção gastroesofágica tipo I, com escore de estado funcional do ECOG de 0–1 (749 total e 317 PD-L1 ≥ 10)	Pembrolizumabe 200 mg IV a cada 3 semanas associado a Cisplatina 80 mg/m ² IV no dia 1, a cada 3 semanas, por até 6 ciclos e 5-fluorouracil 800 mg/m ² /dia IV em infusão contínua nos dias 1–5, a cada 3 semanas	Placebo associado ao mesmo esquema de quimioterapia	SG, SLP, TRO, DRE, EA	Merck Sharp & Dohme

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

6.3 Evidência Clínica

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

Os estudos de Kato et al. (2024) (18) e Kojima et al. (2022)(38) não foram incluídos neste parecer pois os resultados derivam de análises de subgrupo. Adicionalmente, os estudos de Li et al. (2023) (39) e Yang et al. (2025) (40) foram excluídos por não terem sido recuperados.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

6.3.1.1 Sobrevida global

Duas publicações reportaram dados de SG. Os estudos de Sun et al. (2021)(19) e Metges et al. (2025)(37), correspondentes ao estudo KEYNOTE-590, demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia melhorou significativamente a SG em comparação à quimioterapia isolada, em pacientes expressão PD-L1 com PPC ≥ 10 , na mediana de seguimento de 22,6 meses (**HR = 0,62 [IC95% 0,49–0,78] p<0,0001**) e 58,8 meses (**HR = 0,64 [IC95% 0,52–0,80]**) com uma mediana de 13,6 meses (IC95% 11,1-15,2) para pembrolizumabe mais quimioterapia e 9,4 meses (8,0-10,7) para placebo mais quimioterapia, respectivamente.

6.3.1.2 Sobrevida livre de progressão

Duas publicações reportaram dados de SLP. Os estudos de Sun et al. (2021)(19) e Metges et al. (2025)(37) demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia melhorou significativamente a SLP em comparação a quimioterapia, em pacientes expressão PD-L1 com PPC ≥ 10 , na mediana de seguimento de 22,6 meses (**HR = 0,51 [IC95% 0,41–0,65] p<0,0001**) e 58,8 meses (**HR = 0,51 [IC95% 0,40–0,64]**) com uma mediana de 7,5 meses (IC95% 6,2-8,2) para pembrolizumabe mais quimioterapia e 5,5 meses (4,3-6,0) para placebo mais quimioterapia, respectivamente.

6.3.1.3 Taxa de resposta objetiva

Dois estudos incluídos no parecer avaliaram a TRO. Os estudos de Sun et al. (2021)(19) e Metges et al. (2025)(37) observaram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia proporcionou melhora significativa na TRO em comparação a quimioterapia, em todos os pacientes tratados, na mediana de seguimento de 22,6 e 58,8 meses (**45% vs 29,3%, Dif. +15,8% [IC95% 9,0–22,5]**). Os valores de TRO são coincidentes entre as análises, pois esse desfecho é calculado com base nas respostas registradas durante o tratamento ativo.

6.3.1.4 Duração de resposta

As publicações de Sun et al. (2021)(19) e Metges et al. (2025)(37) demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia prolongou a DRE em comparação à quimioterapia, em todos os pacientes tratados, aos 22,6 meses de seguimento (**8,3 meses [IC95% 1,2 a 31] vs 6 meses [IC95% 1,5 a 25]**) e 58,8 meses de seguimento (**8,3 meses [IC95% 1,2 a 65,9] vs 6 meses [IC95% 1,5 a 31,1]**).

6.3.2 Qualidade de vida

Um estudo reportou dados estratificados de QV global em pacientes com expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10 . Mansoor et al. (2024) (36) não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à diferença média na QV global, avaliada pelo questionário EORTC QLQ-C30 até a semana 18 (-1,77 [IC95% -6,71 a 3,17], $p = 0,4810$), nem no tempo até a deterioração verdadeira (HR = 1,04 [IC 95% 0,72-1,50], $p = 0,8563$).

Os dados relacionados a estado geral da saúde e sintomas associados ao câncer esofágico foram disponibilizados para todos os pacientes tratados. Mansoor et al. (2024)(36) não observaram diferença significativa entre os grupos na diferença média do estado geral de saúde mensurado por meio do questionário EQ-5D-5L até semana 18 (-1,2 [IC95% -1,61 a 4,01], $p = 0,4016$). Da mesma forma, não houve diferença significativa na diferença média dos sintomas de refluxo medida pelo QLQ-OES18 até a semana 18 (-0,93 [IC95% -4,36 a 2,49], $p = 0,5932$) nem no tempo até a deterioração verdadeira (HR = 0,92 [IC95% 0,69-1,24], $p = 0,6130$). Para os sintomas de disfagia medidos pelo mesmo questionário, Mansoor et al. (2024)(36) observaram diferença significativa entre os grupos na diferença média desses sintomas até a semana 18 (**-5,54 [IC95% -10,93 a -0,16], $p = 0,0436$**), porém sem diferenças significativas para tempo até deterioração verdadeira (HR = 1,09 [IC95% 0,86-1,39], $p = 0,4874$). Por fim, Mansoor et al. (2024)(36) observaram diferença significativa entre os grupos na diferença média dos sintomas de dor medida pelo QLQ-OES-18 até a semana 18 (**-2,94 [IC95% -5,86 a -0,02], $p = 0,0487$**) e tempo até deterioração verdadeira significativamente favorável (**HR =0,69 [IC95% 0,51-0,95], $p = 0,0212$**).

6.3.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

6.3.3.1 Eventos adversos

As publicações de Sun et al. (2021)(19) e Metges et al. (2025)(37) reportaram dados de segurança para todos os pacientes tratados e demonstraram que o pembrolizumabe associado a quimioterapia apresentou incidência semelhante de EAs de qualquer grau em comparação à quimioterapia: 100% vs 99% aos 22,6 meses e 98,4% vs 97,3% 58,8 meses de seguimento. Para EA de grau 3-5, o pembrolizumabe associado à quimioterapia apresentou maior incidência em comparação à quimioterapia isolada: 86% vs 83% aos 22,6 meses e 71,9% vs 67,6% aos 58,8 meses de seguimento. Os eventos imunomediados apresentaram maior incidência no grupo do pembrolizumabe associado a quimioterapia em comparação à quimioterapia: 26% vs 12% (22,6 meses de seguimento) e 27,3% vs 15,7% (58,8 meses).

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

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

Desfechos	Estudos incluídos (pembrolizumabe 200 mg + quimioterápicos vs placebo + quimioterápicos)		
	Mansoor et al., 2024 (36) (MS = 22,6 meses)	Sun et al., 2021 (19) (MS = 22,6 meses)	Metges et al., 2025 (37) (MS = 58,8 meses)
SG	-	HR = 0,62 (IC95% 0,49–0,78), p < 0,0001	HR = 0,64 (IC95% 0,52–0,80)
SLP	-	HR = 0,51 (IC95% 0,41–0,65), p < 0,0001	HR = 0,51 (IC95% 0,40–0,64)
TRO	-	45% vs 29,3%, Dif. +15,8% (IC95% 9,0–22,5), p < 0,0001	45% vs 29,3%, Dif. +15,8% (IC95% 9,0–22,5)
DRE	-	8,3 meses (IC95% 1,2 a 31) vs 6 meses (IC95% 1,5 a 25)	8,3 meses (IC95% 1,2 a 65,9) vs 6 meses (IC95% 1,5 a 31,1)
QV	<p>PD-L1 ≥10:</p> <p>EORTC QLQ-C30: diferença média até semana 18 = -1,77 (IC95% -6,71 a 3,17), p = 0,4810; TTD: HR = 1,04 (IC 95% 0,72–1,50), p = 0,8563</p> <p>Todos os pacientes:</p> <p>QLQ-OES18 (disfagia): diferença média até semana 18 = -5,54 (IC95% -10,93 a -0,16), p = 0,0436; TTD: HR = 1,09 (IC95% 0,86–1,39), p = 0,4874</p> <p>QLQ-OES18 (refluxo): diferença média até semana 18 = -0,93 (IC95% -4,36 a 2,49), p = 0,5932; TTD: HR = 0,92 (IC95% 0,69–1,24), p = 0,6130</p> <p>QLQ-OES18 (dor): diferença média até semana 18 = -2,94 (IC95% -5,86 a -0,02), p = 0,0487; TTD: HR = 0,69 (IC95% 0,51–0,95), p = 0,0212</p> <p>EQ-5D-5L: diferença média até semana 18 = -1,2 (IC95% -1,61 a 4,01), p = 0,4016</p>		
EA	-	100% vs 99%	98,4% vs 97,3%
EAs grau 3-5	-	86% vs 83%	71,9% vs 67,6%
Eventos imunomediados	-	26% vs 12%	27,3% vs 15,7%

Legenda: DP: Desvio padrão; EA: eventos adversos; EORTC QLQ-C30: avaliação da qualidade de vida global; EQ-5D-5L: avaliação geral da saúde; DRE: duração da resposta; HR: razão de risco em relação ao tempo; IC: intervalo de confiança; MS: mediana de seguimento; QLQ-OES18: sintomas associados ao câncer esofágico; QV: qualidade de vida; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; TTD: Tempo até deterioração verdadeira.

6.3.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre benefícios e riscos do pembrolizumabe associado à quimioterapia foi avaliado com base nos desfechos de eficácia e segurança do estudo KEYNOTE-590 (19,36,37). O tratamento demonstrou benefícios clínicos em pacientes com expressão de PD-L1 ≥ 10 , com redução significativa do risco de morte e de progressão da doença, refletida em ganhos de SG e SLP, além de aumento na TRO e prolongamento da DRE em comparação à quimioterapia isolada. Em relação à QV, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos escores globais ou no estado geral de saúde entre os grupos. Entretanto, identificaram-se melhoras modestas em sintomas específicos, notadamente disfagia e dor na análise de diferença média, além de prolongamento do tempo até a deterioração definitiva para dor. Por outro lado, o perfil de segurança indicou maior incidência de EAs de grau 3 a 5 e de eventos imunomediados no grupo tratado com pembrolizumabe associado à quimioterapia, apesar de a ocorrência de EAs de qualquer grau ter sido semelhante entre os grupos. Esses achados evidenciam um aumento de toxicidade associado à intervenção, que deve ser ponderado frente aos benefícios clínicos observados em eficácia.

6.4 Avaliação do risco de viés (ROB-2)



A avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta ROB-2 (41) é apresentada na Figura 3. Foram considerados os desfechos relacionados à TRO, SLP, SG, DRE, QV, EA, EA graus ≥ 3 e eventos imunomediados.

O estudo KEYNOTE-590 (19,36,37) apresenta baixo risco de viés para os desfechos primários (SG, SLP) e secundários objetivos (TRO, DRE, EAs) do especificado no ensaio clínico. As perdas de seguimento foram baixas e equilibradas entre os grupos. Para o desfecho de QV, observou-se risco de viés moderado, principalmente em decorrência do aumento de dados faltantes ao longo do seguimento (disponíveis para aproximadamente 85-90% dos pacientes inicialmente), embora tenham sido utilizados instrumentos validados e análises apropriadas.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Keynote 590 - TRO						
Keynote 590 - SLP						
Keynote 590 - SG						
Keynote 590 - DRE						
Keynote 590 - QV						



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

Legenda:  Baixo risco de viés;  Algumas preocupações.

D1- Viés decorrente do processo de de desfecho faltantes; D2 - Viés devido a desvios da intervenção pretendida; D3- Viés devido a dados randomização; D4 - Viés na mensuração do desfecho; D5 - Viés na seleção do resultado relatado. EA (eventos adversos), EI (eventos imunomediado), QV (qualidade de vida), TRO (taxa de resposta objetiva), DRE (Duração de resposta), SG (sobrevida global), SLP (sobrevida livre de progressão).

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)(42). O Quadro 10 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 SLP, SG e EA graus 3-5
- **Baixa** para QV (devido ao rebaixamento do nível nos domínios risco de viés - a avaliação no risco de viés foi considerada com algumas preocupações devido perdas de seguimento e devido a imprecisão pois os intervalos de confiança eram amplos e cruzaram a nulidade).



Para os desfechos importantes, a certeza foi classificada como:




- **Alta** para RD e eventos imunomoduladores
- **Moderada** para TRO e DRE (devido ao rebaixamento no domínio imprecisão, pois os intervalos de confiança foram amplos).

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

Contexto: O pembrolizumabe associado à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina para Pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥10, em primeira linha de tratamento é seguro e eficaz e seguro em comparação à Quimioterapia convencional (platina + fluoropirimidina).

Referências: Mansoor et al. (2024)(36), Metges et al. (2025)(37) e Sun et al. (2021)(19)

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)		
Taxa de resposta objetiva (MS = 58,8 meses)									
1*	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	45% vs 29,3%, Dif. +15,8% (IC95% 9,0–22,5)	 Moderada	IMPORTANTE
Sobrevida livre de progressão (MS = 58,8 meses)									
1*	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR = 0,51 (IC95% 0,40–0,64)	 Alta	CRÍTICO

Sobrevida global (MS = 58,8 meses)									
1 *	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR = 0,64 (IC95% 0,52–0,80)	 Alta	CRÍTICO
Duração de resposta (MS = 58,8 meses)									
1 *	ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	8,3 meses (IC95% 1,2 a 65,9) vs 6 meses (IC95% 1,5 a 31,1)	 Moderada	IMPORTANTE
Qualidade de vida (MS = 22,6 meses)									
1 **	ECR	grave ^c	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	EORTC QLQ-C30: diferença média até semana 18 = -1,77 (IC95% -6,71 a 3,17), p = 0,4810; TTD: HR = 1,04 (IC 95%	 Baixa	CRÍTICO

							0,72–1,50), p = 0,8563		
Eventos adversos graus 3-5 (MS = 58,8 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	71,9% vs 67,6%	⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eventos imunomoduladores (MS = 58 meses)									
1**	ECR	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	27,3% vs 15,7%	⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

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

(**)Mansoor et al. (2024)(36), (*) Metges et al. (2025)(37) e Sun et al. (2021)(19)

Explicações: a- Intervalo de confiança extremamente amplo (ICs 9,0–22,5) ; b-ICs muito amplos (especialmente 1,2–65,9), indicando grande incerteza na estimativa e possível sobreposição clínica relevante; c- Para QV, o RoB é moderado principalmente por dados faltantes (perdas aumentam ao longo do seguimento) e análise não estritamente ITT.; d- IC95% cruzam nulidade gerando incerteza sobre magnitude/direção;

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

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

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 11 mostra as principais características do estudo de custo-efetividade que avaliou o pembrolizumabe associado à quimioterapia convencional em comparação à quimioterapia convencional no tratamento do adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas do esôfago, localmente avançado irresssecável ou metastático, ou adenocarcinoma de junção esofagogástrica (JEG) Siewert tipo 1 avançado/metastático na perspectiva do SUS.

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

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo efetividade/Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador)	Intervenção: Pembrolizumabe associado à quimioterapia convencional (cisplatina + fluorouracila) Comparadores: Placebo + Quimioterapia convencional (cisplatina + fluorouracila)	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos, a partir de 61,9 anos, portadores de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas do esôfago, localmente avançado irresssecável ou metastático, ou adenocarcinoma de junção esofagogástrica (JEG) Siewert tipo 1 avançado/metastático	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão.	Adequado (coorte iniciada com 61,9 anos; horizonte de vida)
Horizonte temporal	39 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e qualidade de vida	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos: aquisição de medicamentos, custos associados a progressão (doença metastática) (locorregional e metastática, incluindo, custo de manejo de doença, eventos adversos e custos de cuidados paliativos e de fim de vida	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de sobrevida particionado	Adequado
Pressupostos do modelo	Início do tratamento de pacientes com 61,9 anos	Parcialmente adequado. O modelo parte da premissa que os escores de utilidade (qualidade de vida) aferidos no estudo KEYNOTE-590 são diretamente extrapoláveis para o contexto nacional. Tal

Parâmetro	Especificação	Comentários
		assunção reduz a precisão da mensuração dos desfechos em saúde
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado

Fonte: Elaboração própria

7.1.1 População

A população avaliada consiste em pacientes de ambos os sexos com diagnóstico confirmado histológica ou citologicamente de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas do esôfago, localmente avançado irrissecável ou metastático, ou adenocarcinoma de junção esofagogástrica (JEG) Siewert tipo 1 avançado/metastático. As características antropométricas médias (peso 66,32kg; área de superfície corporal ou *Body Surface Area* - BSA de 1,72 m²) foram calculadas com base nos dados do IBGE, enquanto a idade (61,9 anos) e a distribuição por sexo (Homens: 81,7%; Mulheres: 18,3%) seguiram os padrões do ensaio KEYNOTE-590 (19,37).

7.1.2 Perspectiva

A análise adotou a perspectiva do SUS, em conformidade com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (43).

7.1.3 Horizonte temporal

O modelo adota uma coorte hipotética, iniciada com idade média de 61,9 anos, acompanhada por um horizonte temporal de vida (39 anos de projeção).

7.1.4 Intervenção e comparador

A) Intervenção - Pembrolizumabe em associação com quimioterapia:

Regime de tratamento: O pembrolizumabe foi administrado a cada três semanas na dose de 200mg, combinado com cisplatina (80 mg/m² a cada três semanas semana) e com infusão contínua de fluorouracila (5-FU) na dose de 800 mg/m²/dia durante cinco dias a contar do primeiro dia, totalizando 120 horas de administração. O tratamento foi repetido a cada três semanas por aproximadamente dois anos o que totalizou trinta e cinco administrações (19).

B) Comparador - Quimioterapia convencional:

Regime de tratamento: A quimioterapia convencional consistiu na substituição do pembrolizumabe por placebo e a manutenção do esquema terapêutico que incluiu a cisplatina (80 mg/m² a cada três semanas semana) e infusão contínua de fluorouracila (5-F) durante 5 (cinco dias) a contar do primeiro dia, totalizando 120 horas de administração. Comparavelmente, o tratamento também foi repetido a cada 3 (três) semanas por aproximadamente 2 (dois) anos o que totalizou 35 (trinta e cinco) administrações com (5-F) e até 6 (seis administrações) de cisplatina.

7.1.5 Metodologia e Pressupostos

Foi utilizado um modelo transicional do tipo sobrevida particionada estruturado em três estados de saúde mutuamente excludentes, visando simular a trajetória clínica e a sequência de eventos da história natural da doença: (i) Sobrevida Livre de Progressão (SLP); (ii) Progressão (P); e (iii) Óbito (Figura 4). Conforme a lógica do modelo, uma vez que os indivíduos da coorte transitam para o estado de progressão, o retorno ao estado inicial é impossibilitado, restando apenas a permanência em doença progressiva ou a evolução para óbito em razão do agravamento da doença ou por outras causas.

Os escores de utilidade foram incorporados mediante a abordagem de time-to-death (tempo para o óbito), na qual pacientes com maior sobrevida remanescente são associados a valores de utilidade mais elevados. Eventos adversos (EAs) de grau ≥ 3 foram tratados como modificadores e associados a custos incrementais e decréscimos de utilidade (disutilities). O modelo operou com ciclos semanais e aplicou-se a correção de meio ciclo para mitigar potenciais vieses de superestimação ou subestimação de eventos ocorridos entre as transições. Por fim, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano, tanto para custos quanto para desfechos de efetividade, em conformidade com as diretrizes metodológicas vigentes (43).

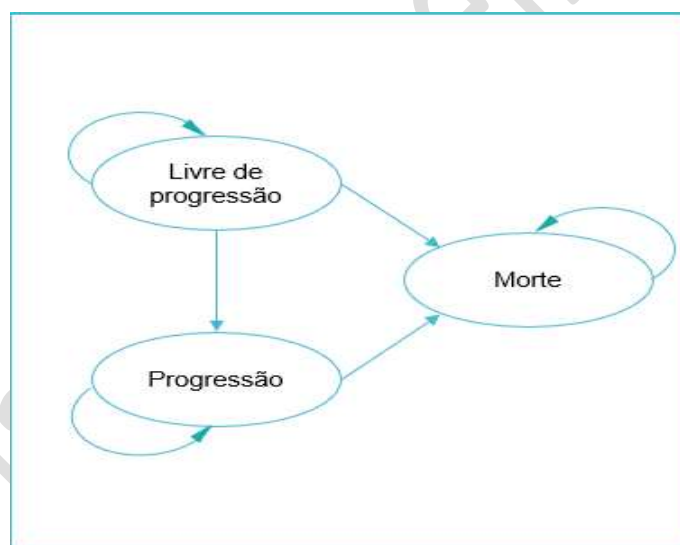


Figura 4. Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade

Fonte: Adaptado do dossiê do proponente (30)

As probabilidades de transição entre os estados do modelo de sobrevida particionada foram estimadas a partir das curvas de Kaplan-Meier do ensaio clínico KEYNOTE-590 (19) e extrapoladas para o horizonte temporal de 39 anos mediante funções paramétricas (exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz e gama generalizada). A seleção das curvas de melhor ajuste baseou-se nos menores valores do critério de informação de Akaike – AIC e do critério de informação Bayesiano – BIC, complementados pela avaliação visual e julgamento da plausibilidade clínica

Considerando que o ensaio clínico possui um horizonte de tempo reduzido de observações, e uma necessidade inerente ao MSP de projetar as probabilidades de transição para um horizonte temporal mais extenso, no caso, 39 anos, foi necessária uma etapa subsequente de modelagem. Os dados observacionais de Kaplan-Meier foram ajustados e extrapolados no longo prazo por meio da aplicação de diversas funções paramétricas (Exponencial, Weibull, Lognormal, Loglogística, Gompertz e Gama generalizada). Utilizou-se parâmetros para a identificação das curvas que melhor se ajustavam aos dados observados e ofereciam extrapolações mais estáveis para além do período de follow-up do ensaio. Assim, as curvas como melhores ajustes devem ser aquelas com os menores valores nas métricas AIC e BIC, além de corresponderem ao melhor ajuste visual e plausibilidade clínica. A tabela 1 contém os dados do demandante sobre os parâmetros de ajuste para os dados de sobrevida global.

Tabela 1. AIC e BIC para as curvas de sobrevida global

Distribuição	Pembrolizumabe		Quimioterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	1.129,20	1132,10	955,11	957,72
Weibull	1.115,40	1.121,00	948,81	954,02
Log-normal	1.109,70	1.115,30	944,40	949,61
Log-logistic	1.109,70	1.115,30	945,07	950,28
Gompertz	1.109,00	1.114,70	946,03	951,24
Gama generalizada	1.111,40	1.119,90	945,68	953,49

Fonte: Dossiê do proponente (30)

Os mesmos procedimentos foram adotados para estimar as curvas de sobrevida livre de progressão. Os valores para os parâmetros AIC e BIC podem ser visualizados na tabela 2.

Tabela 2. AIC e BIC para as curvas de sobrevida livre de progressão

Distribuição	Pembrolizumabe		Quimioterapia	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponencial	487,6	489,7	196,2	197,5
Weibull	484,2	488,4	197,8	200,4
Log-normal	485,0	489,2	201,5	204,1
Log-logistic	481,8	486,0	199,6	202,2
Gompertz	480,7	484,9	198,2	200,8
Gama generalizada	485,1	491,4	199,8	203,7

Fonte: Dossiê do proponente(30)

A probabilidade dos pacientes se manterem com a doença em estado inicial obedeceu às estimativas fornecidas pela curva de SLP. A transição entre o estado SLP e o estado progressão (P) se deu pela diferença entre o número de indivíduos que sobreviveram e o total daqueles que não progrediram (SG-SLP). Por sua vez, o número de óbitos foi calculado como complemento das estimativas de sobrevida global (1-SG) e ajustado conforme as taxas de mortalidade natural por todas as causas - utilizando a Tábua de Vida Brasileira (44).

Além da efetividade dos tratamentos, foram computados outros desfechos decorrentes do tratamento. Considerou-se os custos e o decréscimo de qualidade de vida em função da ocorrência dos eventos adversos (EA) mais relevantes observados no ensaio Keynote-390. A classificação de importância de EA incluiu aqueles de grau 3 ou superior, por todas as causas, e os com incidência igual ou superior a 5%. Os percentuais foram específicos para cada braço e as durações médias dos EAs foram baseadas no estudo pivotal (19).

Tabela 3. Frequência dos eventos adversos de grau 3 ou superior, por todas as causas

EA grau 3	Pembrolizumabe quimioterapia (%)	Quimioterapia (%)
Anemia	18,9	21,8
Disfagia	8,1	4,1
Fadiga	9,2	6,7
Hipocalcemia	7,6	9,3
Hiponatremia	15,1	10,4
Náusea	5,9	6,2
Neutropenia	15,1	16,1
Redução na contagem de neutrófilos	23,8	20,7
Redução na contagem de plaquetas	2,2	6,2
Pneumonia	7,0	8,8
Estomatite	5,9	4,7
Vômitos	8,1	4,1
Perda de peso	2,2	6,2
Redução na contagem de Leucócitos	8,6	6,7

Fonte: Ensaio KEYNOTE-590 (19).

7.1.6 Parâmetros de utilidade e custo

Utilidade

Os escores de utilidade incluídos no modelo foram aqueles informados pelo demandante e derivados do ensaio KEYNOTE-590(36) e comparados com a literatura internacional. O pressuposto adotado foi que a utilidade variou conforme o estado de saúde e foi equivalente entre os braços de tratamento, em linha com as conclusões do estudo de Mansoor et al. 2024, (36) em que foi observado não haver diferença entre a terapia com pembrolizumabe e o grupo controle. A decisão de se valorar a qualidade de vida por estado de saúde, e não por tempo decorrido até a morte, foi

necessária para que houvesse maior comparabilidade com as estimativas nacionais e que permitisse o ajuste conforme preconizado pela Diretriz Metodológicas para Qualidade de Vida em Análises Econômicas (45). Calculou-se um fator multiplicador baseado na razão entre a utilidade geral da população brasileira e a da população inglesa (fator de ajuste: 0,9534) (46,47). Os valores utilizados e os resultados encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Utilidade usadas no cenário base

Estados de saúde	Escore de utilidade Inicial	Escore de utilidade ajustado
Sobrevida livre de Progressão	0,804	0,766
Doença progressiva	0,678	0,646
Redução de utilidade por evento adverso Grau >= 3	0,049	0,052

Fonte: (30,45–47) - Fator de ajuste 0,9534, calculado a partir da razão entre as utilidades da população brasileira geral adulta (0,82) e da população inglesa geral adulta (0,86).

Custos

Considerou-se as seguintes variáveis e componentes de custo: Tempo de duração de tratamento baseado na curva de sobrevida e tempo máximo indicado, custos de aquisição e administração dos medicamentos de 1ª linha, de 2ª linha; custos de manejo da doença (exames e consultas de acompanhamento), tratamento de eventos adversos associados à quimioterapia e ao pembrolizumabe e cuidados terminais.

Para o tratamento com pembrolizumabe + quimioterapia foi considerada a curva de Kaplan-Meier, mas respeitando o limite de 35 ciclos (105 semanas) e para o comparador (quimioterapia) foi limitado o tratamento em ciclos, totalizando 18 (semanas). Os custos estão apresentados com e sem a correção do fator 2,8 para ajustes de aproximação para os gastos das outras esferas públicas não federais (33).

Tratamento em primeira linha

O modelo seguiu as características dos esquemas quimioterápicos utilizados no estudo KEYNOTE-590. No braço intervenção, os custos com o tratamento são um produto da administração do pembrolizumabe na dose de 200 mg a cada 3 semanas por até 35 ciclos, cisplatina por até 6 ciclos e fluorouracila por até 35 ciclos. Os valores unitários dos medicamentos estão na tabela 5.

Tabela 5. Custo unitário de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Dose mg e mg/m ²	Custo unitário (R\$, 2025)	Custo por mg (R\$, 2025)
pembrolizumabe	200 mg**	15.120,00	75,60
Quimioterapia	80 e 800	571,50	-*

Fonte: Dossiê do proponente (30),(48) * Dose de 80 mg/m² para Cisplatina e de 800 mg/m² para Fluorouracila. *Custo por mg não calculado individualmente em razão da combinação de dois agentes (cisplatina e fluorouracila) na mesma entrada de custo – **Dose de 200 mg correspondente a dois frascos de pembrolizumabe 100mg conforme indicação em bula.

Nessa análise, o tempo de tratamento das coortes foram derivados diretamente da curva KM de cada braço de avaliação do ensaio KEYNOTE-590 conforme as figuras 5 e 6. Não foi necessário a extrapolação da curva para essa variável devido a todos eventos terem sido observados até o momento da análise intermediária programada no protocolo do estudo.

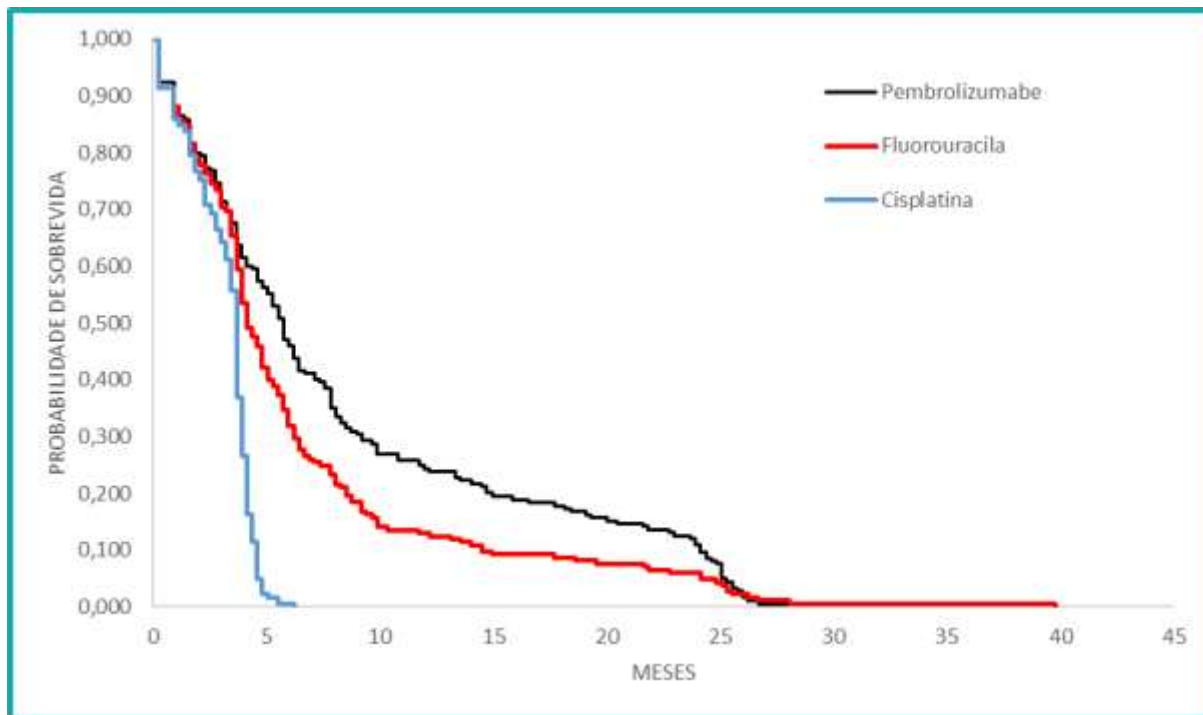


Figura 5. Tempo até o fim do tratamento com pembrolizumabe associado a quimioterapia

Fonte : Dossiê do proponente (30)

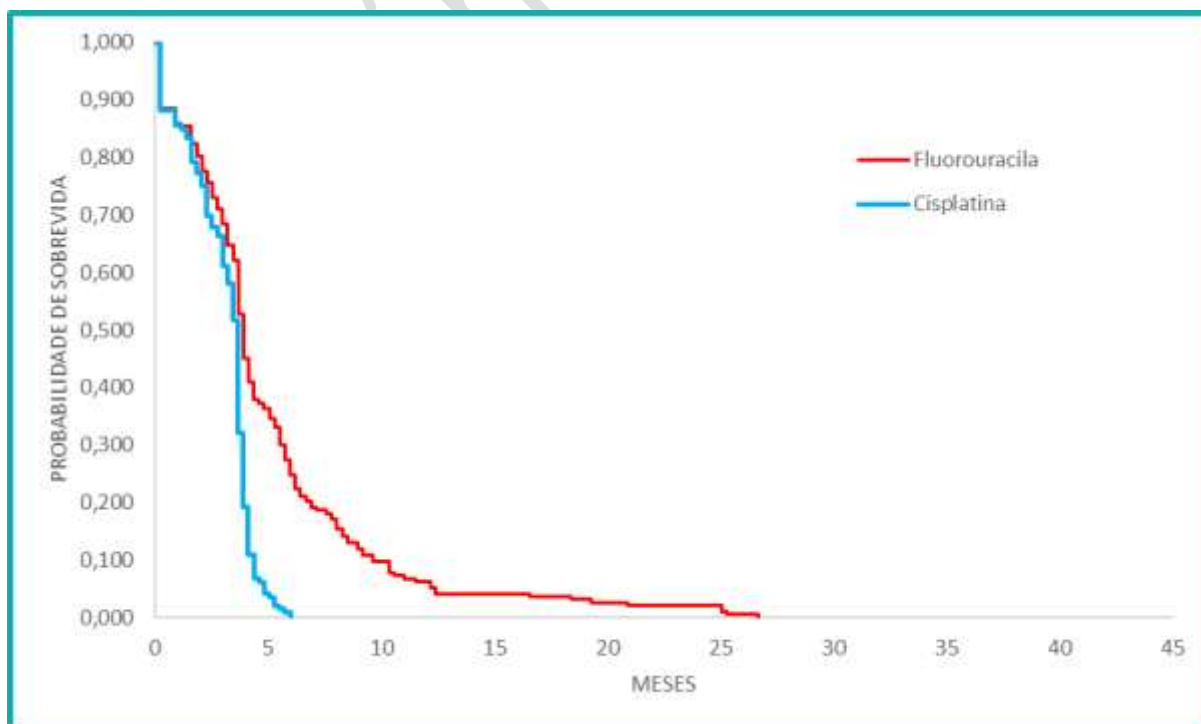


Figura 6. Tempo até o fim do tratamento com quimioterapia

Fonte: : Dossiê do proponente (30)

Conforme variáveis como curva de sobrevivência, de sobrevida livre de progressão e a distribuição dos pacientes para o tratamento subsequente e o tempo de uso de cada medicamento no tratamento paliativo, o modelo estimou separadamente o custo com o tratamento subsequente para cada braço. Os valores apresentados na tabela 6 incluem exclusivamente o componente de custo relacionado à aquisição dos medicamentos ponderados pelo volume e frequência de utilização.

Tabela 6. Custos total do tratamento subsequente conforme distribuição dos pacientes por coorte

Estados de saúde	Custos total do tratamento subsequente ¹ (R\$, 2025)
Pembrolizumabe + quimioterapia	1.043,16
Quimioterapia	1.508,58

Fonte: Dossiê do proponente (30) . 1 - Sem o fator de correção de 2,8

7.1.7 Resultados

O uso do pembrolizumabe mais quimioterapia acumulou 1,58 *versus* 0,88 QALYs da quimioterapia. O resultado após o ajuste do escore de utilidade mostrou diferença incremental de 0,70 em favor da terapia com pembrolizumabe. Esse resultado é convergente com outros estudos(49,50). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre as alternativas foi de R\$ 271.665,97/QALY com o fator de correção e de R\$262.116,46/QALY sem a incidência de 2,8 nos custos. Ambos os resultados indicam que a adição do pembrolizumabe à quimioterapia não se mostra uma estratégia eficiente se confrontada ao limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000/QALY estabelecido pela Conitec (51). A tabela 7 apresenta esses resultados.

Tabela 7. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) — cenários com e sem fator de correção de custos

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Efetividade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Com fator de correção					
Quimioterapia	15.984,91	0,88	-	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	204.995,45	1,58	189.010,54	0,70	271.665,97
Sem fator de correção					
Quimioterapia	10.993,48	0,88	-	-	-
Pembrolizumabe + Quimioterapia	193.359,98	1,58	182.366,50	0,70	262.116,46

Fonte: Elaboração própria

7.1.8 Análise de sensibilidade

7.1.8.1 Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros foram variados de acordo com o Intervalo de Confiança (IC) de 95%, derivado do erro padrão. Na ausência destes valores, estimou-se alterações mínimas e máximas das variáveis seguindo uma faixa de 20%. Optou-se por apresentar os resultados do modelo sem considerar o fator de correção de custos 2,8, uma vez que os resultados dessa versão são inferiores em termos de custos. Dos dez parâmetros mais influentes, a estimativa de sobrevida global para o braço tratado com pembrolizumabe + quimioterapia, a taxa de desconto aplicada aos desfechos de saúde e a curva de sobrevida global do braço quimioterapia, se mostraram as variáveis com o maior potencial de alterar o resultado do modelo. Cabe destacar, que nenhuma das incertezas avaliadas foi capaz de aproximar o Incremental de custo-efetividade do limite de aceitabilidade de R\$120.000/QALY, conforme informações disponíveis no diagrama de tornado (Figura 7).

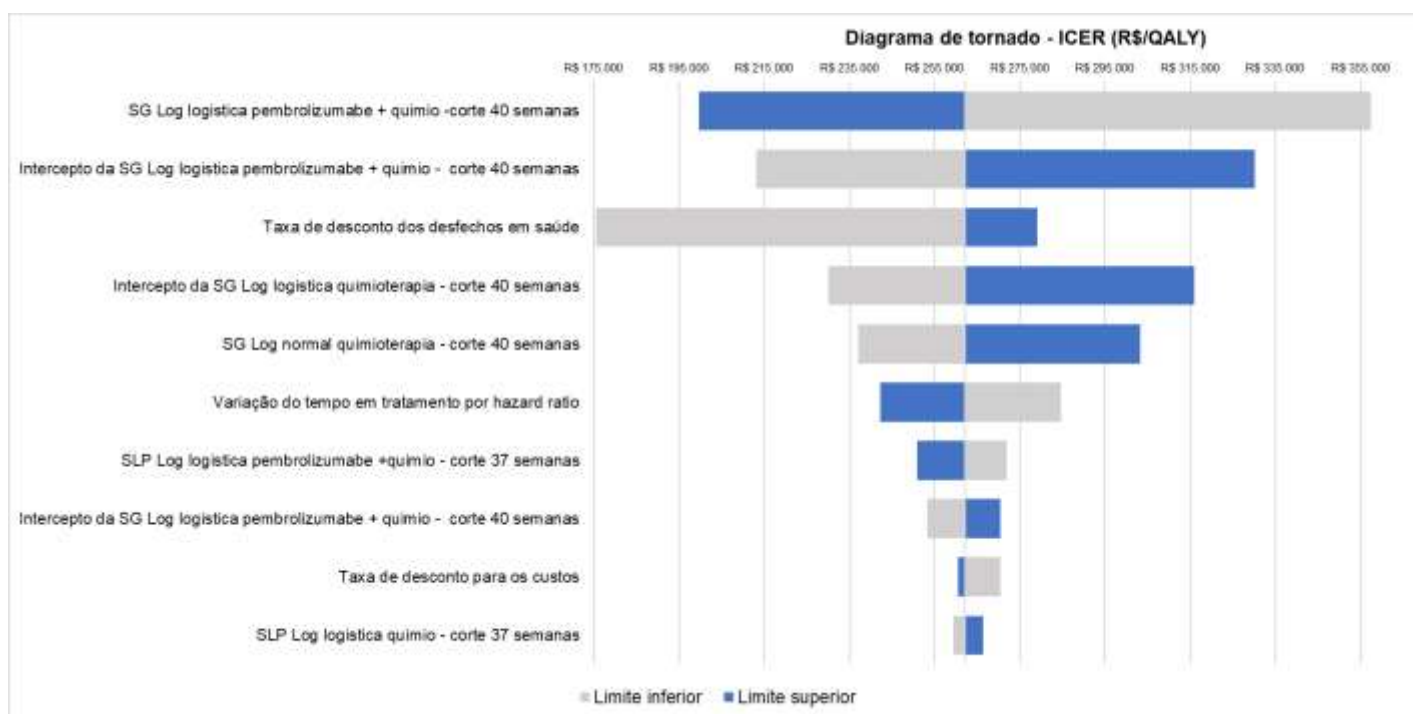


Figura 7. Diagrama de tornado com as dez variáveis mais influentes

Fonte: Dossiê do proponente (30)

7.1.8.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (ASP) complementa os resultados da abordagem univariada por explorar as incertezas em maior extensão. Foram realizadas 1.000 iterações e os parâmetros foram variados aleatoriamente conforme as distribuições especificadas no Quadro 12. A avaliação probabilística não indicou variação nas estimativas que tornasse o pembrolizumabe custo-efetivo diante do limiar estabelecido pela CONITEC. O ICER médio foi semelhante ao encontrado no cenário-base (R\$ 263.658/QALY), com variação entre R\$ 181.057/QALY e R\$ 455.680/QALY. A probabilidade do pembrolizumabe ser custo-efetivo somente ultrapassa 50% quando o limiar adotado supera R\$ 260.000/QALY.

Quadro 12. Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística

Variável/Categoria de variável	Distribuição adotada na ASP
Estimativas de Sobrevida Global	Normal multivariada
Estimativas de Sobrevida Livre de Progressão	Normal multivariada
Tempo em Tratamento de primeira linha	Normal multivariada
Coefficientes dos modelos lineares de estimativa de escores de utilidade e desutilidade	Normal multivariada
Idade inicial	Normal
Tempo de duração de EAs com grau ≥ 3	Normal
Superfície corporal	Lognormal
Proporção de pacientes do sexo masculino	Beta
Intensidade relativa de dose (% da dose planejada que foi administrada)	Beta
Variáveis de custo	Gama

Fonte: Dossiê do proponente (30). Legenda: ASP: análise de sensibilidade probabilística, EAs: efeitos adversos.

A avaliação probabilística de aceitabilidade não indicou variação nas estimativas do modelo que tornassem o pembrolizumabe custo-efetivo diante do limite estabelecido pela Conitec. O ICER médio foi semelhante ao encontrado no cenário base (R\$ 263.658) com variação entre R\$ 181.057 e R\$ 455.680. A probabilidade do pembrolizumabe ser custo-efetivo somente ultrapassa a fronteira da inferioridade ou indiferença em relação ao tratamento com quimioterapia (50,2%), quando o limiar adotado para o julgamento da eficiência ultrapassa os valores de R\$ 260.000/QALY.

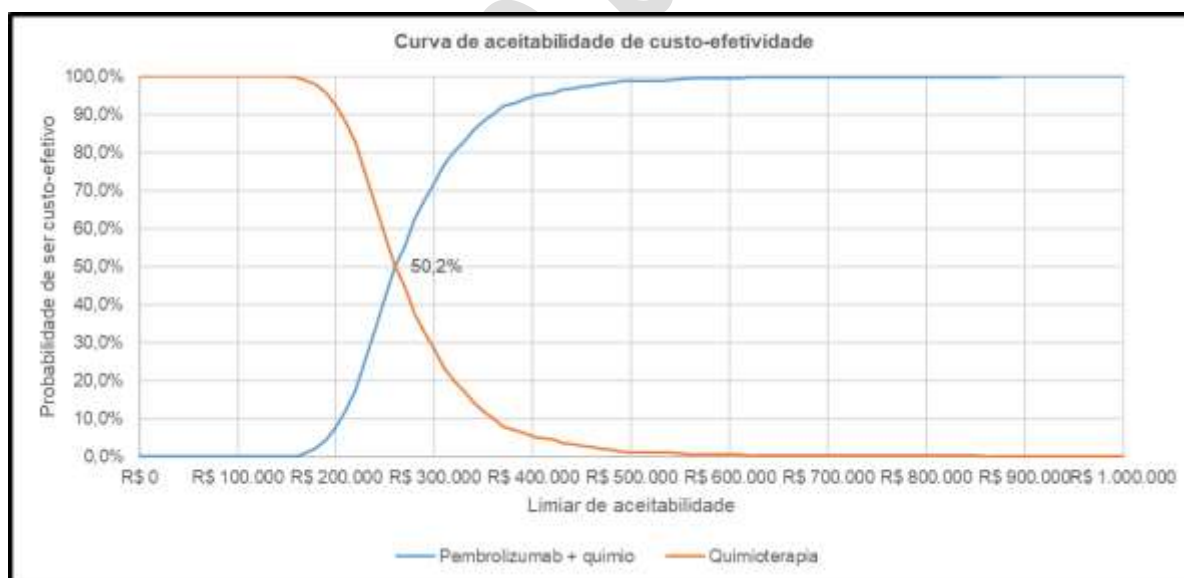


Gráfico 1. Curvas de aceitabilidade sem correção

Fonte: Dossiê do proponente (30)

7.1.9 Limitações do modelo de custo efetividade

A avaliação econômica apresenta importantes limitações que devem ser consideradas na interpretação da razão de custo-efetividade incremental. O modelo foi fortemente ancorado nos dados relacionados aos desfechos do ensaio clínico KEYNOTE-590, sobretudo nas curvas de Kaplan-Meier que subsidiaram a extrapolação das curvas de SG e SLP. A análise de sensibilidade determinística mostrou que esses parâmetros possuem muita influência na simulação e sua variação está associada a resultados com amplos intervalos de confiança.

Outra questão relevante foram as premissas de população elegível ao tratamento de primeira linha, em que se incluiu exclusivamente pacientes com leve ou nenhum comprometimento funcional traduzidos pelo escore (0-1) na escala ECOG e irrissecável. É possível que uma parcela dos indivíduos com câncer de esôfago avançado no Brasil não se enquadrem nesse exato critério de corte que delimitou a população do Ensaio Clínico(19).

Há também incertezas relacionadas às utilidades e aos custos empregados nos modelos. Os escores de utilidade derivam de subgrupos do KEYNOTE-590 e podem não refletir as mudanças na qualidade de vida no longo prazo, devido a imaturidade da análise e em razão da possível incidência de efeitos adversos imunomediados (irAEs) que podem atingir órgãos saudáveis e impor tipo de sofrimento não observado no tratamento convencional. Apesar do escore de utilidade não figurar como uma das dez variáveis mais influente é importante destacar que não foi incluído na análise o decréscimo de qualidade de vida relacionado à fase terminal ou palição. É possível que a inclusão dessa perda de utilidade não trouxesse significativas mudanças no resultado, mas certamente impactam na precisão do modelo.

Outra limitação do modelo diz respeito à proporção de pacientes que recebem tratamento subsequente. O percentual de pacientes de ambas as coortes que teve acesso a cada medicamento no tratamento subsequente foi baseado nas escolhas clínicas do ensaio clínico KEYNOTE-590. Nesse aspecto é incerto se é possível realizar uma direta generalização desses dados. A prática clínica-assistencial brasileira pode divergir da conduta adotada no estudo pivotal. Por fim, as premissas para atribuição dos custos de manejo de eventos adversos foram simplificadas e não consideraram potenciais sequelas de longa duração.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário apenas os custos diretos associados aos tratamentos de primeira linha foram considerados e foram extraídos da análise de custo-efetividade para uma projeção de 5 anos a partir de 2025. Como os dados apresentados no dossiê (30) não estão de acordo com os disponibilizados pelo SIBEIS, os valores utilizados para o tamanho da população alvo considerou as informações contidas no relatório de recomendação n.º 1018 da Conitec, especialmente, os dados consensuais validados após consulta pública n.º 931/2025 (21). A estimativa da demanda obedeceu a uma metodologia mista que combinou de demanda aferida e demanda epidemiológica. A Tabela 8 detalha os valores estimados para população a partir do ano de 2026.

Tabela 8. Estimativa da população elegível para novos tratamentos

Ano de referência	2026	2027	2028	2029	2030
População elegível	1.347	1.296	1.248	1.202	1.158

Fonte: Ministério da Saúde, 2025 Relatório de recomendação 1018(21)

A primeira etapa do cálculo da população elegível considerou os dados de registros de tratamentos constantes no TABWIN e referentes ao código do procedimento de Quimioterapia do carcinoma epidermóide/adenocarcinoma de esôfago avançado (código: 03.04.02.017-6). Em seguida, estimou-se uma prevalência de 51% de pacientes com alta expressão de PD-L1 PPC \geq 10, considerando os dados do Estudo KEYNOTE-590 e aplicando-se a taxa de crescimento populacional divulgada pelo IBGE. Por fim, foi aplicado um filtro para exclusão de duplicidade de registro por paciente (usuário único) (21).

Para o *Market Share*, o demandante propõe uma participação inicial de 30% e uma expansão acelerada de 10% ao ano, atingindo o percentual máximo de 70% no último ano.

Tabela 9. Projeção de *Market Share* para incorporação acelerada

Tratamentos	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário Referência						
Pembrolizumabe + quimioterapia	0	0	0	0	0	0
Quimioterapia	1.347	1.296	1.248	1.202	1.158	6.251
Cenário Projetado						
Pembrolizumabe + quimioterapia	404	518	624	721	811	2.267
Quimioterapia	943	778	624	481	347	3.173

Fonte Dossiê do proponente (30), estimativas do relatório de recomendação 1018/2025 (21).

Os custos envolvidos no impacto orçamentário originaram-se do modelo de custo efetividade de modo que capturasse não exclusivamente os custos de aquisição dos medicamentos, mas também as eficiências econômicas comparativas entre as tecnologias. Para o braço de tratamento com pembrolizumabe foi apurado o custo populacional da avaliação da expressão de PD-L1, condição primária para a indicação de uso da tecnologia. A frequência de incidência dos custos adicionais com efeitos adversos, com tratamento quimioterápico subsequente, manejo acompanhamento do estágio da doença e os custos de fim de vida, seguiu as probabilidades de transição e, no limite, o ritmo de evolução de cada coorte. Os resultados são apresentados considerando cenários com e sem o fator de correção de 2,8 para os custos (exceto preço de aquisição do pembrolizumabe) de modo a tornar a análise mais ampla e mais útil para a tomada de decisão.

Para o cenário do impacto orçamentário em cinco anos (sem o fator de correção) seriam gastos de aproximadamente R\$ 538.615.832 (Quinhentos e trinta e oito milhões, seiscientos e quinze mil, oitocentos e trinta e dois reais) (Tabela 10). Os resultados mostram uma expansão de aproximadamente 8,9 vezes com a introdução do pembrolizumabe. O outro cenário, em que se utilizou o fator de correção para os custos, o Impacto líquido acumulado foi

na ordem de R\$ 555.707.766 (quinhentos e cinquenta e cinco milhões, setecentos e sete mil, setecentos e sessenta e seis reais) (Tabela 10).

Tabela 10. Impacto orçamentário sem o fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	Custo do teste diagnóstico ¹	IO Líquido com teste	IO Líquido (cumulativo)	IO Líquido (cumulativo) com o teste
2026	13.502.987	70.091.215	56.588.228	871.954	57.460.182	56.588.228	57.460.182
2027	14.272.599	105.245.679	90.973.080	838.940	91.812.020	147.561.308	149.272.202
2028	13.877.629	124.897.841	111.020.212	807.868	111.828.080	258.581.520	261.100.282
2029	13.432.899	142.926.968	129.494.069	778.091	130.272.160	388.075.589	391.372.442
2030	12.981.660	159.475.441	146.493.781	749.608	147.243.389	534.569.370	538.615.831

Fonte Dossiê do proponente(30); MS. Valores em reais. Legenda: IO – Impacto orçamentário.

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 por o 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 11. Impacto orçamentário com fator de correção dos custos

Ano	Cenário de Referência	Cenário Projetado	IO Líquido	Custo do teste diagnóstico ¹	IO Líquido com teste	IO Líquido (cumulativo)	IO Líquido (cumulativo) com o teste
2026	19.034.196	77.352.533	58.318.337	871.954	59.190.291	58.318.337	59.190.291
2027	20.402.681	114.176.335	93.773.654	838.940	94.612.594	152.091.991	153.802.885
2028	20.022.467	134.569.440	114.546.973	807.868	115.354.841	266.638.964	269.157.726
2029	19.471.716	153.167.924	133.696.208	778.091	134.474.299	400.335.172	403.632.025
2030	18.872.638	170.198.770	151.326.132	749.608	152.075.740	551.661.304	555.707.765

Fonte Dossiê do proponente(30); MS. Valores em reais. Legenda: IO – Impacto orçamentário.

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 por o 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.

É possível extrair dos dados dos cenários que a inclusão do fator de correção, como esperado, representa um acréscimo da estimativa de impacto orçamentário. Apesar da elevação de custos influenciar nos resultados para cada alternativa terapêutica o impacto é desigual. Em termos gerais a inclusão do fator de correção onera proporcionalmente mais a coorte tratada com quimioterapia. O impacto orçamentário, contabilizando exclusivamente com o valor do teste para identificação da expressão PD-L1, indica que o gasto do SUS para a identificação dos potenciais beneficiários é de aproximadamente 4 milhões de reais (R\$ 4.046.460) e representa entre 0,73% a 0.75% do impacto global ao longo dos

cinco anos da incorporação. A elevação nos gastos no cenário referência (quimioterapia) é na ordem de 44%, enquanto o custo acumulado com o cenário projetado (inclusão do pembrolizumabe) cresceu por volta de 8%.

7.2.1 Limitações da análise de impacto orçamentário

Assim como qualquer modelo de estimativa, a análise de impacto orçamentário transporta consigo inúmeras incertezas. Algumas podem ser consideradas críticas e alterarem profundamente os resultados e outras resultam em baixo impacto para a tomada de decisão.

A escolha de se estimar a população beneficiária a partir da demanda aferida nos anos anteriores registrada nas bases de dados do Ministério da Saúde, captura um panorama mais fidedigno da realidade de tratamento do SUS e, por isso, possui maior precisão em relação ao cálculo baseado na prevalência da doença na população brasileira. Apesar disso, a abordagem não é isenta de vieses. O diagnóstico e o tratamento do câncer podem ocorrer de forma tardia, mas se espera que ao longo dos anos a identificação e o acesso sejam progressivamente cada vez mais rápidos. A demanda aferida em geral é subestimada em relação ao número de pacientes com real necessidade de tratamento (demanda reprimida). Mas também pode ser inferior àquela que se realizará no futuro se for levado em consideração que barreiras no acesso e de detecção precoce podem ser superadas no futuro próximo. Até mesmo alterações em protocolos terapêuticos que incluam medicamentos mais eficazes para o tratamento da doença podem alterar o cenário estimado. Mudanças como, diagnóstico precoce, tratamento mais eficaz e em tempo oportuno, realizados nas fases iniciais, poderiam gradativamente reduzir os números de casos avançados. Os padrões dessas variações são difíceis de serem capturados e/ou estimados e, em função disso, não foram objeto de estudo na análise.

A incerteza mais visível da estimativa da população que se beneficiaria do tratamento proposto reside na frequência de expressão de PD-L1. A estimativa de pacientes com alta expressão de PD-L1, representada por $PPC \geq 10$, foram unicamente derivadas de ensaio clínico multicêntrico que possui ambiente controlado para a coleta e análise do material por imunohistoquímica para avaliação da expressão de PD-L1 que pode diferir da prática clínica e da infraestrutura do SUS. Caso as condições do SUS sejam menos favoráveis, a população em tratamento tende a ser menor. Em contrapartida, se a prevalência de expressão de PD-L1 e $PPC \geq 10$ pode ser maior na população brasileira. Pode existir grande disparidade de prevalência de câncer entre populações de diferentes países e até mesmo, entre subpopulações dentro de uma mesma nação, em face de diferenças na dieta, na composição de raças/etnias e no padrão de exposição a patógenos e carcinógenos(52). A estratificação da população com base em dados internacionais introduz potencial subestimação ou superestimação da população elegível real e constitui uma importante incerteza para a projeção orçamentária.

7.2.2 Impacto custo de aquisição dos medicamentos de primeira linha

O custo do tratamento para o câncer de esôfago avançado se distribui no SUS de forma heterogênea, assim como no cuidado com outras doenças que exigem financiamento por diversos entes federativos. Diferenças regionais e até

mesmo locais fazem com que os preços em saúde se alterem em função do volume da compra, da alíquota tributária, entre outras variáveis. Porém, o mecanismo de compra centralizada pelo Ministério da Saúde permite se ter economicidade e previsibilidade dos preços de aquisição dos medicamentos enquadrados no componente especializado da assistência farmacêutica. Assim, foi realizado um cálculo de gasto orçamentário para compra anual assumindo a hipótese de que a nova tecnologia viesse a fazer parte da classificação contida no inciso primeiro do artigo 10 da Portaria GM/MS 8.477 de outubro de 2025 (medicamentos oncológicos de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde) (53). Para estimativa do custo adicional ao SUS com a compra do pembrolizumabe foi considerado o esquema disposto no item 7.1.4 que detalha sua frequência de administração, as doses e o tempo máximo de uso.

O cálculo do montante anual considerou o número de 52 semanas, como representativo de um ano padrão, o que perfaz o consumo de 17 doses de 200mg de pembrolizumabe. Ao considerar as variáveis anteriores e uma estimativa de preço de aquisição igual ao proposto pelo demandante de R\$ 15.120,00 (200mg), o custo estimado por paciente é de R\$ 257.040,00 (duzentos e cinquenta e sete mil e quarenta reais). O gasto global (todos os pacientes elegíveis) foi produto do custo por paciente dimensionado pelo tamanho da população estimada no impacto orçamentário e alíquotas de *market share*, mas sem considerar perdas por óbitos. Conforme tabela 12, se conclui que no primeiro ano se espera um gasto de R\$ 103.869.864 (Cento e três milhões, oitocentos e sessenta e nove mil, oitocentos e sessenta e quatro reais.) e ao longo de cinco anos se realizaria um impacto acumulado no orçamento da saúde na ordem de R\$ 791.246.232 (Setecentos e noventa e um milhões, duzentos e quarenta e seis mil, duzentos e trinta e dois reais).

Tabela 12. Custo de aquisição do medicamento

Adoção	2026	2027	2028	2029	2030
Por ano	103.869.864	133.249.536	160.392.960	185.377.248	208.356.624
Acumulada	103.869.864	237.119.400	397.512.360	582.889.608	791.246.232

Fonte: Elaboração própria

7.3 Análise Ponderada Multi-indicação

7.3.1 Modelo Demandante

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

Em todos os cenários avaliados, a RCEI ponderada permaneceu acima do limiar de R\$ 120.000/QALY. No cenário de adoção rápida (*market share* de 90% ao quinto ano), com e sem o fator de correção de 2,8 aplicado aos custos do SIGTAB, a RCEI ponderada foi de R\$ 148.864/QALY e R\$ 158.747/QALY, respectivamente. No cenário de adoção lenta

(market share de 50% ao quinto ano), os valores foram R\$ 159.029/QALY e R\$ 164.373/QALY. Para que a RCEI ponderada atingisse o limiar, o preço do pembrolizumabe deveria ser reduzido entre 18% (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 análise de decisões internacionais sobre a incorporação do pembrolizumabe associado à quimioterapia para tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático revela heterogeneidade significativa entre sistemas de saúde, refletindo diferenças nos limiares de custo-efetividade, mecanismos de precificação e interpretação das evidências clínicas disponíveis.

Portugal incorporou o pembrolizumabe, em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago metastático ou localmente avançado irressecável, ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER2-negativo, cujos tumores expressam PD-L1 com PPC ≥ 10 . A Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) do INFARMED reconheceu indícios de superioridade clínica frente à quimioterapia isolada; contudo, a avaliação econômica inicial demonstrou ausência de custo-efetividade, condicionando o financiamento público à negociação de preço (54).

No Reino Unido, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-negativo com PPC ≥ 1 , mediante acordo comercial confidencial (55). Especificamente para carcinoma de esôfago, a incorporação ocorreu via NHS England por meio do *Cancer Drugs Fund*, com critério mais restritivo (PPC ≥ 10), alinhado ao escopo do presente relatório (55,56). Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aprovou o uso do pembrolizumabe sob restrições para a mesma população (PPC ≥ 10), condicionando o financiamento à aplicação de regra de interrupção clínica após dois anos e à vigência de *Patient Access Scheme* (57,58).

Na Espanha, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) avaliou o pembrolizumabe exclusivamente no contexto do adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica HER2-negativo (estudo KEYNOTE-859), com expressão de PD-L1 com PPC ≥ 1 , reconhecendo ganhos significativos em sobrevida global e livre de progressão, porém destacando a ausência de comparações diretas com nivolumabe associado à quimioterapia (59). A Base de Dados de Financiamento de Medicamentos (BIFIMED) registrou decisão favorável com restrições práticas a pacientes com PPC ≥ 10 (60). Ressalta-se que não há decisão explícita de incorporação para carcinoma de esôfago no sistema espanhol.

A *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) do Japão aprovou o pembrolizumabe em combinação com fluorouracila e cisplatina como tratamento de primeira linha para carcinoma de esôfago avançado ou metastático, com base nos resultados do estudo KEYNOTE-590, sem estabelecer restrição quanto ao ponto de corte de PD-L1 (61). Não foram identificadas informações sobre incorporação no sistema público japonês.

Decisões desfavoráveis foram registradas no Canadá e na Nova Zelândia. A *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) concluiu que o pembrolizumabe não é custo-efetivo sem redução substancial de preço, não justificando prêmio em relação ao nivolumabe (adenocarcinoma gástrico/JGE com PPC ≥ 1) (62). Na Nova Zelândia, a *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) não aprovou nem financiou o pembrolizumabe para a indicação avaliada, apesar de submissão registrada no sistema de acompanhamento de pedidos (63).

Quadro 13. Síntese internacional da incorporação do pembrolizumabe para câncer de esôfago

País	Agência	Situação para a indicação (carcinoma de esôfago)	PD-L1 (PPC)	Fonte
Canadá	CDA	Não incorporado. Não é custo-efetivo sem redução de preço, não sendo justificado prêmio de preço em relação ao nivolumabe	Não aplicável	(62)
Espanha	AEMPS	Não há decisão explícita de incorporação para câncer de esôfago. As avaliações e decisões de financiamento referem-se ao adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, não sendo possível extrapolação formal para carcinoma de esôfago.	Não aplicável	(59,60)
Japão	PMDA	Aprovado para uso em combinação com quimioterapia (fluorouracil + cisplatina) como tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático.	Não restrito	(61).
Nova Zelândia	PHARMAC	Não aprovado e não financiado para pembrolizumabe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático.	≥ 10 (avaliado)	(63).
Portugal	INFARMED, I.P.	Incorporado com financiamento público condicionado à negociação de preço para tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago localmente avançado irressecável ou metastático, em combinação com quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina.	≥ 10	(54).
Reino Unido (Escócia)	Scottish Medicines Consortium (SMC)	Aceito para uso restrito no NHS Scotland como tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago localmente avançado irressecável ou metastático, condicionado a regra de interrupção clínica após dois anos e <i>Patient Access Scheme</i> .	≥ 10	(57,58).

Reino Unido (Inglaterra)	NHS England	Financiamento aprovado via <i>Cancer Drugs Fund</i> para carcinoma de esôfago avançado em primeira linha de tratamento, em associação à quimioterapia, com critério mais restritivo do que o escopo original do NICE.	≥ 10	(55,56).
--------------------------	-------------	---	------	----------

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, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático que expressam PD-L1 com PPC ≥10. A busca foi realizada em janeiro de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(1) ANVISA Ensaios Clínicos: C15 (Neoplasia maligna do esôfago), autorizado, finalizado, iniciado, fases 2,3 e 4 (64)

(2) ClinicalTrials: *Metastatic esophageal cancer | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2021* (65)

(3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Metastatic esophageal cancer) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (66)

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados sobre a situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (67–69). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (62,70).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram detectadas 13 tecnologias potenciais para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de esôfago (adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas) avançado ou metastático (Quadro 14).

Quadro 14. Medicamentos potenciais para o tratamento de primeira linha

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
nivolumabe (Opdivo®)	inibidor do ligante 1 de morte celular programada (PD-1)	IV	fase 3 ^a (71)	Anvisa (2020) FDA (2020) EMA (2020)	NICE (2023) CDA (2022)
ipilimumabe (Yervoy®) associado ao nivolumabe	Ipilimumabe (inibidor da proteína-4 do linfócito T citotóxico) + (nivolumabe inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1))	IV	Fase 3 ^b (72) Centro de pesquisa no Brasil	Anvisa (2022) FDA (2022) EMA (2022)	NICE – avaliação interrompida em 2025, após desinteresse do fabricante
tislelizumabe (Tevimbra®)	inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1); modulador de imunoglobulina G4	IV	fase 3 ^b (73)	Anvisa (2024) FDA (2024) EMA (2023)	NICE: avaliação em andamento
toripalimabe (Loqtorzi®)	inibidor da proteína de morte celular programada 1 e 2 (PD-1 e PD-2)	IV	fase 3 ^b (74)	EMA (2024)	NICE – avaliação interrompida em 2024, a pedido do fabricante
durvalumabe (Imfinzi®)	inibidor do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1)	IV	fase 3 ^c (75) Centro de pesquisa no Brasil	-	CDA: em avaliação NICE: em avaliação
atezolizumabe +tiragolumab	atezolizumabe (inibidor do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) + tiragolumab (inibidor da proteína ITIM de células T)	IV	fase 3 ^b (76)	-	NICE: avaliação suspensa em 2025
cetuximabe (Erbix®)	antagonista do receptor do fator de crescimento	IV	fase 3 ^b (77)	-	-

	epidérmico (EGFR)				
serplumab (Hetronify®)	inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1)	IV	fase 3 ^d (78)	-	-
sintilimab	inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1)	IV	fase 2 e 3 ^a (79); fase 3 ^b (80)	-	-
sugemalimab	inibidor do ligante de morte celular programada 1 (PD-L1)	IV	fase 3 ^b (81)	-	-
enlonstobart (SG001) + SYS6010	SG001 (enlonstobart) – inibidor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) + SYS6010 – inibidor de topoisomerase I; modulador do receptor do fator de crescimento epidérmico; modulador do receptor da quinase do linfoma anaplásico	IV	fase 2 e 3 ^c (82)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics (66); www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov (64,65,68,69). Atualizado em janeiro de 2026. **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. ^a Recrutando; ^b Completo/concluído; ^c Ativo, ainda não recrutando; ^d status não atualizado.

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-1 registrado para a indicação de carcinoma de células escamosas do esôfago, na Anvisa, na FDA e na EMA, todas em 2020, para o tratamento em primeira linha em adultos cujos tumores expressam PD-L1 \geq 1%. Possui recomendação do NICE desde 2023 para a população adulta com carcinoma de células escamosas do esôfago irrissecável, avançado, recorrente ou metastático e não tratado, cujos tumores expressam PD-L1 em nível de 1% ou mais (83). Possui recomendação pela CDA desde 2022 para o tratamento de pacientes

adultos com adenocarcinoma gástrico, da junção gastroesofágica ou do esôfago avançado ou metastático (84). Um ensaio clínico em andamento foi identificado com o medicamento biossimilar do nivolumabe (LY01015), combinado com fluorouracila e cisplatina, em participantes com carcinoma esofágico irressecável, avançado, recorrente ou metastático, não previamente tratados. O estudo tem previsão de conclusão para 2026 (71). Outros biossimilares do medicamento nivolumabe já estão registrados na Anvisa (64).

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 registrado na Anvisa, EMA e FDA desde 2022, indicado em associação ao nivolumabe para o tratamento em primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas do esôfago irressecável avançado, recorrente ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$ (85). A avaliação pelo NICE foi descontinuada em 2025, após o desinteresse do fabricante (86). Um estudo completo foi identificado com o ipilimumabe em associação ao nivolumabe para avaliar o uso da associação a longo prazo em pacientes com carcinoma esofágico avançado, recorrente ou metastático irressecável e não tratado previamente (72).

O tislelizumabe é um anticorpo monoclonal anti-PD-1 registrado na Anvisa para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com carcinoma de células escamosas de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 com pontuação de positividade da área tumoral (TAP) $\geq 5\%$; no FDA, para os pacientes cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 1\%$; e na EMA, para os pacientes cujos tumores expressam PD-L1 $\geq 5\%$. Há avaliação em andamento no NICE para o câncer de células escamosas do esôfago avançado, não previamente tratado (87).

O toripalimabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-1 e anti-PD-2, registrado na EMA para o carcinoma de células escamosas de esôfago. Na Anvisa, ainda consta como medicamento pendente de conclusão do registro (88). No NICE, a avaliação do medicamento foi interrompida a pedido do fabricante (89). O ensaio clínico de fase 3 foi concluído em 2023, envolvendo pacientes com carcinoma de células escamosas de esôfago avançado ou metastático que não receberam quimioterapia sistêmica anteriormente (74).

O durvalumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-L1, sendo estudado em pacientes com carcinoma esofágico escamoso localmente avançado e irressecável, em ensaio clínico de fase 3 ativo, com previsão de finalização em 2026 (75). O medicamento possui registro para outras indicações nas agências pesquisadas. No NICE foi identificada uma avaliação em desenvolvimento para carcinoma de células escamosas do esôfago localmente avançado irressecável, sem tratamento prévio (90). Na CDA, uma avaliação em andamento foi identificada para câncer gástrico, esofágico ou da junção gastroesofágica (91).

Para os medicamentos a seguir, não foram identificados registros sanitários nem recomendações de ATS nas agências pesquisadas para a indicação deste relatório.

O atezolizumabe e o tiragolumab são anticorpos monoclonais humanizados, sendo testados em associação como tratamento de primeira linha em participantes com carcinoma de células escamosas do esôfago irressecável localmente avançado, recorrente ou metastático. O ensaio clínico de fase 3 está concluído desde 2025 (76). Nenhum dos dois medicamentos possui registro sanitário para a indicação deste relatório; somente o atezolizumabe possui registro para

outras indicações. No NICE, a avaliação da associação foi suspensa devido à comunicação de que a empresa não estava mais em processo de pedido de registro na agência sanitária inglesa (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*) (92).

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-EGFR, estudado em ensaio clínico de fase 3 concluído em 2022, em conjunto com paclitaxel, cisplatina e radiação, em pacientes com câncer de esôfago localmente avançado (77). O medicamento possui registro junto às agências sanitárias para outras indicações.

O serplulimab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-1, estudado como tratamento de primeira linha do carcinoma de células escamosas do esôfago localmente avançado ou metastático, em ensaio clínico de fase 3 com previsão de conclusão em 2023, contudo, o status do estudo não foi atualizado nas bases de dados consultadas (78). Apresenta registro na EMA para outra indicação (93).

O sintilimab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-1, sendo testado em dois ensaios clínicos: um de fase 2 e 3 em andamento na etapa de recrutamento, com participantes com carcinoma esofágico avançado, sem tratamento prévio, cujo objetivo é avaliar a eficácia e a segurança da imunoterapia combinada à quimioterapia e à irradiação das lesões residuais do carcinoma de células escamosas do esôfago. O estudo tem previsão de conclusão para outubro de 2026 (79). O segundo estudo identificado é um ensaio clínico de fase 3, concluído em 2023, com pacientes em primeira linha de tratamento para carcinoma esofágico irresssecável, localmente avançado, recorrente ou metastático (80).

O sugemalimab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-L1 testado em ensaio clínico de fase 3 completo em 2022, como tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma esofágico irresssecável localmente avançado, recorrente ou metastático (81).

O enlonstobart (SG001) + SYS6010 são anticorpos monoclonais humanizados, sendo testados em associação no ensaio clínico de fases 2 e 3 em andamento, com previsão de conclusão em 2030 (82).

Foram calculados os custos anuais para um paciente adulto com o preço CMED PMVG 18% (publicação em 08/01/2026) para os medicamentos nivolumabe (Opdivo®), ipilimumabe (Yervoy®) e tislelizumabe (Tevimbra®). Os cálculos foram realizados de acordo com a posologia de cada bula. A estimativa de custo anual de tratamento de um adulto seria de R\$ R\$ 511.909,92 para o nivolumabe (Opdivo®), de R\$ 2.623.007,52 para ipilimumabe (Yervoy®) e de R\$ 312.227,78 para tislelizumabe (Tevimbra®) (Tabela 13).

Tabela 13. Custo anual dos medicamentos

Medicamento	Apresentação	Posologia	Preço PMVG 18% publicada em 08/01/2026 (R\$)	Custo Anual (R\$)
nivolumabe (Opdivo®)	40 mg – frasco ampola de 4 ml	240 mg a cada 2 semanas	3554,94	511.909,92
	100 mg – frasco ampola de 10 ml		8887,32	
ipilimumabe (Yervoy®)	5 mg/mL – frasco ampola de 10 ml	360 mg a cada 3 semanas 17 ciclos/ano	19.286,82	2.623.007,52
tislelizumabe (Tevimbra®)	10 mg/mL – frasco ampola de 10 ml	200 mg a cada 3 semanas 17 ciclos/ano	9.183,17	312.227,78

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados deste parecer indicam que o uso de pembrolizumabe em associação à quimioterapia baseada em platina e fluoropirimidina, em primeira linha de tratamento de pacientes adultos com carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 com PPC ≥ 10 , apresenta benefícios clínicos quando comparado à quimioterapia isolada, especialmente nos desfechos críticos de SG e SLP. Adicionalmente, foram observados aumentos significativos na TRO e prolongamento da DRE, reforçando a superioridade da terapia combinada. Em relação à QV, não foram identificadas diferenças clinicamente relevantes nos escores globais ou no estado geral de saúde entre os grupos, embora tenham sido observados benefícios modestos em sintomas específicos, como disfagia e dor.

Em relação à segurança, o tratamento com pembrolizumabe esteve associado a maior incidência de EAs de grau 3 a 5 e de eventos imunomediados, apesar de a ocorrência de EAs de qualquer grau ter sido semelhante entre os grupos comparados. A avaliação do risco de viés por meio da ferramenta RoB-2 indicou baixo risco para a maioria dos desfechos, com algumas preocupações restritas ao desfecho de QV devido a dados faltantes. A certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou entre alta para os desfechos críticos de SG, SLP e EAs, moderada para TRO e DRE, e baixa para QV, principalmente por limitações relacionadas à imprecisão e ao risco de viés. De forma geral, os resultados evidenciam um balanço favorável de benefícios clínicos, embora acompanhado de maior toxicidade associada à intervenção.

Os resultados da análise econômica corroboram os achados da revisão sistemática ao revelar a superioridade clínica do pembrolizumabe em associação à quimioterapia em comparação ao tratamento isolado, mas demonstra um custo de tratamento mais elevado. As razões incrementais de custo-efetividade (RCEI) de R\$262.116,46/QALY (sem o

fator de correção) e R\$271.665,97/QALY (com o fator de correção) excedem o limite de R\$ 120.000,00/QALY. Quando os resultados são mais amplamente explorados em análise de sensibilidade probabilística condicionada a um limiar de aceitabilidade de R\$ 120.000,00/QALY, o pembrolizumabe apresentou probabilidade inferior a 1% de ser custo-efetivo considerando o 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.

Os resultados da simulação de custo-efetividade deverão ser considerados com cautela uma vez que os dados de eficácia são baseados nos resultados de um único ensaio clínico que contou com perfil demográfico da amostra que pode ser divergente da população brasileira. Os dados de qualidade de vida possuem as mesmas fragilidades, uma vez que, mesmo corrigidos, foram baseados em percepções de indivíduos com cultura, nível socioeconômico e outras características que podem divergir da visão média dos usuários do SUS.

A análise de impacto orçamentário indica que a incorporação do pembrolizumabe geraria um gasto adicional entre R\$ 57.460.182 (cinquenta e sete milhões, quatrocentos e sessenta mil, cento e oitenta e dois reais) e R\$ 59.190.291 (Cinquenta e nove milhões, cento e noventa mil, duzentos e noventa e um reais) no primeiro ano de disponibilização no SUS e um impacto orçamentário líquido acumulado entre R\$ 538.615.832 (Quinhentos e trinta e oito milhões, seiscentos e quinze mil, oitocentos e trinta e dois reais) e R\$ 555.707.766 (quinhentos e cinquenta e cinco milhões, setecentos e sete mil, setecentos e sessenta e seis reais) ao longo de cinco anos. 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 02/2026 esteve aberta durante o período de 05/01/2026 a 14/01/2026 e recebeu 02 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A esposa do representante foi quem fez o relato pois, segundo ela, seu marido fala pouco, mas os dois participaram da reunião. Ela começou contando que em 2015 ele foi diagnosticado com um câncer epidermóide no esôfago, que foi tratado por meio de radioterapia e quimioterapia, seguidas por uma cirurgia. Algum tempo depois surgiu outro tumor, localizado um pouco mais acima do local onde havia aparecido o primeiro. O tratamento foi feito novamente por meio de quimioterapia e radioterapia. Ela explicou que seu marido não reagiu bem aos tratamentos, ficou muito magro e não tinha qualidade de vida, uma vez que sofria muito com os eventos adversos. O tratamento tampouco conseguiu controlar a doença e algum tempo depois ele apresentou nova recidiva.

Em relação ao primeiro tratamento, ela contou que o médico disse não haver solução para o caso de seu marido, pois o câncer estava avançado e o tratamento estava sendo um paliativo. Quando o paciente apresentou o segundo câncer, o médico repetiu o que havia dito anteriormente e que não poderia operar, desenganando o paciente. Logo

depois, entretanto, souberam da imunoterapia. Foi feita então uma nova biopsia para avaliar a viabilidade do uso de pembrolizumabe e o exame indicou probabilidade de sucesso.

Ele realizou o novo tratamento por dois anos e há cerca de um ano foi feita uma pausa. Nesse tempo, tem realizado acompanhamento de forma periódica e os exames feitos mais recentemente não acusaram alterações. A participante avaliou que a imunoterapia associada à quimioterapia foi um sucesso, com o paciente recuperando o peso e a qualidade de vida que havia perdido.

Concluído o relato, o Comitê fez algumas perguntas à participante. Uma delas foi sobre o acesso ao medicamento, obtido por meio de plano de saúde. Houve solicitação de maior detalhamento em relação às datas dos eventos mencionados e ela explicou que o primeiro câncer foi diagnosticado em dezembro de 2015, quando ele tinha 47 anos e que a terapia com pembrolizumabe foi iniciada em maio de 2023, durando dois anos. Também houve solicitação de que descrevesse a vida do seu marido antes da imunoterapia e ela explicou que ele não tinha qualidade de vida, passava grande parte do tempo deitado, vomitava muito e não conseguia se alimentar direito pois o espaço para a passagem da comida estava praticamente fechado. Ela acrescentou que hoje ele consegue se alimentar, recuperou peso e a qualidade de vida, sem sofrer com eventos adversos. A única ressalva é que ele precisa comer com cautela pois não tem mais o esôfago, que necessitou ser extraído. Ainda respondendo aos membros do Comitê, ela informou os espaços onde fazia as infusões de pembrolizumabe e finalizou o relato dizendo que o tratamento da imunoterapia fez a doença do seu marido sumir e possibilitou que ele pudesse viver.

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 associado à quimioterapia para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC ≥ 10). A doença foi contextualizada como de alta letalidade, com diagnóstico frequentemente tardio e opções terapêuticas limitadas no SUS, atualmente restritas à quimioterapia. Foi destacado que a maioria dos pacientes com câncer de esôfago apresenta doença avançada e sem possibilidade curativa, e que, a expressão de PD-L1 aumenta a chance de benefício com a imunoterapia. Observa-se a longo prazo, maior controle da doença e maior proporção de pacientes vivos quando recebem esquemas combinados com imunoterapia.

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.

Os membros reconheceram que o pembrolizumabe apresenta benefício clínico consistente, sendo considerado uma tecnologia de elevada relevância clínica, com potencial para modificar o curso de diferentes tipos de câncer e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes; entretanto, ressaltaram que o principal desafio para sua incorporação no SUS reside no preço proposto e no impacto orçamentário associado.

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, reunidos na 150ª reunião ordinária realizada em 09 de abril de 2026, deliberaram por maioria simples pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do pembrolizumabe no SUS para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 ($PPC \geq 10$). 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.

REFERÊNCIAS

1. Resende HM, Camargo E de J, Pitzer LF. Câncer de esôfago: da radioterapia à terapia trimodal – um “overview. Rev Bras Oncol Clínica. 2012;8(27):29–34.
2. Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Cancerol. 30 de junho de 2006;52(2):173–8. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2006v52n2.1891
3. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. The Lancet. novembro de 2017;390(10110):2383–96. doi:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Esôfago [Internet]. Portaria nº 1.439. 16 de dezembro de 2014. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/ddt_carcinoma-esofago_2014.pdf/view
5. Arnold M, Ferlay J, Van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. setembro de 2020;69(9):1564–71. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600
6. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. 2025 [citado 3 de outubro de 2025]. Cancer Today. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today/>
7. International Agency for Research on Cancer. 6-oesophagus-fact-sheet [Internet]. Global Cancer Observatory; 2025 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf>
8. Santos MDO, Lima FCDS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LMD, Cancela MDC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 6 de fevereiro de 2023;69(1). doi:10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700
9. Comitê de Tumores Gastrointestinais Altos, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Nota Técnica ATS/SBOC nº 04 - Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 [Internet]. SBOC; 2025 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://sboc.org.br/images/Nota_Tecnica_ATS_SBOC_n%C2%BA04.pdf
10. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. outubro de 2022;33(10):992–1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
11. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. janeiro de 2020;76(2):182–8. doi:10.1111/his.13975 PubMed PMID: 31433515; PubMed Central PMCID: PMC7003895.
12. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 1º de novembro de 2011;60(11):1449–72. doi:10.1136/gut.2010.228254
13. Rice TW, Ishwaran H, Blackstone EH, Hofstetter WL, Kelsen DP, Apperson-Hansen C. Recommendations for clinical staging (cTNM) of cancer of the esophagus and esophagogastric junction for the 8th edition AJCC/UICC staging manuals. Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus. novembro de 2016;29(8):913–9. doi:10.1111/dote.12540 PubMed PMID: 27905171; PubMed Central PMCID: PMC5591442.
14. Márcia Pinto, Maria Alícia Dominguez Ugá. Custo do tratamento de pacientes com histórico de tabagismo em hospital especializado em câncer. Rev Saúde Pública. 01/01/2021;45(3):575–82.
15. Campbell NP, Villaflor VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. World J Gastroenterol WJG. 14 de agosto de 2010;16(30):3793–803. doi:10.3748/wjg.v16.i30.3793 PubMed PMID: 20698042; PubMed Central PMCID: PMC2921091.
16. Van Hagen P, Hulshof MCCM, Van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MIVB, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. N Engl J Med. 31 de maio de 2012;366(22):2074–84. doi:10.1056/NEJMoa1112088

17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van De Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 6 de julho de 2006;355(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa055531
18. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. abril de 2021;384(13):1191–203. doi:10.1056/NEJMoa2032125
19. 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. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10302):759–71. doi:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
20. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 3 de fevereiro de 2022;386(5):449–62. doi:10.1056/NEJMoa2111380
21. Ministério da Saúde, Secretaria de ciência, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Relatório de Recomendação nº 1018: Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1 [Internet]. Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1018-nivolumabe-e-pembrolizumabe/view>
22. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Nivolumabe como tratamento adjuvante para pacientes adultos com diagnóstico confirmado de carcinoma de esôfago após tratamento trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia) [Internet]. 2025 [citado 24 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/20250730_Relatorio_1017_Nivolumabe_Cancer_Estomago.pdf
23. Secretaria de ciência, tecnologia e inovação emsa saúde, Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 57, DE 28 DE JULHO DE 2025 — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. 57. 28 de julho de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2025/portaria-SCTIE-ms-no-57-de-28-de-julho-de-2025/view>
24. Drugbank. Pembrolizumab [Internet]. 2025 [citado 3 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Institucional] [Internet]. 2021 [citado 24 de dezembro de 2025]. Keytruda® (pembrolizumabe): nova indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-r-pembrolizumabe-nova-indicacao-1>
26. Merck Sharp & Dohme (MSD). Pembrolizumabe para tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco. Merck Sharp & Dohme (MSD); 2025.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas Bulário - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101710209>
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2025 [citado 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Keytruda>
29. European Medicine Agency (EMA). Keytruda, INN-pembrolizumab [Internet]. European Medicine Agency (EMA); 2025 [citado 17 de setembro de 2025]. p. 106. Relatório N. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170616137940/anx_137940_pt.pdf?utm_source=chatgpt.com
30. Merck Sharp & Dohme Farmacêutica. Parecer Técnico-Científico Pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático com expressão de PD-L1 (PPC ≥10). Merck Sharp & Dohme Farmacêutica; 2025.

31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED [Internet]. 2025 [citado 14 de novembro de 2025]. Listas de preços de medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
32. Brasil. Ministério da Gestão e Inovação em Serviços Públicos. Painel de preços [Internet]. [citado 8 de janeiro de 2025]. Disponível em: <https://paineldepesos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
33. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
34. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
35. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;Education and Debate328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
36. Mansoor W, Joo S, Norquist JM, Kato K, Sun JM, Shah MA, et al. Health-related quality-of-life analysis from KEYNOTE-590: pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer. *The Oncologist*. 3 de outubro de 2024;29(10):e1324–35. doi:10.1093/oncolo/oyae087
37. Metges JP, Kato K, Sun JM, Shen L, Enzinger PC, Adenis A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy for advanced esophageal cancer: 5-year extended follow-up for the randomized phase III KEYNOTE-590 study. *ESMO Open*. dezembro de 2025;10(12):105854. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105854
38. Kojima T, Hara H, Tsuji A, Yasui H, Muro K, Satoh T, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy in Japanese patients with advanced/metastatic esophageal cancer from KEYNOTE-590. *Esophagus*. outubro de 2022;19(4):683–92. doi:10.1007/s10388-022-00920-x
39. Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. agosto de 2022;109:108790. doi:10.1016/j.intimp.2022.108790
40. Yang J, Liu X, Cao S, Dong X, Rao S, Cai K. Understanding Esophageal Cancer: The Challenges and Opportunities for the Next Decade. *Front Oncol*. 10 de setembro de 2020;10:1727. doi:10.3389/fonc.2020.01727
41. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junho de 2004;Education and Debate328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
42. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 24 de setembro de 2014;349(sep24 5):g5630–g5630. doi:10.1136/bmj.g5630
43. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes de Avaliação Econômica [Internet]. Ministério da Saúde; 2014 [citado 15 de janeiro de 2025]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE [Internet]. 2025 [citado 2 de março de 2025]. Tábuas Completas de Mortalidade | IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>
45. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 1º ed. Brasília, DF: Ms; 2025 [citado 7 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=133:qualidade-de-vida-em-analises-economicas-pdf>
46. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. dezembro de 2021;19(1):162. doi:10.1186/s12955-021-01671-6

47. Paul Kind, Geoffrey Hardman, Susan Macran. UK population norms for EQ-5D: Discussion Paper 172. [Internet]. York: The University of York: Centre for Health Economics; [citado 9 de janeiro de 2026]. Disponível em: <https://www.york.ac.uk/che/pdf/DP172.pdf>
48. Ministério da Saúde, Datasus. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2025 [citado 12 de novembro de 2025]. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
49. Qu T, Zhang S, Zhong Y, Meng Y, Guo H, Joo S, et al. Cost Effectiveness of Adding Pembrolizumab to Platinum and Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Esophageal Cancer: A US Healthcare Payer's Perspective. *Pharmacoeconomics*. dezembro de 2022;40(12):1247–59. doi:10.1007/s40273-022-01196-w
50. Kakinuma H, Takada D, Itoshima H, Kunisawa S, Moriwaki K, Honda M, et al. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first line chemotherapy for patients with unresectable advanced esophageal cancer in Japan. *Esophagus*. outubro de 2025;22(4):583–92. doi:10.1007/s10388-025-01144-5
51. 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.
52. Minas TZ, Kiely M, Ajao A, Ambs S. An overview of cancer health disparities: new approaches and insights and why they matter. *Carcinogenesis*. 11 de fevereiro de 2021;42(1):2–13. doi:10.1093/carcin/bgaa121
53. Ministério da Saúde. Institui o Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia - AF-ONCO, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, regulamenta seu financiamento, aquisição, distribuição e dispensação, bem como altera a Portaria de Consolidação nº 06, de 28 de setembro de 2017. [Internet]. 8.477. 20 de outubro de 2025. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2025/prt8477_22_10_2025.html
54. Infarmed. Relatório Público de Avaliação Keytruda (Pembrolizumab): no tratamento de doentes com carcinoma do esófago metastático ou irressecável localmente avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica HER-2 negativo, PD L1+, em combinação com quimioterapia [Internet]. Infarmed; 2023 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Conclus%C3%A3o%2Bdo%2Bpedido%2Bde%2Bavalia%C3%A7%C3%A3o%2Bpr%C3%A9via%2Bdo%2Bmedicamento%2BKeytruda%2B%28pembrolizumab%2911/91433517-caee-6126-35f6-07b5ef53b0aa?version=1.0&utm_source=chatgpt.com
55. National Institute for Health Excellence (NICE). Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [Internet]. NICE; 2024 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-her2negative-gastric-or-gastrooesophageal-junction-adenocarcinoma-pdf-82615975905733>
56. National Health System (NHS). National Cancer Drugs Fund List version 1.380 [Internet]. NHS; 2025 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/nationa-cdf-list-ver1.380.pdf>
57. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium [Institucional] [Internet]. 2022 [citado 23 de dezembro de 2025]. pembrolizumab (Keytruda). Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2420/?utm_source=chatgpt.com
58. Scottish Medicines Consortium (SMC). pembrolizumab 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [Internet]. SMC; 2022 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/media/6872/pembrolizumab-keytruda-final-april-2022-amended-4522-for-website.pdf>

59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 [Internet]. AEMPS; 2024 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-293-Keytruda-pembrolizumab.pdf?utm_source=chatgpt.com
60. Ministerio de Sanidad. Buscadores de medicamentos [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de dezembro de 2025]. Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED). Disponível em: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?cn=712570&metodo=verDetalle&utm_source=chatgpt.com
61. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). PMDA_Japan_000266143_aprovação para ca utero recorrente (sem especificação) [Internet]. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA); 2016. Disponível em: <https://www.pmda.go.jp/files/000226881.pdf>
62. Canada's Drug Agency (CDA). Pembrolizumab (Keytruda). Can J Health Technol. 1º de janeiro de 2025;Reimbursement Review5(1):146.
63. PHARMAC, New Zealand Government. Application Tracker [Institucional] [Internet]. 2025 [citado 23 de dezembro de 2025]. Application Public: Pembrolizumab. Disponível em: https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a0ROZ000001QcXJ2A0/pembrolizumab?utm_source=chatgpt.com
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [institucional] [Internet]. 2025 [citado 2 de janeiro de 2026]. Ensaio clínico autorizado. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
65. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology informationy. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 12 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
66. Clarivate Analytics, Cortellis. Cortellis [institucional] [Internet]. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. Cortellis. Disponível em: <https://access.clarivate.com/login?app=cortellis>
67. 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>
68. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency [institucional] [Internet]. 2026 [citado 2 de janeiro de 2026]. European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
69. Food and Drug Administration (FDA) C for DE and. Food and Drug Administration (FDA) [institucional] [Internet]. FDA; 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Drug Approvals and Databases. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE website: The National Institute for Health and Care Excellence [Institucional] [Internet]. NICE; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Homepage of National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
71. Shandong Boan Biotechnology Co., Ltd. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of LY01015 and Opdivo® (Nivolumab Injection) Combined Respectively With Fluorouracil Plus Cisplatin in Participants With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; setembro de 2024 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT06022861. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022861>
72. Bristol-Myers Squibb. A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Combined With Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin in Subjects With Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma [Clinical trial registration] [Internet].

- clinicaltrials.gov; fevereiro de 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT03143153. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03143153>
73. BeiGene. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; julho de 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT03783442. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03783442>
74. Shanghai Junshi Bioscience Co., Ltd. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Compare Toripalimab Injection (JS001) Combined With Standard Chemotherapy Versus Placebo Combined With Standard Chemotherapy in Treatment of Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC) Without Previous Systemic Chemotherapy [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; julho de 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT03829969. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829969>
75. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; janeiro de 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT04550260. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550260>
76. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atezolizumab Plus Tiragolumab in Combination With Paclitaxel and Cisplatin Compared With Paclitaxel and Cisplatin as First-Line Treatment in Patients With Unresectable Locally Advanced, Unresectable Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; outubro de 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT04540211. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04540211>
77. Radiation Therapy Oncology Group. A Phase III Trial Evaluating the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation for Patients With Esophageal Cancer Who Are Treated Without Surgery [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2022 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT00655876. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00655876>
78. Shanghai Henlius Biotech. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Clinical Trial Comparing HLX10 (Recombinant Anti-pd-1 Humanized Monoclonal Antibody Injection) With Placebo Combined With Chemotherapy (Cisplatin + 5-fu) in the First-line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; abril de 2023 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT03958890. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03958890>
79. Qingdao Central Hospital. The Prospective Study of Sintilimab Combination With Chemotherapy Sequential Radiotherapy for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; julho de 2024 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT06138028. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06138028>
80. Innovent Biologics (Suzhou) Co. Ltd. A Multicenter, Double-Blind, Randomized Phase 3 Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Sintilimab vs. Placebo, in Combination With Chemotherapy, for First-Line Treatment of Unresectable, Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ORIENT-15) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; outubro de 2023 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT03748134. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03748134>
81. CStone Pharmaceuticals. A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of CS1001 in Combination With Fluorouracil and Cisplatin (FP) Compared to Placebo in Combination With FP as First-Line Therapy in Subjects With Unresectable Locally Advanced, Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; novembro de 2023 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT04187352. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04187352>
82. CSPC Megalith Biopharmaceutical Co.,Ltd. A Phase II/III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SYS6010 in Combination With SG001 With or Without 5-FU/Capecitabine in Subjects With First-Line

- Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; novembro de 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Relatório N.: NCT07251062. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07251062>
83. National Institute for Health Excellence (NICE). Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [Technology appraisal guidance Reference number:TA865] [Internet]. London: NICE; 2023 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta865/chapter/1-Recommendations>
84. Canada's Drug Agency (CDA) CA for D and T in H. Nivolumab [Institucional] [Internet]. Canadá: CDA; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Nivolumab Reimbursement Reviews. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/nivolumab-0>
85. 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>
86. National Institute for Health Excellence (NICE). Project information [Institucional] [Internet]. NICE; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable metastatic oesophageal squamous cell carcinoma ID1629. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10841>
87. National Institute for Health Excellence (NICE). Project information [Institucional] [Internet]. NICE; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Tislelizumab with chemotherapy for untreated advanced oesophageal squamous cell cancer [ID5113]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11025>
88. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Power BI Report [Institucional] [Internet]. Anvisa; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Medicamentos Pendentes de Conclusão da Análise de Registro pela Anvisa. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjY2ZjZlNjMtNDVhZS00YTYwLTkzNTMtYTYwYTQwODRiZjk5IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjZjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9&disablecdnExpiration=1756765692>
89. National Institute for Health Excellence (NICE). Overview [Institucional] [Internet]. NICE; 2024 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Toripalimab with chemotherapy for untreated advanced oesophageal squamous cell cancer (terminated appraisal). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1024>
90. National Institute for Health Excellence (NICE). Project information | [Institucional] [Internet]. London: NICE; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Durvalumab with chemoradiation for untreated unresectable locally advanced oesophageal squamous cell cancer [ID6490]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11624>
91. Canada's Drug Agency (CDA) CA for D and T in H. Reimbursement Reviews [Institucional] [Internet]. Canadá: CDA; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Gastric, Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer | CDA-AMC. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/gastric-esophageal-or-gastroesophageal-junction-cancer>
92. National Institute for Health Excellence (NICE). Project information [Institucional] [Internet]. London: NICE; 2026 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Tiragolumab with atezolizumab for treating advanced oesophageal squamous cell cancer after chemoradiotherapy [ID6267]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11299>
93. European Medicines Agency (EMA). Medicines [Institucional] [Internet]. EMA; 2024 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Hetronify. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hetronify>
94. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. *Med Decis Making*. fevereiro de 2020;40(2):144–55. doi:10.1177/0272989X19900179
95. Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda (MSD). Parecer Técnico-Científico Pembrolizumabe no tratamento do câncer de colo do útero (cervical) persistente, recorrente ou metastático para tumores que expressam PD-L1 (PPC) ≥ 1. Merck Sharp and Dohme Farmacêutica Ltda (MSD); 2025.
96. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação. Diretrizes metodológicas. Diretriz de avaliação econômica. 3ª edição. [Internet]. Ministério da Saúde.

Disponível

em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf

97. European Patent Office (EPO). European Patent Office [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Espacenet - Advanced search. Disponível em: https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP
98. World Intellectual Property Organization (WIPO). PATENTSCOPE [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. WIPO – Pesquisa nas coleções internacionais e nacionais de patentes. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/pt/search.jsf>
99. Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Consulta Base de Dados do INPI [institucional] [Internet]. 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Consulta Base de Dados do INPI. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>
100. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, US government. FDA [institucional] [Internet]. FDA; 2025 [citado 3 de janeiro de 2026]. Orange Book Data Files. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/orange-book-data-files>
101. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 9.279 [Internet]. Lei nº 9.279. 14 de maio de 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm
102. Presidência da República, Casa Civil, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.196 [Internet]. Lei nº 10.196. 14 de fevereiro de 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm

Relatório preliminar

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

Estratégia Demandante	Resultados (período)	Estratégia Secretaria Executiva	Resultados (período)
PUBMED			
(("Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Neoplasms" OR "Esophageal Neoplasm" OR "Neoplasm, Esophageal" OR "Esophagus Neoplasm" OR "Esophagus Neoplasms" OR "Neoplasm, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophageal" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer" OR "Cancer, Esophageal" OR "Cancers, Esophageal" OR "Esophageal Cancers" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophagus Cancer" OR "Cancer, Esophagus" OR "Cancers, Esophagus" OR "Esophagus Cancers")) AND (("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475"))	248 (09/25)	#1 "Esophageal Neoplasms"[Mesh] OR "Esophageal Neoplasm*" OR "Esophagus Neoplasm*" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer*" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophagus Cancer*" <p>#2 "pembrolizumab" [Supplementary Concept] OR pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"</p> <p>#3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	198 (27/11/25)
EMBASE			
#1 ('esophagus tumor'/exp OR 'esophageal mass (tumor)':ti,ab OR 'esophageal masses (tumor)':ti,ab OR 'esophageal neoplasms':ti,ab OR 'esophageal tumor':ti,ab OR 'esophageal tumorigenesis':ti,ab OR 'esophagus neoplasm':ti,ab OR 'esophagus tumor':ti,ab OR 'esophagus tumour':ti,ab OR 'neoplasia of the esophagus':ti,ab OR 'neoplasia of	516 (09/25)	#1 'esophagus tumor'/exp OR 'esophageal mass (tumor)' OR 'esophageal masses (tumor)' OR 'esophageal neoplasms' OR 'esophageal tumor' OR 'esophageal tumorigenesis' OR 'esophagus neoplasm' OR 'esophagus tumour' OR 'neoplasia of the esophagus' OR 'neoplasia of the oesophagus' OR 'neoplasm of the esophagus' OR 'neoplastic esophageal' OR 'neoplastic esophagus' OR 'neoplastic oesophageal' OR 'oesophageal neoplasms' OR 'oesophageal tumor' OR 'oesophageal tumour' OR 'oesophagus tumor' OR 'oesophagus	303 (27/11/25)

<p>the oesophagus':ti,ab OR 'neoplasm of the esophagus':ti,ab OR 'neoplastic esophageal':ti,ab OR 'neoplastic esophagus':ti,ab OR 'neoplastic oesophageal':ti,ab OR 'oesophageal neoplasms':ti,ab OR 'oesophageal tumor':ti,ab OR 'oesophageal tumour':ti,ab OR 'oesophagus tumor':ti,ab OR 'oesophagus tumour':ti,ab OR 'tumor of the esophagus':ti,ab OR 'tumors of the esophagus':ti,ab OR 'tumour of the oesophagus':ti,ab OR 'tumour, esophagus':ti,ab OR 'tumors of the esophagus':ti,ab OR 'tumour of the oesophagus':ti,ab) AND ('pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201':ti,ab OR 'bcd201':ti,ab OR 'keytruda':ti,ab OR 'lambrolizumab':ti,ab OR 'mk 3475':ti,ab OR 'mk3475':ti,ab OR 'pbp 2102':ti,ab OR 'pbp2102':ti,ab OR 'pembrolizumab':ti,ab OR 'sch 900475':ti,ab OR 'sch900475':ti,ab OR 'xtrudane':ti,ab)</p> <p>#2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#3 #2 AND ('article'/it OR 'review'/it)</p>		<p>tumour' OR 'tumor of the esophagus' OR 'tumor, esophagus' OR 'tumors of the esophagus' OR 'tumour of the oesophagus' OR 'tumour, esophagus' OR 'tumours of the oesophagus' OR 'esophagus tumor'</p> <p>#2 'pembrolizumab'/exp OR 'bcd 201' OR 'bcd201' OR 'keytruda' OR 'lambrolizumab' OR 'mk 3475' OR 'mk3475' OR 'pbp 2102' OR 'pbp2102' OR 'sch 900475' OR 'sch900475' OR 'xtrudane' OR 'pembrolizumab'</p> <p>#3 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (('comprehensive':ti,ab,kw OR 'mapping':ti,ab,kw OR 'methodology':ti,ab,kw OR 'scoping':ti,ab,kw OR 'systematic':ti,ab,kw) AND ('search':ti,ab,kw OR 'searched':ti,ab,kw OR 'searches':ti,ab,kw OR 'studies':ti,ab,kw) AND ('cinahl':ti,ab,kw OR 'cochrane':ti,ab,kw OR 'embase':ti,ab,kw OR 'psycinfo':ti,ab,kw OR 'pubmed':ti,ab,kw OR 'medline':ti,ab,kw OR 'scopus':ti,ab,kw OR 'web of science':ti,ab,kw OR 'bibliographic review':ti,ab,kw OR 'bibliographic reviews':ti,ab,kw OR 'literature review':ti,ab,kw OR 'literature reviews':ti,ab,kw OR 'literature search':ti,ab,kw OR 'literature searches':ti,ab,kw OR 'qualitative review':ti,ab,kw OR 'qualitative reviews':ti,ab,kw OR 'quantitative review':ti,ab,kw OR 'quantitative reviews':ti,ab,kw)) OR 'comprehensive review':ti,ab,kw OR 'comprehensive reviews':ti,ab,kw OR 'comprehensive search':ti,ab,kw OR 'comprehensive searches':ti,ab,kw OR 'critical review':ti,ab,kw OR 'critical reviews':ti,ab,kw OR (('electronic 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</p>
---	--	---

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

		<p>trial'/de OR 'equivalence trial (topic)'/de OR 'equivalence trial'/de OR 'intention to treat analysis'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'multicenter study'/de OR 'non-inferiority trial'/de OR 'phase 1 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 1 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial (topic)'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pragmatic trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'superiority trial'/de OR 'multicenter study':ti,ab,kw OR 'phase i':ti,ab,kw OR 'phase ii':ti,ab,kw OR 'phase iii':ti,ab,kw OR 'phase iv':ti,ab,kw OR 'phase 1':ti,ab,kw OR 'phase 2':ti,ab,kw OR 'phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 4':ti,ab,kw OR ((randomised OR randomized) NEAR/7 trial*) OR (controlled NEAR/3 trial*) OR (clinical NEAR/2 trial*) OR ((single:ti,ab,kw OR doubl*:ti,ab,kw OR tripl*:ti,ab,kw OR treb*:ti,ab,kw) AND (blind*:ti,ab,kw OR mask*:ti,ab,kw)) OR '4 arm':ti,ab,kw OR 'four arm':ti,ab,kw</p> <p>#4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4</p> <p>#6 'book'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'patent'/it OR 'preprint'/it OR 'tombstone'/it OR 'short survey'/it</p> <p>#7 #5 NOT #6</p>	
LILACS			
<p>("Neoplasias Esofágicas" OR "Esophageal Neoplasms" OR "Câncer Esofágico" OR "Câncer de Esôfago" OR "Câncer do Esôfago")) AND ("pembrolizumabe" OR "pembrolizumab" OR "Keytruda")</p>	0 (09/25)	<p>#1 MH:"Esophageal Neoplasms" OR "Esophageal Neoplasm*" OR "Esophagus Neoplasm*" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer*" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophagus Cancer*"</p> <p>#2 pembrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda OR lambrolizumab OR SCH-900475 OR "mk 3475" OR "mk3475" OR "sch 900475"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	0 (27/11/25)
Cochrane Library			
#1 MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	1 (09/25)	<p>#1 MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 ("Esophageal Neoplasm" OR "Esophagus Neoplasm" OR "Cancer of</p>	1 (27/11/25)

<p>#2 ("Esophageal Neoplasm" OR "Neoplasms, Esophagus" OR "Neoplasm, Esophageal" OR "Neoplasm, Esophagus" OR "Neoplasms, Esophageal" OR "Esophagus Neoplasms" OR "Esophagus Neoplasm" OR "Cancer, Esophageal" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophageal Cancers" OR "Cancers, Esophageal" OR "Cancer, Esophagus" OR "Cancers, Esophagus" OR "Cancer of Esophagus" OR "Esophageal Cancer" OR "Esophagus Cancers" OR "Esophagus Cancer") #3 #1 OR #2 #4 "pembrolizumab" OR "MK-3475" OR "lambrolizumab" OR "Keytruda" OR "SCH-900475" #5 #3 AND #4</p>		<p>Esophagus" OR "Esophageal Cancer" OR "Cancer of the Esophagus" OR "Esophagus 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</p>	
GOOGLE ACADÊMICO (100 REGISTROS EXCLUINDO PATENTES E CITAÇÕES)			
-	-	("Esophageal Neoplasm*" OR "Esophageal Cancer*") AND (pembrolizumab OR Keytruda OR lambrolizumab)	100 (27/11/25)

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

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) (94). Segundo essa abordagem, decisões de precificação e reembolso em cenários multiindicação podem gerar interdependência entre subgrupos populacionais, de modo que o resultado agregado de custo-efetividade pode diferir substancialmente daquele obtido nas avaliações individuais por indicação.

A RCEI ponderada pode ser expressa como:

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

onde:

- ΔC_i = custo incremental médio na indicação i
- ΔE_i = benefício incremental médio em QALYs na indicação i
- N_i = tamanho da população elegível na indicação i , com $i = 1, \dots, n$ representando cada uma das indicações avaliadas

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

A Tabela 14 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 14 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8

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

Fonte: Adaptado de Merck and Sharpe (95). Legenda: * = Multiplicação; ^a População acumulada de ano 1 a ano 5 para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário; CNTN - câncer de mama triplo-negativo.

Na Tabela 15 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 15 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8

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

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

A RCEI ponderada é influenciada pelo número de pacientes que são ou serão atendidos. As tabelas a seguir estimam este valor para uma adoção lenta, supondo que o *market Share* seria de 50% em cinco anos. Considerando o fator de correção, a RCEI ficaria em 159.029,01 R\$/QALY, um aumento de 7% em relação ao anterior (Tabela 16).

Tabela 16 RCEI ponderada para o fator de correção 2,8 adoção lenta

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

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

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

Tabela 17 RCEI ponderada sem o fator de correção 2,8, adoção lenta

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

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

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

Tabela 18 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção

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

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

Para uma adoção lenta, com o fator de correção, o preço deveria ser de R\$ 5.772,49, 24% menor do que o proposto pelo demandante (Tabela 19)

Tabela 19 Ajuste de preço para a RCEI ponderado com o fator de correção

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

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

Impacto Orçamentário

Para complementar a análise da RCEI ponderada, realizou-se também uma análise agregada do impacto orçamentário para as quatro indicações. Para a suposição de uma adoção rápida do pembrolizumabe, em cinco anos, o gasto estimado para todas as indicações avaliadas seria de 3,032 bilhões de reais (Tabela 20).

Tabela 20 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida

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

Fonte: elaboração própria

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

Tabela 21 Impacto orçamentário acumulado para adoção rápida

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

Fonte: elaboração própria

Limitações e incertezas do uso da RCEI ponderada

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

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

Por fim, do ponto de vista institucional, a avaliação da incorporação de tecnologias em saúde é por indicação específica, considerando evidência clínica, custo-efetividade e impacto orçamentário de forma desagregada. A utilização de métricas agregadas entre indicações não encontra respaldo nas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde e não reflete a unidade real de decisão adotada no processo de recomendação (96).

Observações finais

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

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

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

Objetivos

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

Metodologia

Todo o modelo foi construído utilizando os métodos de Sobrevida Particionada 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 15 Indicações do pembrolizumabe e suas especialidades

Indicações do Pembrolizumabe e suas especificidades	Ensaio Clínico de Referência
Câncer de Mama triplo negativo em estágio inicial	KEYNOTE - 522
CPNPC metastático - PD-L1 com PPT \geq 50% sem mutação EGFR sensibilizante ou translocação ALK	KEYNOTE- 024
Câncer de Colo de útero metastático - PD-L1 (PPC) \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 16 Recursos utilizados nos estados de transição

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

Fonte: elaboração própria.

Tabela 22 Porcentagem dos pacientes que internam nas 5 indicações.

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

Fonte: elaboração própria

Para os cuidados com o uso de quimioterapia, foi levantado os procedimentos de quimioterapia no estágio avançado para cada um dos cânceres(8) (Quadro 16). Os valores apresentados foram multiplicados pelo fator de 2,8 presente no documento Contas do SUS como adequado ao ajuste do valor do repasse federal em relação a despesa real com o procedimento e para ficar conformidade com a análise demandante. Em pacientes livres de progressão a quimioterapia foi usada juntamente com o Pembrolizumabe até a sua progressão. Após a progressão ela foi utilizada por 5 meses em média, e esse dado foi variado até no máximo 12 meses na análise de sensibilidade. No câncer de mama neoadjuvante, a dinâmica de uso de medicamentos de quimioterapia e pembrolizumabe, seguiu a proposta do demandante

Quadro 17 Valores e procedimentos das quimioterapias realizadas nas 5 indicações

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

Fonte: elaboração própria

Quadro 18. Custeio dos recursos utilizados nos estados de transição

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Quadro 19 Preço da ampola de 100mg do Pembrolizumabe extraído do BPS.

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

Fonte: elaboração própria

Curvas

Os estudos apresentados no Quadro 15 foram extraídos do website da ESMO-MCBS. Foi buscado nas publicações as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do Pembrolizumabe e dos respectivos comparadores. No caso do câncer de pulmão, o demandante propôs um ajuste na curva do comparador por conta do cross-over do ensaio clínico. A curva ajustada foi utilizada no modelo. As curvas das indicações metastáticas estão dispostas nas figuras abaixo.

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

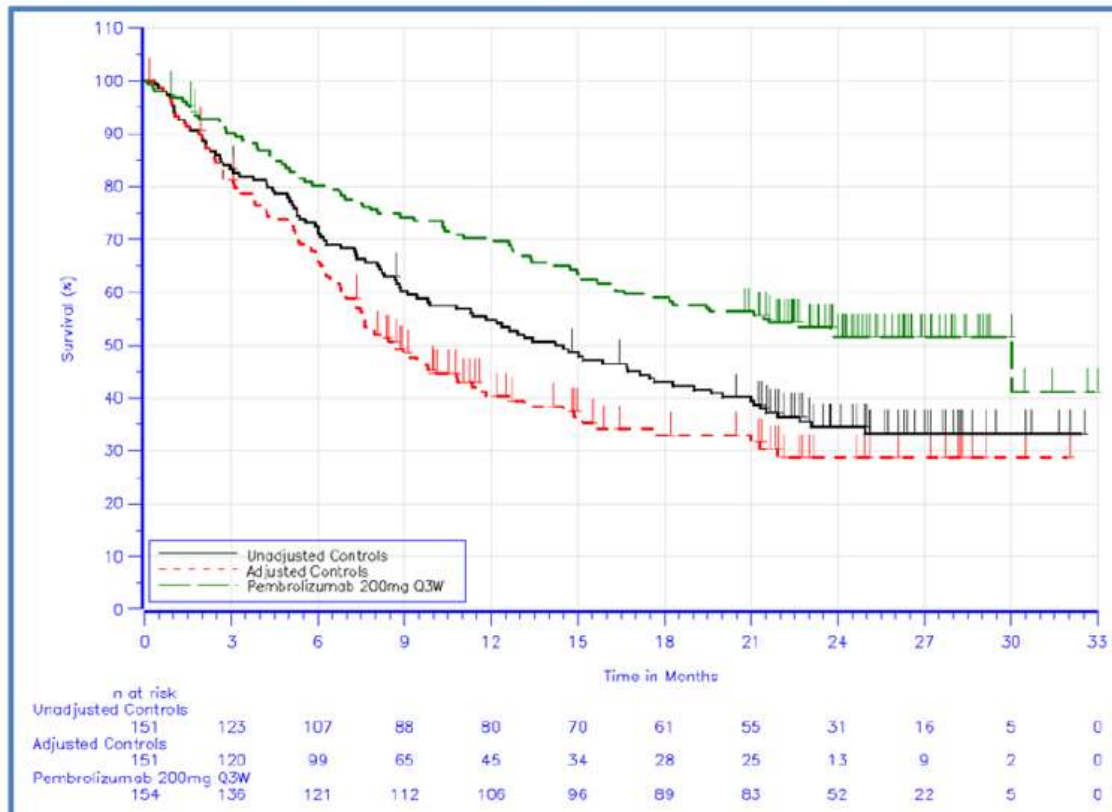


Gráfico 2 Sobrevida global dos pacientes com CPNPC

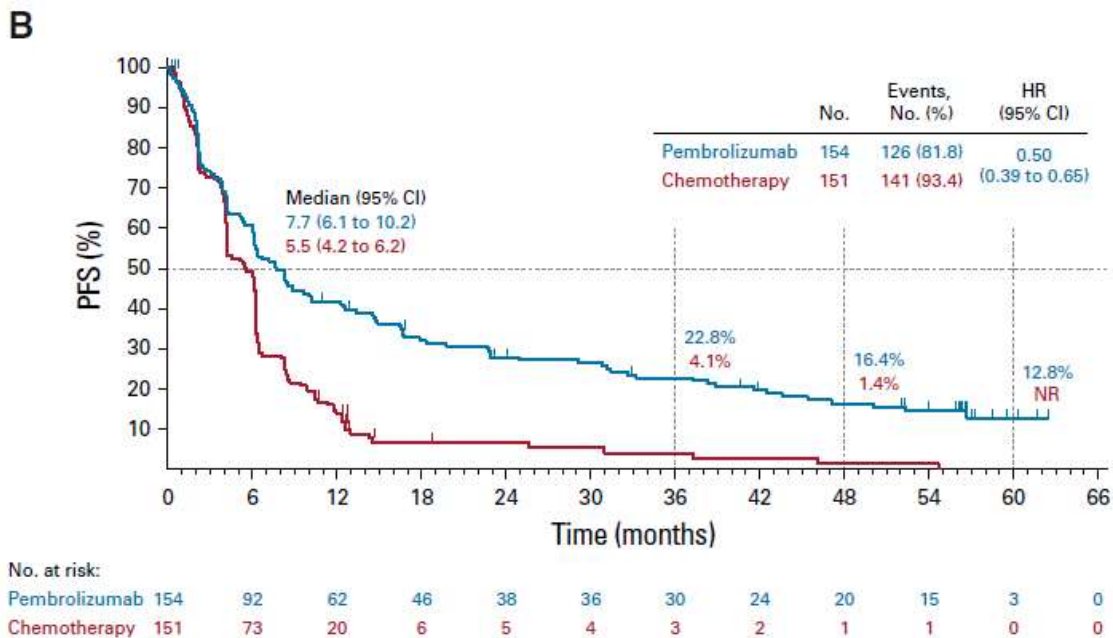


Gráfico 3. Sobrevida livre de progressão dos pacientes com CPNPC.

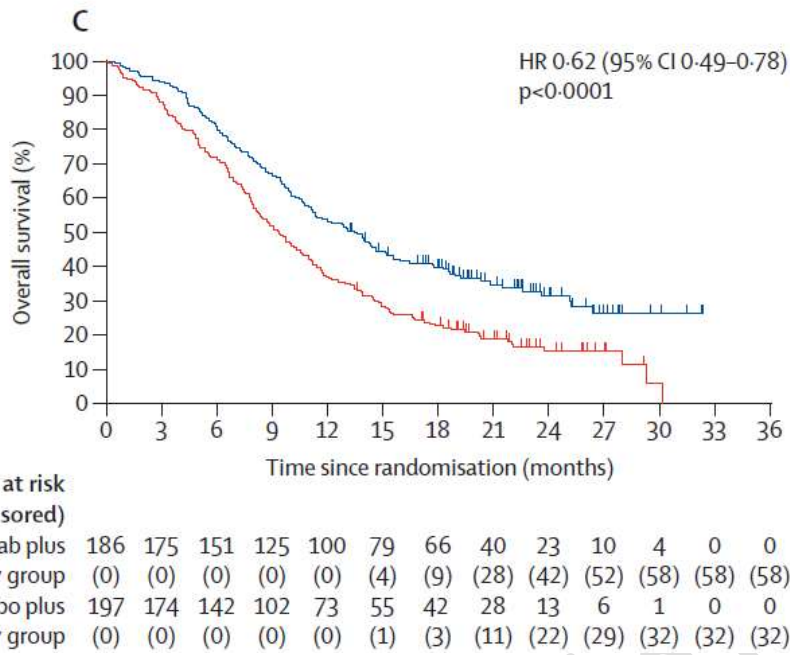


Gráfico 4 Sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago.

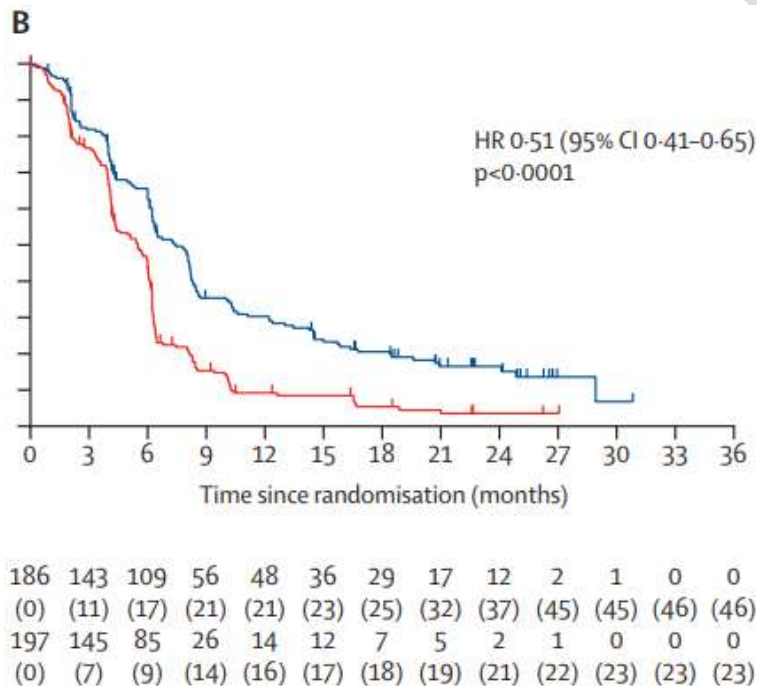
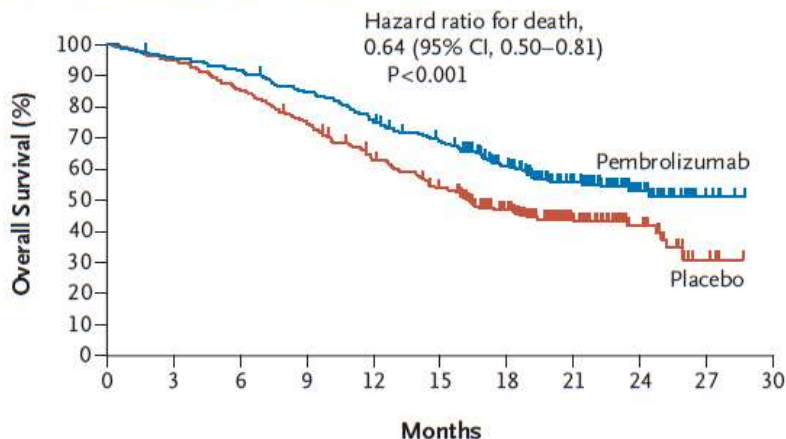


Gráfico 5 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de esôfago.

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

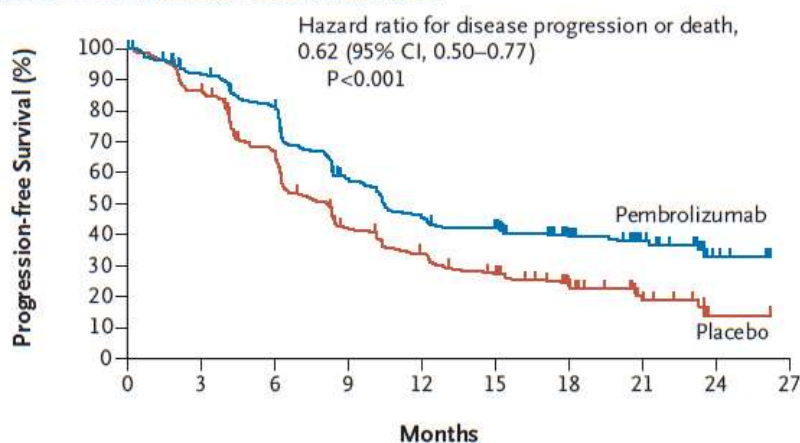


No. at Risk

Pembrolizumab	273	260	250	229	204	181	132	82	34	6	0
Placebo	275	261	235	206	168	140	100	55	25	4	0

Gráfico 6 Sobrevida global dos pacientes com câncer de colo de útero.

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



No. at Risk

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

Gráfico 7 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com câncer de colo de útero.

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

Quadro 20 Parâmetros das distribuições das curvas de efetividades.

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

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

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

No modelo foi considerado uma idade inicial para os pacientes de cada indicação, que foi baseada na idade média dos pacientes em cada um dos ensaios clínicos utilizados. Além disso, foi também considerado o horizonte temporal de

acompanhamento de cada ensaio clínico para no modelo simular a curva extrapolada ao invés do Kaplan Meier do estudo, a partir do fim desse horizonte para cada uma das indicações. As tabelas a seguir mostram esses números.

Tabela 23. 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 24 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:

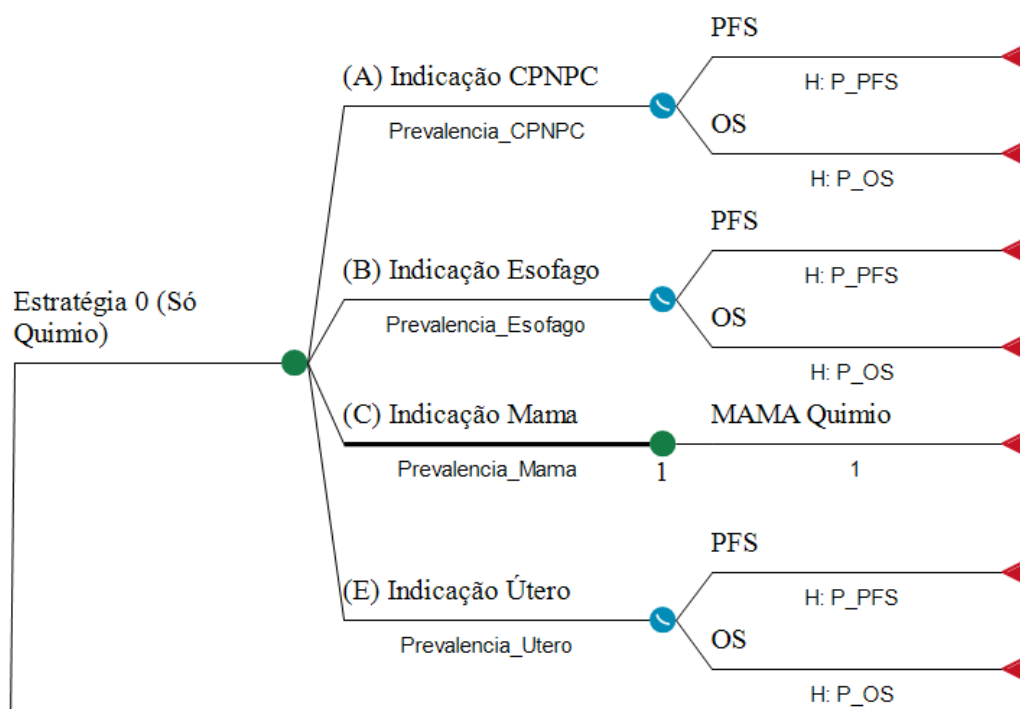


Figura 8 Esquema da árvore de uma alternativa da árvore de decisão.

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

Quadro 21 Alternativas comparadas no modelo

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Prevalências

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

Quadro 22 Prevalências utilizadas nas análises do demandante e inseridas no presente estudo.

CPNPC	Mama	Esôfago	Cólo de útero
928	2636	306	925

Fonte: elaboração própria

Efetividade

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

Análises de Sensibilidade

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

Quadro 23. Variáveis da análise de sensibilidade determinística.

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

Fonte: elaboração própria

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

Resultados Determinísticos

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

Tabela 25 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.

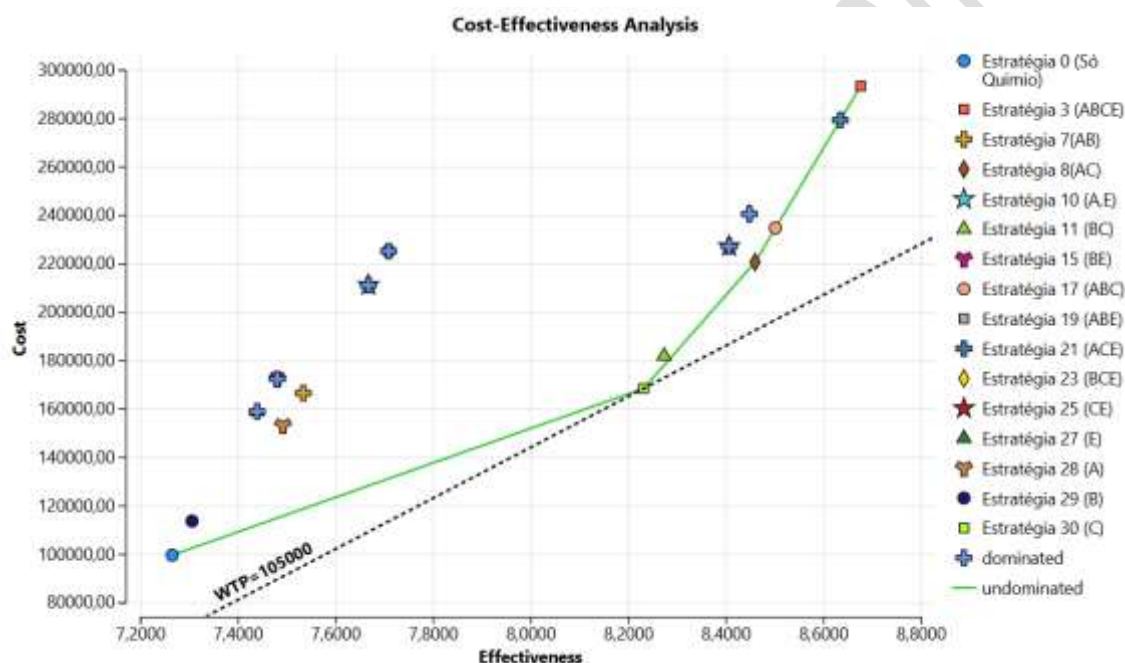


Gráfico 8 Custo-efetividade com todas as alternativas comparadas.

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.

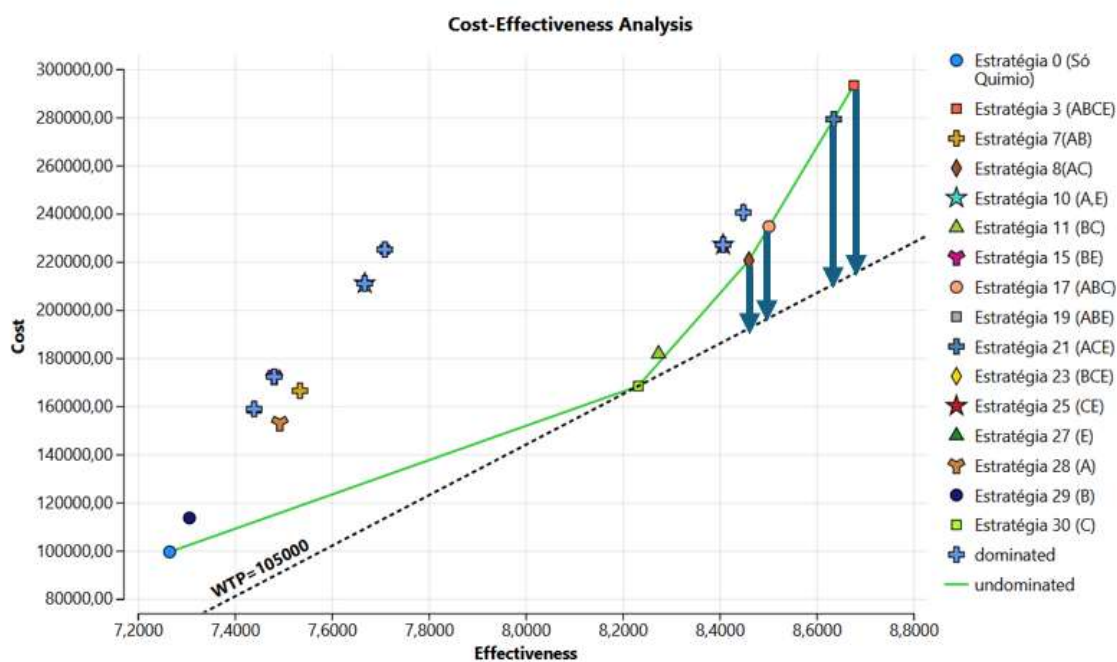


Gráfico 9 Custo-efetividade variação na fronteira de eficiência.

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 26 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.

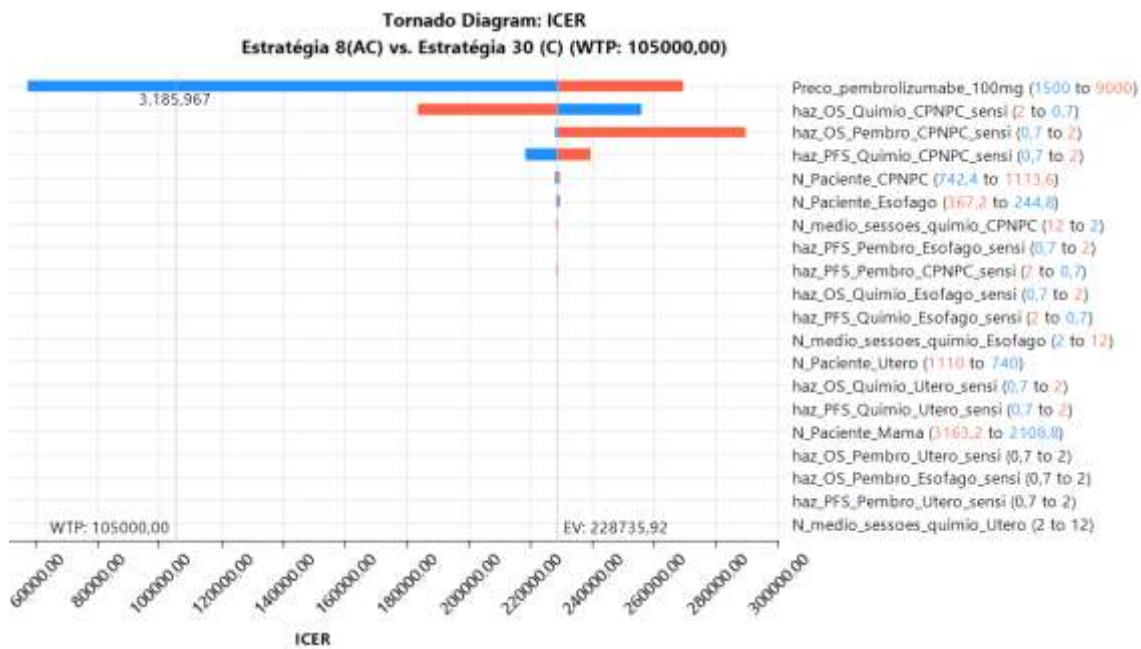


Gráfico 10 Gráfico de Tornado entre a Estratégia Só Mama e Mama + Pulmão.

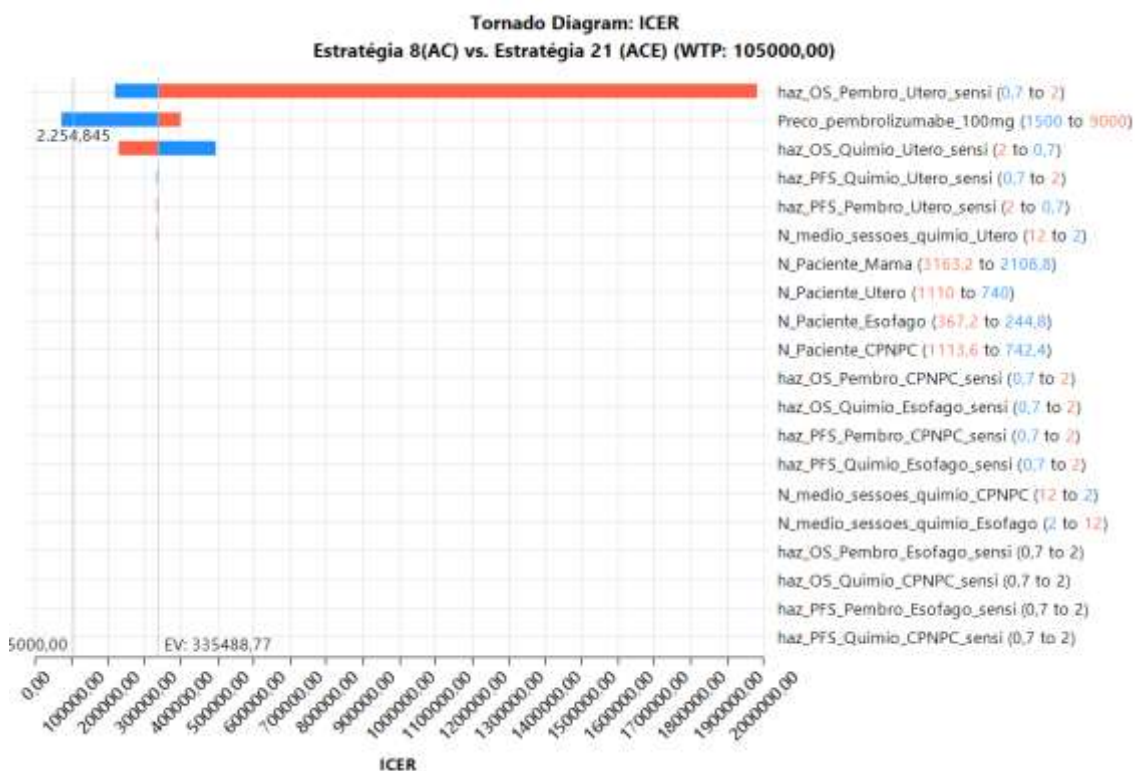


Gráfico 11 Gráfico de Tornado entre a Estratégia AC e Estratégia ACE.

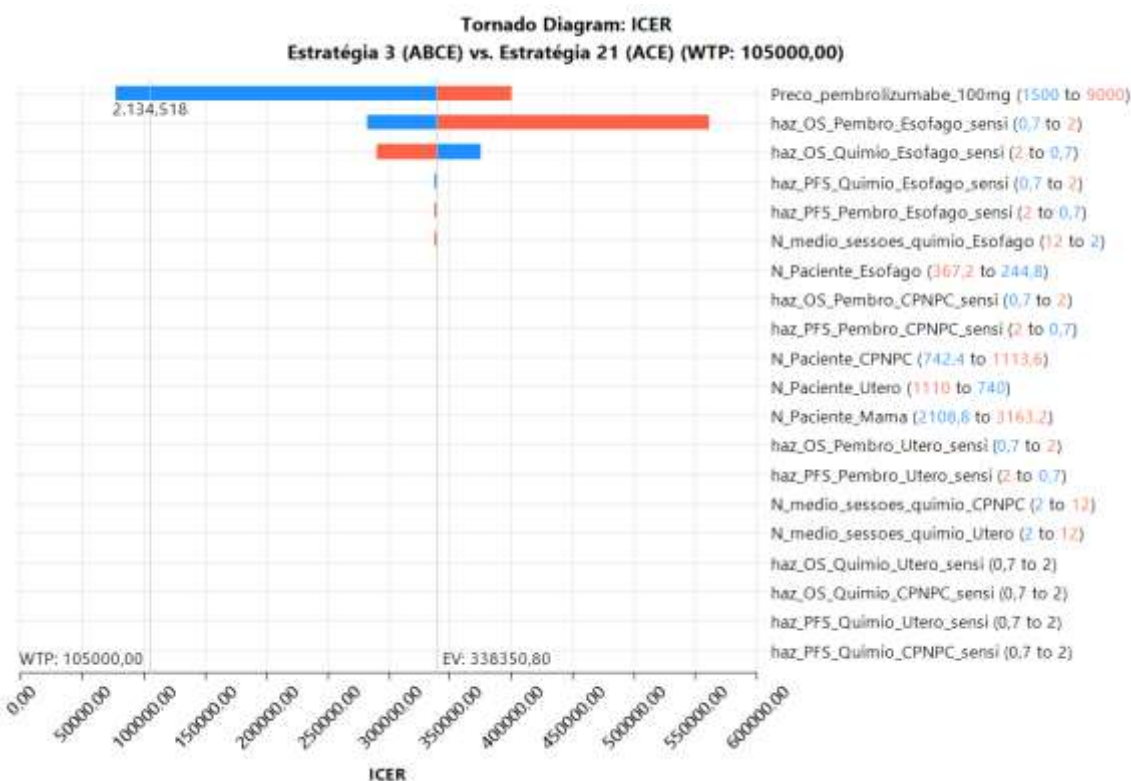


Gráfico 12 Gráfico de Tornado entre a Estratégia ACBE e Estratégia ACE.

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.

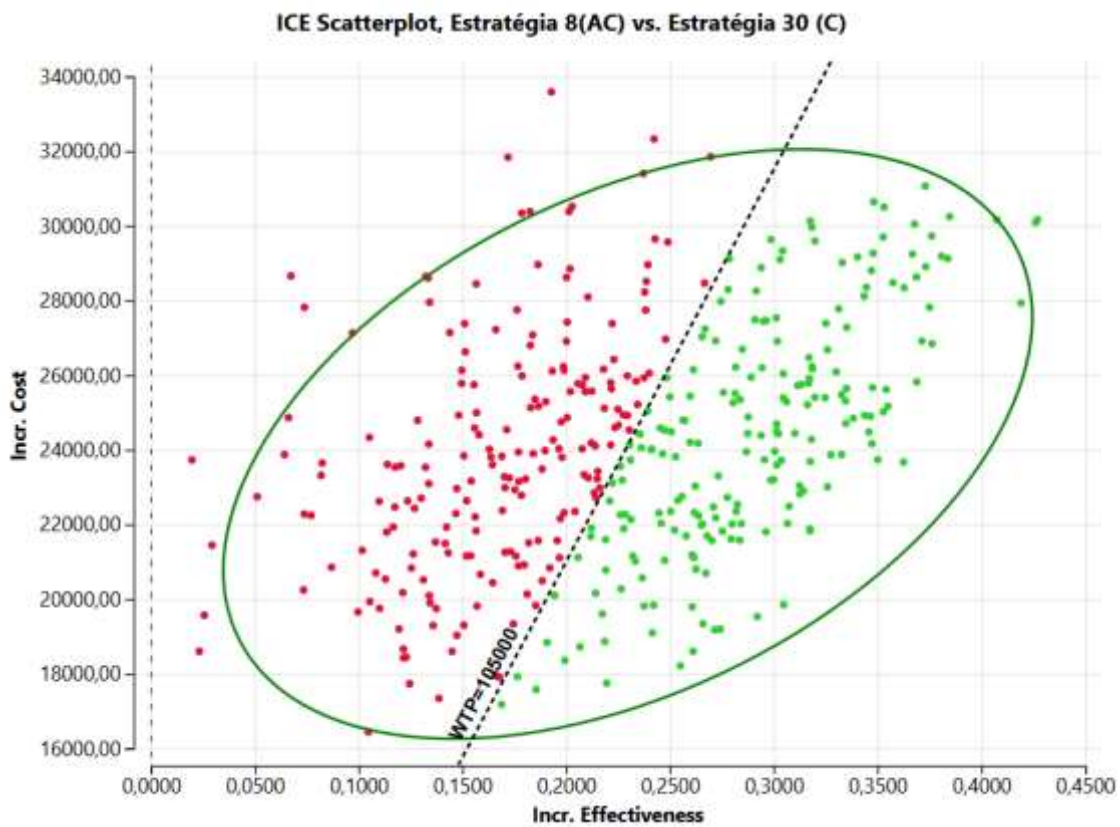


Gráfico 13 Gráfico de dispersão da análise probalística entre a estratégia Só Quimioterapia vs. estratégia D.

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

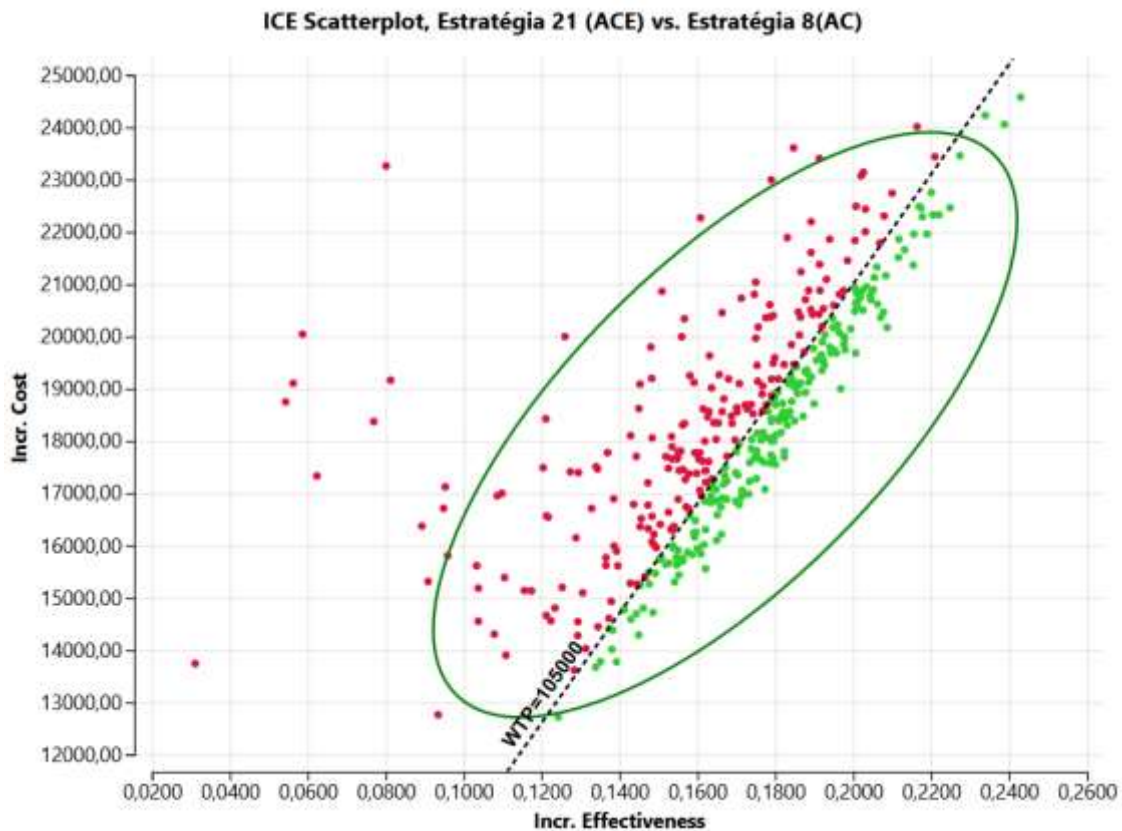


Gráfico 14 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CD vs. estratégia D.

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.

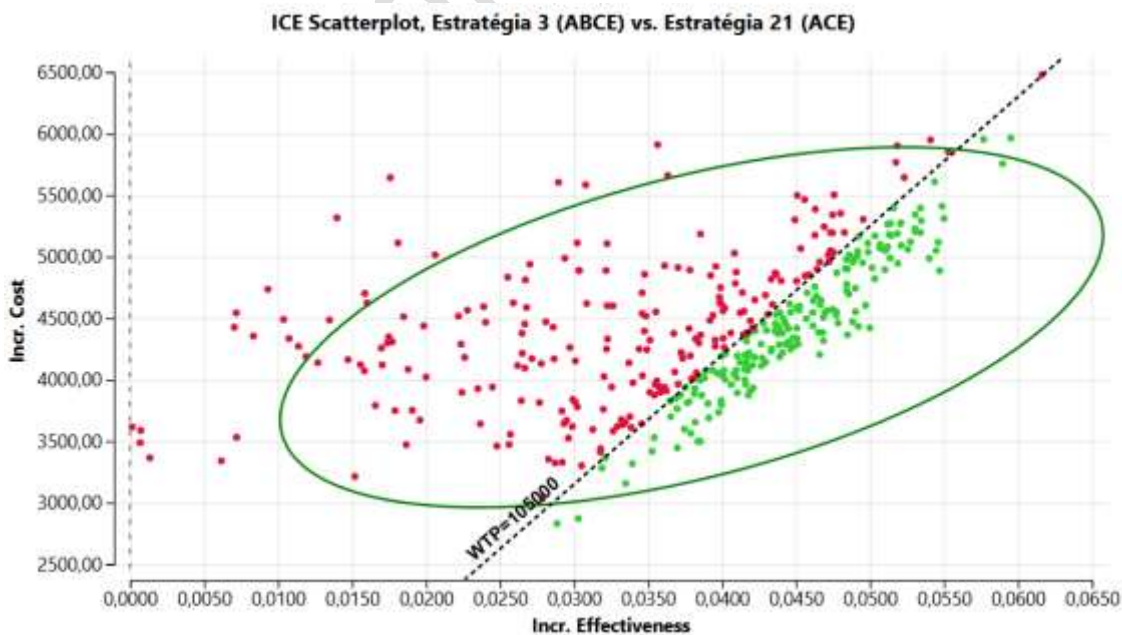


Gráfico 15 Gráfico de dispersão da análise probabilística entre a estratégia CDE vs. estratégia CD.

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

Relatório preliminar

Referências

1. ESMO. ESMO_MCBS Scorecards. 2025. p. 1–5 ESMO magnitude of Clinical Scale.
2. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. In: *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 1657–69.
3. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):217–26.
4. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Nov 11;385(20):1856–67.
6. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep 1;20(9):1239–51.
7. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [Internet]. Vol. 398, *www.thelancet.com*. 2021. Available from: www.thelancet.com
8. BRASIL. Ministério da Saúde, DF. 2021. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
9. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2018 [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
10. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Dec 1;12(1):9.
11. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021 Dec 1;21(1):111.
12. Jackson C. flexsurv : A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. 2016;70(8).
13. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade. 2018. Tabua de mortalidade. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
14. Fu H, Fu Z, Mao M, Si L, Bai J, Wang Q, et al. Prevalence and prognostic role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Sep;189:104084.
15. Monsrud AL, Avadhani V, Mosunjac MB, Flowers L, Krishnamurti U. Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression in Cervical Squamous Cell Carcinoma: Does it Correlate With Outcomes? *International Journal of Gynecological Pathology*. 2023 Nov;42(6):535–43.
16. Mills AM, Bennett JA, Banet N, Watkins JC, Kundu D, Pinto A. Interobserver Agreement on the Interpretation of Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) Among Gynecologic Pathologists. *American Journal of Surgical Pathology*. 2023 Aug;47(8):889–96.
17. CHU J, YEO MK, LEE SH, LEE MY, CHAE SW, KIM HS, et al. Clinicopathological and Prognostic Significance of Programmed Death Ligand-1 SP142 Expression in 132 Patients With Triple-negative Breast Cancer. *In Vivo (Brooklyn)*. 2022 Oct 29;36(6):2890–8.
18. Kahn AM, Golestani R, Harigopal M, Pusztai 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

Relatório preliminar

Anexo 4 – Patentes Vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (66), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO) (97), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)(98), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) (99) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA) (100), 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.

Quadro 24. Patentes vigentes para a tecnologia pembrolizumabe depositadas no INPI

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0610235 “sub judice”	Anticorpos monoclonais geneticamente modificados e diferentes daqueles encontrados na natureza, ou porção de ligação ao antígeno dos mesmos, usos terapêuticos dos mesmos, composições, imunoconjugado, molécula biespecífica compreendendo os mesmos, molécula de ácido nucléico e vetor de expressão	Ono Pharmaceutical CO., LTD. (JP) / E. R. Squibb & Sons, L.L.C. (US)	02/05/2026	Combinação de medicamentos ^(c) , Novo uso ^(d) ; Produto (Macromolécula) ^(f)
PI0812913	Anticorpos monoclonais ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo, método para produzir os referidos anticorpos ou fragmentos de anticorpos, composição que os compreende e uso dos mesmos	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028	Formulação ^(g) ; Produto (Macromolécula) ^(f)
BR122017025062	Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	13/06/2028	Formulação ^(g) ; Produto (Macromolécula) ^(f)

BR112018013653	Anticorpos anti-PD-1, processo para produção do mesmo e uso dos anticorpos	Innovent Biologics (SUZHOU) CO., LTD. (CN)	13/06/2028	Produto (Macromolécula) ^(f)
BR112015014833	Anticorpo isolado ou fragmento de ligação, ácido nucleico, método in vitro, kit e composição de anticorpo	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	18/12/2033	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Produto (Macromolécula) ^(f)
BR112016013969	Usos de um anticorpo anti-PD-L1, composições e kits	Genentech, INC. (US)	17/12/2034	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112017001974	Combinação, uso da mesma e kit para o tratamento de tumores	Board Of Regents, The University of Texas System (US) / Solvatum Intellectual Properties Company (US)	31/07/2035	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112017003194	Anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno do mesmo que se liga especificamente a LAG3 humano, composição, e, uso do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo e da composição	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	31/07/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(f)
BR112017002729	Terapia de combinação kit para tratar um tumor sólido em um indivíduo, anticorpo ou porção de ligação a antígeno do mesmo, uso e composição farmacêutica	Alligator Bioscience AB (SE)	17/08/2035	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112017003108	Anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno do mesmo, polipeptídeo isolado, ácido nucleico isolado, vetor de expressão, célula hospedeira, composição, métodos para produção de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, para tratamento de câncer e de uma infecção ou doença infecciosa, para detecção da presença de um peptídeo de tigit ou um fragmento do mesmo e para aumentar a atividade de uma célula imune e a atividade antitumoral de um anticorpo anti-TIGIT, vacina, e, uso de um anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno	Merck Sharp & Dohme LLC (US)	17/08/2035	Diagnóstico, Análise e Ensaio ^(b) ; Combinação de medicamentos ^(c) ; Produto (Macromolécula) ^(f)
BR112017001974	Combinação, uso da mesma e kit para o tratamento de tumores	3M Innovative Properties Company (US) / Board Of Regents, The University Of Texas System (US)	15/10/2035	Combinação de medicamentos ^(c)
BR112017014742	Preparações combinadas para o tratamento de câncer ou infecção	Immutep S.A.S. (FR)	08/01/2036	Combinação de medicamentos ^(c)

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

BR112022021284	Composição farmacêutica, seu uso para tratar ou prevenir um câncer induzido pelo vírus do papiloma humano, e combinação	MSD International GMBH (CH) / Genexine, INC. (KR)	26/04/2041	Combinação de medicamentos ^(c) ; Formulação ^(g)
----------------	---	---	------------	---

Fonte: Cortellis Inteligente e INPI (66,99). Terapia biotecnológica^(a) - Divulgações de abordagens terapêuticas fora da terapia medicamentosa convencional (por exemplo, métodos para vacinação de DNA, vírus para entrega de genes, terapia celular) e com uma aplicação terapêutica direta. Diagnóstico, Análise e Ensaio^(b) - Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). Combinação de medicamentos^(c) - Uso de uma Combinação de medicamentos para tratamento. Novo uso^(d) - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). Processo^(e) - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Produto (Macromolécula)^(f) - Produtos de moléculas grandes (uma proteína, um polissacarídeo ou um polinucleotídeo). Inclui patentes que divulgam extratos naturais sem revelar quaisquer novos compostos químicos. Formulação^(g) - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento.

Vale lembrar que, a partir do ato de concessão, configura-se o direito de exclusividade, cuja vigência é contada a partir da data do depósito do pedido, conforme o art. 40 da Lei nº 9.279/1996 (101). 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 (101).

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 (102).

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)(101).



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136