

## Pembrolizumabe para tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco

São Paulo - SP  
2025

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características das participantes incluídas no estudo, segundo variáveis avaliadas. ....	25
<b>Tabela 2.</b> Resultados da meta-análise em rede para sobrevida global. ....	31
<b>Tabela 3.</b> Resultados da meta-análise em rede para sobrevivência livre de eventos. ....	34
<b>Tabela 4.</b> Resposta patológica completa, de acordo com o estágio patológico. * .....	35
<b>Tabela 5.</b> Resultados da meta-análise de rede para resposta patológica completa. ....	37
<b>Tabela 6.</b> Diferença média dos mínimos quadrados entre os dois grupos (pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. placebo associado à quimioterapia). .	39
<b>Tabela 7.</b> Eventos adversos nas fases neoadjuvante e adjuvante combinadas (população conforme tratada).....	41
<b>Tabela 8.</b> Características da coorte modelo.....	49
<b>Tabela 9.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Modelos paramétricos padrão - AIC e BIC.....	57
<b>Tabela 10.</b> Quimioterapia – Modelos paramétricos padrão – AIC e BIC.....	58
<b>Tabela 11.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Modelos paramétricos por partes após semana 209 - AIC e BIC.....	63
<b>Tabela 12.</b> Quimioterapia - Modelos paramétricos por partes após a semana 209 - AIC e BIC.....	63
<b>Tabela 13.</b> Sobrevida livre de eventos modelada (%) vs. sobrevida livre de eventos observada (%) para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia. ....	66
<b>Tabela 14.</b> Sobrevida livre de eventos modelada (%) vs. sobrevida livre de eventos observada (%) para o braço quimioterapia.....	67
<b>Tabela 15.</b> Probabilidade do primeiro evento da sobrevida livre de eventos.....	69
<b>Tabela 16.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito. ....	71
<b>Tabela 17.</b> Quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito.....	71
<b>Tabela 18.</b> Taxa exponencial de RL para MD ou óbito. ....	72
<b>Tabela 19.</b> Proporção de pacientes que receberam tratamentos de primeira linha. ....	73
<b>Tabela 20.</b> KEYNOTE-522 – Probabilidades de transições de MD até a morte. ....	73
<b>Tabela 21.</b> Validação da SG modelada vs. SG observada para pembrolizumabe associado à quimioterapia.....	75
<b>Tabela 22.</b> Validação da SG modelada vs. SG observada para o braço de quimioterapia. ....	75
<b>Tabela 23.</b> EAs de grau <sup>3</sup> 3 por todas as causas e com incidência ≥ 5%. ....	76
<b>Tabela 24.</b> Valores de utilidade utilizadas no cenário caso-base. ....	78
<b>Tabela 25.</b> Custo unitário de aquisição dos medicamentos.....	80
<b>Tabela 26.</b> Custo da quimioterapia. ....	81
<b>Tabela 27.</b> Cronograma de dosagem, intensidade relativa da dose e alocação do tratamento.....	81
<b>Tabela 28.</b> Cronograma de dosagem, intensidade relativa da dose e alocação de tratamento na fase de tratamento adjuvante. ....	83
<b>Tabela 29.</b> Custos totais do tratamento metastático.....	86
<b>Tabela 30.</b> Custos totais de tratamento em contexto de metástase à distância por braço neoadjuvante. ....	86
<b>Tabela 31.</b> Custos da cirurgia. ....	87

<b>Tabela 32.</b> Custos de radioterapia e proporção de pacientes.....	87
<b>Tabela 33.</b> Custos recorrentes de manejo da doença.....	88
<b>Tabela 34.</b> Custos de cuidados terminais.....	88
<b>Tabela 35.</b> Custo por evento adverso .....	89
<b>Tabela 36.</b> Custos totais de evento adverso por tratamento.....	89
<b>Tabela 37.</b> Custos e eficácia desagregados para a análise do caso base para pembrolizumabe associado à quimioterapia versus quimioterapia isolada. ....	92
<b>Tabela 38.</b> Resultados da análise de cenário para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia .....	94
<b>Tabela 39.</b> Resultados da análise de sensibilidade probabilística para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada no tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco.....	96
<b>Tabela 40.</b> Dados epidemiológicos para o câncer de mama coletados no banco de dados do Hospital da Mulher .....	103
<b>Tabela 41.</b> Número de pacientes estimadas com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS anualmente.....	104
<b>Tabela 42.</b> Participações de mercado: proporção de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco nos cenários de referência e projetado.....	105
<b>Tabela 43.</b> Total de pacientes tratadas com cada regime nos cenários referência e projetado. ....	106
<b>Tabela 44.</b> Impacto orçamentário (Por Ano – Caso Base).....	107
<b>Tabela 45.</b> Impacto orçamentário (Cumulativo). ....	107
<b>Tabela 46.</b> Resultados da análise de sensibilidade determinística para análise de impacto orçamentário. ....	108
<b>Tabela 47.</b> Resultado de Custo efetividade incremental ponderada .....	139
<b><u>Tabela 48. Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.....</u></b>	<b>139</b>
<b><u>Tabela 49. Qualidade metodológica da revisão sistemática com meta-análise em rede usando AMSTAR-2. ....</u></b>	<b>139</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe, segundo informações da bula .....	20
<b>Quadro 2.</b> Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]) .....	23
<b>Quadro 3.</b> Características dos ensaios multicêntricos incluídos na meta-análise de rede. ....	27
<b>Quadro 4.</b> Análises interinas pré-planejadas do ECR Keynote-522.....	29
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) de pembrolizumabe associado à quimioterapia comparado a placebo associado à quimioterapia para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de câncer de mama inicial triplo negativo de alto risco.....	44
<b>Quadro 6.</b> Recomendações de outras agências de ATS .....	48
<b>Quadro 7.</b> Características da avaliação econômica.....	48
<b>Quadro 8.</b> Resumo das transições dos estados de saúde consideradas no modelo econômico. ....	53
<b>Quadro 9.</b> Resumo das funções paramétricas da SLE consideradas no modelo econômico.. ....	64
<b>Quadro 10.</b> Resumo dos valores de utilidades.....	77
<b>Quadro 11.</b> Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística.....	91

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estimativas de Kaplan–Meier de sobrevida global de acordo com o grupo de tratamento (população com intenção de tratar - ITT). .....	30
<b>Figura 2.</b> Rede de evidências para sobrevida global. ....	31
<b>Figura 3.</b> Estimativas Kaplan–Meier de sobrevida livre de eventos, de acordo com o grupo de estudo na população com intenção de tratar. ....	33
<b>Figura 4.</b> Rede de evidências para sobrevida livre de eventos.....	34
<b>Figura 5.</b> Rede de evidências para resposta patológica completa. ....	37
<b>Figura 6.</b> Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão à distância ou recorrência distante de acordo com o grupo de tratamento na população com intenção de tratar. ....	39
<b>Figura 7.</b> Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade. ....	52
<b>Figura 8.</b> Gráfico residual de Schoenfeld para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522. ....	56
<b>Figura 9.</b> Gráfico de risco cumulativo logarítmico para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522.....	56
<b>Figura 10.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia - ajuste de curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos.....	58
<b>Figura 11.</b> Quimioterapia - ajuste de curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos. ....	59
<b>Figura 12.</b> Gráfico de risco de sobrevida livre de eventos para ambos os braços do estudo KEYNOTE-522. ....	61
<b>Figura 13.</b> Gráfico de risco acumulado para as curvas de de sobrevida livre de eventos para ambos os braços do estudo KEYNOTE-522. ....	63
<b>Figura 14.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia - ajustes de curva paramétrica por partes após a semana 52.....	63
<b>Figura 14.</b> Quimioterapia - ajustes de curva paramétrica por partes após a semana 52.	64
<b>Figura 16.</b> Resumo das funções paramétricas da SLE consideradas no modelo econômico. ....	65
<b>Figura 17.</b> Sobrevida livre de eventos modelada vs. sobrevida livre de eventos observada para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia. ....	67
<b>Figura 18.</b> Sobrevida livre de eventos modelada vs. sobrevida livre de eventos observada para o braço quimioterapia. ....	67
<b>Figura 19.</b> Validação externa das curvas de sobrevida livre de eventos. ....	68
<b>Figura 20.</b> Pembrolizumabe associado à quimioterapia – Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito. ....	70
<b>Figura 21.</b> Quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito. ....	71
<b>Figura 22.</b> Validação da sobrevida global modelada vs. sobrevida global observada para pembrolizumabe associado à quimioterapia. ....	74
<b>Figura 23.</b> Validação da sobrevida global modelada vs. sobrevida global observada para o braço quimioterapia.....	75
<b>Figura 24.</b> Validação externa do modelo de sobrevida global. ....	76
<b>Figura 25.</b> Tempo de tratamento neoadjuvante. ....	82
<b>Figura 26.</b> Tempo até o fim da cirurgia. ....	84

<b>Figura 27.</b> Tempo até o fim do tratamento.....	84
<b>Figura 28.</b> Curva de tempo de tratamento adjuvante.....	85
<b>Figura 29.</b> Diagrama de tornado: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia.....	94
<b>Figura 30.</b> Plano incremental de custo-efetividade: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia. ....	96
<b>Figura 31.</b> Curva de aceitabilidade de custo-efetividade: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia. ....	97
<b>Figura 32.</b> Visão geral esquemática do modelo de impacto orçamentário para CMTN em estágio inicial de alto risco. ....	101
<b>Figura 33.</b> Fluxo para estimativa da população elegível para o tratamento de CMTN em estágio inicial de alto risco. ....	103
<b>Figura 34.</b> Resultados anuais de custos e impacto orçamentário (por ano). ....	108
<b>Figura 35.</b> Diagrama tornado para análise de impacto orçamentário. ....	108
<b>Figura 36.</b> Fórmula baseada no artigo de O’Donnel, 2020 aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS. ....	139
<b>Figura 37.</b> Risco de viés por estudo e desfecho. ....	139

## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>10</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	13
3.2 Diagnóstico da doença .....	15
3.3 Tratamento.....	18
<b>4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
4.1 Características gerais.....	19
4.2 Preço proposto.....	22
<b>5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>22</b>
5.1 Características dos estudos e participantes incluídos .....	24
5.2 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	28
5.2.1. Sobrevida global – desfecho primário .....	29
5.2.2. Sobrevida livre de eventos (SLE) – desfecho primário .....	32
5.2.3. Reposta patológica completa (RpC) – desfecho primário .....	35
5.2.4 Recorrência à distância – desfecho secundário .....	38
5.2.5 Qualidade de vida – desfecho secundário.....	39
5.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	40
5.3.1 Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento – desfecho primário.....	40
KEYNOTE-522 .....	40
5.3.2 Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento grau 3 ou superior – desfecho secundário .....	41
KEYNOTE-522 .....	41
5.3.3 Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento – desfecho secundário.....	41
KEYNOTE-522 .....	41
5.4 Qualidade geral das evidências .....	42
5.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	45
<b>6. RECOMENDAÇÃO CLÍNICAS DAS DIRETRIZES NACIONAIS E RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS.....</b>	<b>46</b>
6.1 Diretrizes Clínicas nacionais – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) ..	46
6.2 Recomendações de agências de ATS internacionais .....	46
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....</b>	<b>48</b>

7.1 Avaliação econômica .....	48
7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica .....	48
7.1.2 Métodos .....	49
7.1.3 Resultados .....	92
7.1.4 Discussão .....	97
7.1.5 Conclusão .....	99
7.2 Impacto orçamentário .....	100
7.2.1 Método .....	100
7.2.2 Resultados .....	106
7.2.3 Discussão .....	109
7.2.4 Conclusão .....	110
<b>8. ACEITABILIDADE .....</b>	<b>110</b>
<b>9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE .....</b>	<b>111</b>
<b>10. METODOLOGIAS DE APOIO À TOMADA DE DECISÃO .....</b>	<b>112</b>
<b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>118</b>
<b>12 . REFERÊNCIAS .....</b>	<b>120</b>
APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas .....	127
APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros .....	134
APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos .....	135
APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos .....	136
APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos .....	139
APÊNDICE 6 – Estimativas paramétricas, AIC e BIC associadas a todos os modelos paramétricos .....	141
APÊNDICE 7 – Custos da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário .....	145

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à solicitação de incorporação de pembrolizumabe para tratamento de câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial no Sistema Único de Saúde (SUS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Merck Sharp & Dohme (MSD) com o objetivo de avaliar a segurança, a eficácia, a segurança, a relação de custo-efetividade e o impacto orçamentário referentes à incorporação do pembrolizumabe para a indicação supramencionada no SUS.

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia avaliada:** Pembrolizumabe em combinação com o tratamento padrão

**Indicação:** Câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco.

**Proponente:** Merck Sharp & Dohme

**Introdução:** No Brasil o câncer de mama é o mais incidente em todas as regiões, sem considerar os tumores de pele não melanoma. O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é o subtipo menos frequente, que representa 10% a 20% de todos os casos. No CMTN, as células tumorais não possuem receptores para os hormônios estrogênio e progesterona e não apresentam superexpressão da proteína HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*), não respondendo a terapias hormonais ou a terapias direcionadas aos receptores HER2. O câncer de mama é frequentemente diagnosticado em estágios iniciais, quando a doença não se espalhou para outras partes do corpo. No entanto, mesmo no cenário inicial, algumas pacientes apresentam maior risco de recorrência. O risco de recorrência está associado a um tamanho tumoral maior do que 2 cm, linfonodos acometidos pela doença e subtipos de evolução mais agressiva, como o CMTN. O tratamento do câncer de mama em estágio inicial pode envolver cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica, sendo que atualmente no SUS, para as mulheres com CMTN, o tratamento sistêmico é limitado à quimioterapia convencional. Considerando o exposto, pleiteia-se a incorporação de pembrolizumabe para tratamento do CMTN em estágio inicial (II e III) de alto risco, primeira e única terapia a mostrar ganhos clínicos para este grupo de pacientes em comparação com a quimioterapia convencional. Assim, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, eficácia bem como as evidências econômicas sobre pembrolizumabe como terapia neoadjuvante (em associação com quimioterapia) e terapia adjuvante (em monoterapia) para tratamento de câncer de mama inicial triplo negativo de alto risco.

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

**Evidências clínicas:** Foram inicialmente localizados 966 registros nas bases de dados (Medline e EMBASE). Após as etapas de triagem (leitura de título e resumo) e leitura na íntegra (23), foram incluídas 5 publicações: três artigos descrevendo o estudo KEYNOTE-522, um resumo de congresso sobre o KEYNOTE-522 e uma revisão sistemática com meta-análise em rede. A revisão sistemática de Cortes et al. (2023) comparou o regime contendo pembrolizumabe com regimes de quimioterapia neoadjuvante avaliados em ensaios clínicos randomizados. Nesta meta-análise, o regime de quimioterapia avaliado como grupo comparador do KEYNOTE-522 não se mostrou inferior a nenhuma das outras quimioterapias avaliadas. Desta forma, o resultado do grupo comparador do KEYNOTE-522 é pode ser extrapolado para outras quimioterapias, considerando a heterogeneidade na definição do melhor esquema quimioterápico. Em vista disso, os desfechos serão apresentados para o ensaio clínico no qual houve comparação direta entre pembrolizumabe e quimioterapia convencional, o KEYNOTE-522. Os desfechos foram divididos em primários e secundários, sendo que a avaliação da certeza da evidência pelo sistema GRADE foi realizada para os desfechos primários.

### *Desfechos primários*

1. Sobrevida global (SG): O risco de morte foi reduzido em 34% no grupo de pacientes que recebeu pembrolizumabe combinado à quimioterapia neoadjuvante, seguido de pembrolizumabe para tratamento adjuvante em monoterapia. (HR: 0,66; IC95% 0,50-0,87; p=0,00150; mediana de seguimento de 75,1 meses). A SG estimada em 60 meses

foi de 86,6% (IC95% 84,0-88,8) no grupo pembrolizumabe e 81,7% (IC95%: 77,5-85,2) no grupo controle (desfecho maduro). A certeza da evidência foi classificada como alta pelo sistema GRADE.

2. Sobrevida livre de eventos (SLE): Houve redução de 37% no risco de ocorrência de eventos da doença (recorrência à distância, recorrência local, progressão da doença antes da cirurgia, novo tumor primário ou morte) para pacientes que receberam pembrolizumabe, quando comparadas as que receberam somente quimioterapia (HR 0,63; IC95% 0,48-0,82;  $p < 0,001$ ; tempo mediano de seguimento: 39,1 meses). A SLE estimada em 36 meses foi de 84,5% (IC95% 81,7-86,9) no grupo que recebeu pembrolizumabe e 76,8% (IC95% 72,2-80,7) no grupo comparador. No seguimento prolongado com mediana de 75 meses o estudo confirmou estes achados e demonstrou taxa de SLE em 60 meses (5 anos) de 81,2% no grupo com pembrolizumabe, comparado a 72,2% no grupo que recebeu apenas quimioterapia (HR 0,65; IC95% 0,51-0,83). A certeza da evidência foi classificada como alta pelo sistema GRADE.
3. Resposta patológica completa (RpC) - Estágio patológico ypT0/Tis ypN0: No grupo que recebeu pembrolizumabe 64,8% das pacientes atingiram RpC, versus 51,2% no grupo que recebeu quimioterapia, com diferença estimada em 13,6% (IC 95%: 5,4-21,8);  $p < 0,001$ . Este desfecho foi avaliado na primeira análise interina, quando foi atingida a significância estatística. A certeza da evidência foi classificada como alta pelo sistema GRADE.
4. Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento: Eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados em 98,9% das pacientes do grupo que recebeu pembrolizumabe e em 99,7% das pacientes do grupo controle. O perfil de segurança foi semelhante ao que se já se conhece para as terapias utilizadas e a maioria dos eventos adversos ocorreu na fase de tratamento neoadjuvante. A certeza da evidência foi classificada como alta pelo sistema GRADE.

#### *Desfechos secundários*

1. Progressão ou Recorrência à distância: O risco de progressão da doença ou recorrência a distância foi reduzido em 36% no grupo que recebeu o esquema contendo pembrolizumabe (HR 0,64, IC95% 0,49-0,84) (tempo mediano de seguimento: 63,1 meses). A taxa de pacientes livres de progressão ou recorrência à distância em 60 meses foi de 84,4% no grupo que recebeu pembrolizumabe, comparado a 76,8% no grupo controle.
2. Qualidade de vida: não houve diferença entre os grupos para este desfecho, indicando a ausência de deterioração da qualidade de vida com a adição de pembrolizumabe tecnologia ao regime de tratamento.
3. Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento grau 3 ou superior: ocorreram em 77,1% das pacientes do grupo pembrolizumabe e em 73,3% das pacientes do grupo controle. O perfil de segurança foi semelhante ao que se já se conhece para as terapias utilizadas.
4. Descontinuação por EA relacionado ao tratamento: ocorreu em 27,7% das pacientes do grupo pembrolizumabe e em 14,1% das pacientes do grupo controle.

**Avaliação econômica (AE):** Usando um modelo de Markov com horizonte temporal *life-time* (horizonte de vida - 51 anos), os resultados do modelo econômico indicam que o pembrolizumabe associado à quimioterapia na fase neoadjuvante, seguido por pembrolizumabe em monoterapia na fase adjuvante quando comparado com somente quimioterapia teve um custo incremental de R\$ 124.058, com um benefício incremental de 1,53 *quality-adjusted life year* (QALYs) e de 1,76 ano de vida (AV). Portanto, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) seria de R\$ 80.927 por QALY ganho e de R\$ 70.546 por AV ganho. Considerando um limiar de custo-efetividade de três vezes o valor de referência (PIB/capta) estabelecido pela Conitec para custo por QALY e AV ganhos (R\$ 120.000,00 e R\$ 105.000,00), uma vez que o câncer é considerado uma doença grave, o pembrolizumabe associado à quimioterapia demonstrou ser custo-efetivo. Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas mostraram robustez dos resultados.

**Análise de Impacto Orçamentário (AIO):** A população elegível foi estimada pela combinação dos métodos de demanda aferida e cálculo epidemiológico (total de 13,3 mil pacientes em 5 anos) e a adição do pembrolizumabe à quimioterapia resultaria em um impacto orçamentário de R\$ 974.110.483 ao longo de cinco anos.

**Recomendações internacionais:** Foram encontradas recomendações no NICE (Reino Unido), CADTH (Canadá) e SMC (Escócia) listando pembrolizumabe associado à quimioterapia para o tratamento neoadjuvante e em monoterapia após a cirurgia (adjuvante) para CMTN. PBAC (Austrália) não recomendou pembrolizumabe em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e pembrolizumabe em monoterapia para o tratamento adjuvante do CMTN em estágios iniciais, considerando dados imaturos para sobrevida global à época da análise.

**Considerações finais:** Em pacientes com câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco, pembrolizumabe neoadjuvante associado à quimioterapia, seguido por pembrolizumabe adjuvante em monoterapia após cirurgia resultou em: redução do risco de morte em 34% (HR: 0,66; IC95% 0,50-0,87; p=0,00150), redução do risco de eventos em 37% (HR 0,63; IC95% 0,48-0,82; p<0,001) e aumento significativo na porcentagem de pacientes que obtiveram RpC (65% vs 51%), quando comparado com o grupo placebo. Estes resultados são inéditos para as pacientes com CMTN, que até então tinham maiores taxas de recorrência por contarem apenas com quimioterapia convencional como única opção de tratamento, diferentemente dos outros subtipos de câncer de mama. O perfil de segurança foi semelhante ao já conhecido para as quimioterapias e para pembrolizumabe e não houve deterioração da qualidade de vida das pacientes em comparação com o grupo controle. Adicionalmente, a RCEI demonstrou que a adição do pembrolizumabe à quimioterapia foi custo-efetiva quando comparado com quimioterapia isolada (RCEI de R\$ 80.927 por QALY ganho e um RCEI/AVG: R\$ 70.546) e a sua incorporação resultariam em um impacto orçamentário para o SUS ao longo de cinco anos de R\$ 974.110.483.

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

No Brasil, de acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de novos casos de câncer de mama esperados para cada ano do triênio 2023-2025 é de 73.610, correspondendo a um risco estimado de 66,54 novos casos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente no país em todas as regiões brasileiras. Em termos de mortalidade, no Brasil, em 2021 ocorreram 18.139 óbitos por câncer de mama, o equivalente a um risco de 16,47 mortes por 100 mil mulheres (1).

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é o tipo menos frequente de câncer de mama. O termo “triplo negativo” refere-se ao fato de que as células tumorais não expressam receptores de estrogênio ou progesterona (ER ou PR) e também não apresentam superexpressão da proteína HER2 (2). Em vista disso, o CMTN não responde à terapia hormonal ou terapias direcionadas aos receptores HER2 como, por exemplo, trastuzumabe, pertuzumabe ou inibidores de ciclina. O CMTN corresponde à cerca de 10-15% de todos os casos de câncer de mama globalmente, mas tende a ser mais comum em mulheres abaixo dos 40 anos, negras ou com mutação no BRCA1 (3,4). No estudo brasileiro AMAZONA, que avaliou mulheres com câncer de mama nos estágios I-III, 21% de 2.296 pacientes foram diagnosticadas como CMTN. Dentre estas, 45% tinham menos de 50 anos ao diagnóstico e a distribuição de pacientes nos estágios I, II, III e IV foi de 15,4%, 54,0%, 30,6% e 15,6% respectivamente (5).

Os sintomas do CMTN são semelhantes aos de outros tipos de câncer de mama e podem incluir nódulo ou espessamento em uma área da mama, alteração no tamanho, forma ou sensação da mama, ondulações na pele, alteração na forma do mamilo, secreção com sangue no mamilo, erupção cutânea no mamilo ou área circundante, ou inchaço na axila (2).

Dados gerais do câncer de mama, não referentes a um subtipo específico, demonstram altas taxas de curabilidade quando diagnosticado em estágios iniciais, ultrapassando 90% (3,4). O estágio inicial (estágio clínico I e II) é definido como doença confinada à mama com ou sem envolvimento de linfonodos regionais e ausência de doença metastática à distância. Nesse cenário, as chances de sobrevida em 5 anos são

de 90-100%. Já o câncer localmente avançado (estágio clínico III) significa que o câncer se disseminou para os tecidos ao redor da mama, como linfonodos próximos à mama, pele da mama ou parede do tórax, mas não para outros órgãos à distância. Logo, o câncer localmente avançado pode ser definido como tumores de mama mais avançados na ausência de metástases à distância, para os quais a taxa de sobrevida em 5 anos é de 70%. Já o câncer de mama metastático (estágio clínico IV) significa que o câncer se espalhou para outras partes do corpo, como fígado e ossos (6), e assim as chances de cura são reduzidas. A taxa de sobrevida em 5 anos nesse cenário é de apenas 25%. Ainda, considerando a possibilidade de recorrência da doença, existe a denominação **estágio inicial de alto risco**, que engloba as pacientes nos estágios II e III com maior risco de retorno do câncer, porém que ainda estão em um cenário com potencial curativo (7).

Nesse contexto, risco se refere ao risco de recorrência ou recidiva de acordo com o estadiamento clínico. Quando avaliado esse risco, o CMTN no estadiamento I, que corresponde a tumores menores que 2cm sem comprometimento linfonodal, apresenta taxas de até 13% de risco de recorrência em 3 anos (8,9). Já quando avaliados tumores em estadiamento II e III, as taxas de recidiva podem chegar a 40% (8,9). Logo, esse grupo dos tumores em estadiamento II e III é considerado como CMTN de alto risco, e de forma geral inclui os tumores menores que 2cm, com 1 a 3 linfonodos axilares comprometidos e tumores maiores que 2cm com ou sem comprometimento linfonodal, sem apresentar doença metastática à distância.

O subtipo triplo negativo apresenta menor sobrevida global e menor sobrevida relacionada ao câncer de mama quando comparado aos não-CMTN em todos os estágios, inclusive os iniciais (10). Em um estudo canadense, uma coorte de pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo (n = 1.601) foi acompanhada entre 1987 e 1997. As pacientes com CMTN tiveram risco aumentado de recorrência à distância após cirurgia em comparação com as de outros subtipos dentro de 5 anos após o diagnóstico (HR: 2,6; IC 95% 2,0; 3,0) e risco aumentado de morte por câncer de mama (HR: 1,5; IC 95% 1,1; 2,0), após ajuste pelas variáveis idade, grau, tamanho do tumor, status nodal, e tipo de tratamento. O padrão de recorrência também foi qualitativamente diferente; no grupo triplo negativo, o risco de recorrência à distância atingiu o pico em 3 anos, enquanto que nas outras pacientes o risco se manteve constante ao longo do tempo (11). Resultado

semelhante foi demonstrado em uma análise retrospectiva de 1.118 pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante para câncer de mama estágio I a III entre 1985 e 2004 em um centro norte-americano. Pacientes com CMTN demonstraram maior risco de progressão da doença em comparação com pacientes com outros subtipos em 1 ano após a cirurgia (HR: 1,4). Além disso, a SG para pacientes com CMTN foi significativamente menor em 3 anos em comparação com outros subtipos (74% vs 89%; HR: 2,53; IC 95% 1,77; 3,57). O CMTN também foi associado a maior risco de metástases viscerais, que são mais agressivas ( $p=0,0005$ ) e menor sobrevida pós-recorrência ( $p=0,0001$ ) (12).

Um estudo brasileiro que avaliou 710 casos de CMTN em instituição do sistema público de saúde, verificou que o número de mortes nos primeiros 20 meses após o diagnóstico foi de 7,6% no estágio I, 26,9% no estágio II e 39,2% no estágio III, mostrando que o CMTN se torna mais agressivo quando diagnosticado e tratado tardiamente (13). Nesse sentido, destaca-se a necessidade de tecnologias eficazes em cenário curativo, para evitar a evolução do CMTN para estágios avançados e aumentar a qualidade e a expectativa de vida das pacientes.

A introdução da imunoterapia no SUS pode mudar a qualidade de vida e transformar o desfecho de pacientes oncológicos (5,13). Além disso, a agressividade do CMTN, a maior incidência em mulheres jovens, a alta mortalidade no SUS de pacientes com CMTN, e a marcada necessidade de melhorar o tratamento em estadiamentos precoces posicionam o pembrolizumabe como uma alternativa para as mulheres diagnosticadas com o CMTN inicial de alto risco.

Assim, o objetivo deste dossiê é avaliar a segurança e eficácia e segurança da introdução do regime de tratamento com pembrolizumabe comparado com o tratamento padrão em pacientes com câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco.

### 3.2 Diagnóstico da doença

Segundo a última versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama do Sistema Único de Saúde (SUS) (Portaria Conjunta SAES/ SECTICS nº 17 de 25/11/2024) (14), recomenda-se que os seguintes sinais e sintomas sejam

considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário: qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos; nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual; nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; descarga papilar sanguinolenta unilateral; lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos; homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral; presença de linfadenopatia axilar; aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja; retração na pele da mama e mudança no formato do mamilo (15).

A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. Deve-se realizar nova avaliação e exame físico completo da paciente à procura de outros potenciais sítios de doença, principalmente nas regiões axilares, cervical e supraclaviculares. Dores musculoesqueléticas generalizadas ou localizadas podem indicar metástases ósseas; queixas de dispneia aos esforços podem indicar metástases pulmonares; sintomas e queixas do sistema nervoso central, como parestesias, podem indicar metástases cerebrais. O exame clínico geral deve ser direcionado às metástases locorregionais linfonodais e aos potenciais sítios metastáticos sistêmicos. A ausculta pulmonar, a palpação hepática, do quadril e da coluna também devem fazer parte do exame clínico direcionado (16).

A biópsia está indicada para os casos suspeitos de câncer de mama a partir de achados anormais do exame físico, de alterações na mamografia, ou em outro exame complementar necessário para complementação diagnóstica, como a ultrassonografia mamária. O objetivo inicial da biópsia é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico definitivo do câncer, sendo primordial para a classificação da neoplasia e avaliação de vários outros parâmetros que são definidores do melhor tratamento para cada paciente (14).

Em caso de confirmação diagnóstica positiva para malignidade, todas as amostras devem ser submetidas a estudo de imuno-histoquímica (IHQ) para avaliação de biomarcadores que são fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama. Para todos

os tipos de carcinomas invasivos da mama, devem ser avaliados os seguintes biomarcadores: receptor de estrogênio (RE); receptor de progesterona (RP); receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e índice de proliferação celular (Ki67/MIB1) (12).

A IHQ descreve a positividade de RE e de RP com percentual de acometimento. Em relação à avaliação dos RE e RP, no laudo deve constar se o tumor é positivo ou negativo para cada biomarcador, levando-se em consideração o conceito atual de positividade nuclear em no mínimo 1% de células neoplásicas; a porcentagem e intensidade de células neoplásicas com marcação nuclear sempre precisa ser relatada; a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração pode ser usada para calcular o escore de Allred (12,17–19).

Na avaliação do HER2 a marcação será interpretada de acordo com as recomendações do comitê da ASCO/CAP que categoriza a expressão de HER2 em negativa (escore 0); escore 1+; duvidosa (escore 2+); e positiva para superexpressão de HER2 (escore 3+). Nos casos duvidosos (escore 2+), é mandatória a realização de teste de hibridação in situ reflexo para a determinação do status de amplificação do gene cERBB2, através de métodos de fluorescência (FISH), cromogênicos (CISH), pela prata (SISH), ou com dupla sonda (DDISH) (12,17–19).

O CMTN é caracterizado por ausência de expressão dos receptores hormonais de estrógeno e progesterona (<1%), e por não super expressar o HER2 (0, 1+ ou 2+ com teste complementar negativo) (2).

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA), e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma, e radiografia simples de tórax. Em casos de estágio I ou II e FA normal, bastam os exames supracitados. Nos casos de pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. A cintilografia óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV). A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos

selecionados, como parte do estadiamento, quando a paciente apresentar doença locorregionalmente avançada (estágio III) (14).

### 3.3 Tratamento

O tratamento do câncer de mama requer diferentes abordagens, que são indicadas a depender do subtipo e de critérios clínicos identificados ao diagnóstico. Em termos de tratamento sistêmico, os tumores que expressam receptores de estrógeno e progesterona são candidatos à terapia endócrina, que pode ser combinada ou não com terapias-alvo. Nos tumores com hiperexpressão de HER2 (3+ ou 2+ com exame complementar positivo), os agentes anti-HER2 são oferecidos em diferentes esquemas de combinação. Por outro lado, o CMTN tem seu tratamento sistêmico no SUS baseado unicamente em quimioterapia citotóxica tanto no cenário curativo quanto no metastático. No cenário do CMTN em estágio inicial de alto risco o tratamento sistêmico pode ser realizado antes da cirurgia (neoadjuvante) ou após a cirurgia (adjuvante). Historicamente, a principal vantagem da quimioterapia neoadjuvante era a melhoria dos resultados cirúrgicos ao diminuir o estadiamento do câncer na mama e nos gânglios linfáticos axilares (14). No entanto, atualmente existe consenso de que a abordagem neoadjuvante é a preferencial para tratar o CMTN em estágios II ou III, de acordo com as Diretrizes de Consenso Internacional da ASCO e de St Gallen (20,21). O padrão de tratamento atual consiste no uso de taxanos e antraciclinas associados à carboplatina (22–24).

Estudo brasileiro em instituição única de referência do SUS avaliou o tratamento e desfecho de 710 pacientes com CMTN entre 2010 e 2019. 58% das pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante, e 54,6% receberam regime contendo carboplatina. As análises do estudo revelam que pacientes de maior risco, como as diagnosticadas em estágio III, são encaminhadas para neoadjuvância, evidenciando que médicos tendem a adotar esse regime devido à gravidade e agressividade da doença. Um parâmetro importante de resposta ao tratamento neoadjuvante é a resposta patológica completa (RPC) após a cirurgia, uma vez que a presença de RPC se correlaciona com melhores desfechos para as pacientes. Nesse estudo brasileiro, 22,6% das pacientes

atingiram R<sub>Pc</sub>, um dado considerado modesto hoje frente aos novos protocolos e tecnologias disponíveis (5,13).

## 4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

### 4.1 Características gerais

Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) que se liga ao receptor de morte celular programada-1 (PD-1) e bloqueia sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2. O receptor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controle das respostas imunes pelas células T. Pembrolizumabe potencializa as respostas das células T através do bloqueio da ligação de PD-1 ao PD-L1 e PD-L2, que são expressas em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressas por tumores ou outras células no microambiente tumoral, como um mecanismo de evasão do tumor à resposta imunológica (25).

Atualmente, o pembrolizumabe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), incluindo indicação de tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia (26). Mais informações são apresentadas no Quadro 1.

**Quadro 1.** Ficha com a descrição técnica do pembrolizumabe, segundo informações da bula (26).

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Pembrolizumabe
<b>Nome comercial</b>	Keytruda®
<b>Apresentação</b>	Solução injetável contendo 25 mg/mL, frasco-ampola com 4 mL de solução
<b>Detentor do registro e Fabricante</b>	Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Melanoma em adultos e crianças, em estágio avançado Câncer de pulmão de células não pequenas em adultos Carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas em adultos Carcinoma urotelial em adultos, que inclui o câncer de bexiga Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica em adultos Câncer esofágico em adultos Linfoma de Hodgkin clássico em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos Linfoma de grandes células B primário do mediastino em adultos e crianças Carcinoma de células renais em adultos Câncer de cabeça e pescoço de células escamosas Câncer esofágico em estágio avançado Câncer em adultos que é demonstrado por um teste laboratorial como sendo de instabilidade microsatélite alta (MSI-H) ou de deficiência nas enzimas de reparo (dMMR) no cólon ou no reto (chamado câncer colorretal), útero (chamado câncer endometrial), estômago (chamado câncer gástrico), intestino delgado (chamado câncer de intestino delgado) ou ducto biliar ou vesícula biliar (chamado câncer do trato biliar) Câncer endometrial em mulheres adultas Câncer de mama triplo-negativo em adultas Câncer cervical, conhecido como câncer do colo do útero, em mulheres adultas Carcinoma cutâneo de células escamosas Câncer de alta carga mutacional tumoral
<b>Indicação proposta</b>	Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial em combinação com quimioterapia, e continuado como monoterapia no tratamento adjuvante após a cirurgia.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	Tratamento neoadjuvante em combinação com quimioterapia por 24 semanas (8 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 4 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, seguido por tratamento adjuvante com pembrolizumabe como agente único por até 27 semanas (9 doses de 200 mg a cada 3 semanas ou 5 doses de 400 mg a cada 6 semanas) ou até a recorrência da doença ou toxicidade inaceitável. Pembrolizumabe deve ser administrado por infusão intravenosa (IV), durante aproximadamente 30 minutos. Administrar antes da quimioterapia, quando administrado no mesmo dia.
<b>Patente</b>	O pembrolizumabe está sob domínio de patente até junho de 2028 (27) – BR1220170250620 – depósito em 13/06/2008.

Fonte: Bula do medicamento pembrolizumabe (Keytruda®), registrada na Anvisa (26).

**Contraindicações e advertências:** O texto a seguir foi adaptado da bula registrada na Anvisa (26):

#### CONTRAINDICAÇÕES

- Gravidez
- Mulheres em idade fértil, exceto quando todas as condições de prevenção da gravidez forem atendidas
- Amamentando
- Hipersensibilidade ao pembrolizumabe ou a qualquer um dos excipientes

#### ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Reações adversas imunomediadas

Reações adversas imunomediadas, incluindo casos severos e fatais, ocorreram em pacientes que receberam pembrolizumabe. Em ensaios clínicos, a maioria das reações adversas imunomediadas foi reversível e controlada com interrupção de pembrolizumabe, administração de corticosteroides e/ou cuidados de suporte. Reações adversas imunomediadas também ocorreram após a última dose de pembrolizumabe. Reações adversas imunomediadas que afetam mais de um sistema corporal podem ocorrer simultaneamente.

Em caso de suspeita de reações adversas imunomediadas, deve-se assegurar uma avaliação adequada para confirmar etiologia e excluir outras causas. Dependendo da gravidade da reação adversa, suspender pembrolizumabe e administrar corticosteroides. Ao haver melhora para Grau 1 ou inferior, deve-se iniciar a redução do corticosteroide e continuar a diminuição ao longo de pelo menos um mês. De acordo com os dados limitados dos estudos clínicos, em pacientes cujas reações adversas imunorelacionadas não puderam ser controladas com uso de corticosteroides, a administração de outros imunossuppressores sistêmicos pode ser considerada.

Pembrolizumabe pode ser reiniciado no prazo de 12 semanas após sua última dose se a reação adversa se recuperar para  $\leq$  Grau 1 e a dose de corticosteroide for reduzida para  $\leq$  10 mg de prednisona ou equivalente por dia.

Pembrolizumabe deve ser permanentemente descontinuado em caso de reações adversas imunomediadas recorrentes, que não sejam controladas por uso de corticosteroides ou tratamento de suporte; em determinados casos de toxicidade grau 3 e na maioria dos casos de grau 4, excetuando-se endocrinopatias controladas por reposição hormonal. Para mais informações sobre o manejo recomendado para cada tipo de toxicidade, consultar a bula do profissional da saúde.

#### **REAÇÕES ADVERSAS**

**Muito comuns (podem afetar mais de 10% dos pacientes):** redução do número de glóbulos vermelhos; redução da atividade da glândula tireoide; apetite reduzido; dor de cabeça; falta de ar; tosse; diarreia; dor de estômago; náusea; vômitos; constipação; coceira; erupção cutânea (vermelhidão na pele); dor nos músculos e ossos; dor nas articulações; sensação de cansaço; cansaço ou fraqueza incomum; inchaço; febre.

**Comuns (podem afetar entre 1% e 10% pacientes):** infecção no pulmão; redução do número de plaquetas (hematomas ou hemorragias ocorrendo mais facilmente); redução do número de glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos); reação relacionada à infusão do medicamento; atividade excessiva da glândula tireoide; fogacho; redução do sódio, potássio ou cálcio no sangue; problemas para dormir; tontura; inflamação dos nervos causando dormência; fraqueza; formigamento ou sensação de queimação nos braços e pernas; falta de energia; alterações no paladar; olhos secos; ritmo anormal do coração; pressão alta; inflamação dos pulmões; inflamação dos intestinos; boca seca; inflamação do fígado; erupção vermelha elevada, às vezes com bolhas; perda de cor em partes da pele; inflamação da pele; pele seca com coceira; perda de cabelo; problema de pele tipo acne; dor ou sensibilidade muscular; dor nos braços ou pernas; dor nas articulações com inchaço; calafrios; doença tipo gripe; aumento dos níveis de enzimas do fígado no sangue; aumento de cálcio no sangue; teste de função renal anormal.

**Incomuns (podem afetar entre 1% e 0,1% dos pacientes):** redução do número de glóbulos brancos (leucócitos e eosinófilos); resposta inflamatória contra plaquetas; uma desordem imunológica que pode afetar os pulmões, pele, olhos e/ou linfonodos (sarcoidose); diminuição da secreção de hormônios produzidos pelas glândulas supra-renais; inflamação da glândula pituitária situada na base do cérebro; inflamação da

tireoide; diabetes tipo 1, incluindo cetoacidose diabética; uma condição na qual os músculos se tornam fracos e cansam facilmente; convulsão; inflamação nos olhos; dor, irritação, coceira ou vermelhidão nos olhos; sensibilidade desconfortável à luz; visualização de manchas; inflamação do músculo do coração, que pode apresentar falta de ar, batimentos cardíacos irregulares; sensação de cansaço ou dores no peito; inflamação da cobertura do coração e acúmulo de fluido ao redor do coração; inflamação do pâncreas; inflamação do estômago; ferida que se desenvolve no interior do revestimento de seu estômago ou na parte superior do seu intestino delgado; crescimento de pele espessa, algumas vezes escamosa; alteração na coloração do cabelo; pequenas elevações, caroços ou feridas na pele; inflamação da bainha que circunda os tendões; inflamação dos rins; aumento do nível de amilase, uma enzima que quebra o amido.

**Raros (podem afetar entre 0,01 e 0,1% dos pacientes):** resposta inflamatória contra glóbulos vermelhos; sensação de fraqueza, tontura, com falta de ar ou se a sua pele parece pálida (sinais de nível baixo de glóbulos vermelhos, possivelmente devido a um tipo de anemia chamada aplasia pura dos glóbulos vermelhos); uma condição chamada de linfocitose hemofagocítica, na qual o sistema imune produz em excesso células que combatem a infecção, chamada de histiocitos e linfócitos, e que pode causar vários sintomas; diminuição da função da glândula paratireoide, que pode incluir câibras ou espasmos musculares, fadiga e fraqueza; uma inflamação temporária dos nervos que causa dor, fraqueza e paralisia nas extremidades; inflamação do cérebro, que pode se apresentar como confusão, febre, problemas de memória ou convulsões (encefalite); dor, dormência, formigamento, ou fraqueza nos braços ou pernas, problema na bexiga ou intestino incluindo a necessidade de urinar com mais frequência, incontinência urinária, dificuldade em urinar e constipação (mielite); inflamação da membrana ao redor da medula espinhal e do cérebro, que pode apresentar rigidez do pescoço, dor de cabeça, febre, sensibilidade dos olhos à luz, náusea ou vômito (meningite); inchaço do nervo óptico, o qual transmite a visão do olho para o cérebro, que pode resultar em perda de visão em um ou em ambos os olhos, dor ao movimentar o olho, e/ou perda de cor na visão (neurite óptica); inflamação dos vasos sanguíneos; perfuração no intestino delgado; inflamação dos ductos biliares; inchaços vermelhos e macios sob a pele; coceira, bolhas na pele, descamação ou feridas e/ou úlceras na boca ou na mucosa do nariz, garganta ou na área genital (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica); doença em que o sistema imunológico ataca as glândulas que produzem líquidos para o corpo, como lágrimas e saliva (síndrome de Sjogren); inflamação da bexiga. Os sinais e sintomas podem incluir micção frequente e/ou dor ao urinar, urgência para urinar, sangue na urina, dor ou pressão na parte inferior do abdômen.

#### 4.2 Preço proposto

O preço proposto para pembrolizumabe é de R\$ 7.560 por frasco.

### 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso do pembrolizumabe em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguido de pembrolizumabe adjuvante em pacientes com CMTN inicial de

alto risco, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: *O pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante (em associação com quimioterapia) seguido de adjuvante (em monoterapia) para câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial é seguro e eficaz e seguro em comparação à quimioterapia?*

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta, segundo o acrônimo PICOS, no Quadro 2. Métodos são apresentados no Apêndice 1.

**Quadro 2.** Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos])

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

Fonte: Elaboração própria.

Foram recuperadas 966 publicações nas bases de dados consultadas, restando 924 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 901 registros foram considerados irrelevantes na triagem e 19 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra, o que pode ser observado no Apêndice 2. Estudos excluídos na elegibilidade, bem como os motivos para tal, são apresentados no Apêndice 3. Foram incluídas nesta análise uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (28) quatro publicações (7,29–31) que reportaram os resultados do ECR KEYNOTE-522 e um resumo de congresso que reportou os dados de qualidade de vida, adicionado pela busca manual (32).

## 5.1 Características dos estudos e participantes incluídos

### KEYNOTE-522

O KEYNOTE-522 é um estudo multicêntrico, global de fase III, randomizado e duplo-cego em que as pacientes receberam tratamento em fase neoadjuvante e fase adjuvante; nenhum cruzamento foi permitido entre as fases. As pacientes foram elegíveis a participar do estudo se tivessem pelo menos 18 anos de idade com diagnóstico recente de câncer de mama triplo-negativo confirmado conforme definido pelas diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica – *College of American Pathologists*; sem doença metastática, não tratadas previamente e classificadas como de alto risco (estágio tumoral T1c, estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4, estágio nodal N0-2, de acordo com os critérios de estadiamento linfonodal regional do *American Joint Committee on Cancer*, 7ª edição); um escore de *performance-status do Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1; e função adequada dos órgãos. Desde que confirmado apresentarem tumor triplo negativo, pacientes com tumores primários bilaterais ou multifocais e cânceres inflamatórios da mama também foram elegíveis para inclusão no estudo (7) (Apêndice 4).

As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 2:1 para receber pembrolizumabe ou placebo de acordo com o esquema descrito a seguir: na fase neoadjuvante, elas receberam quatro ciclos de infusão intravenosa de pembrolizumabe (200 mg) ou placebo uma vez a cada 3 semanas combinado à paclitaxel (80 mg por metro quadrado (m<sup>2</sup>) de superfície corporal uma vez por semana), mais carboplatina (em uma dose baseada em uma área sob a curva de 5 mg por mililitro por minuto uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg por mililitro por minuto uma vez por semana nas primeiras 12 semanas), seguido de quatro ciclos de pembrolizumabe ou placebo combinado à doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) ou epirrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>), mais ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes).

As pacientes que concluíram o tratamento neoadjuvante seguiram para cirurgia definitiva (conservação da mama ou mastectomia com avaliação do linfonodo sentinela ou dissecação axilar) 3 a 6 semanas após o último ciclo da fase neoadjuvante. Na fase adjuvante, as pacientes receberam radioterapia conforme indicado e pembrolizumabe ou placebo uma vez a cada 3 semanas por nove ciclos. No total, o esquema de tratamento

com pembrolizumabe para esta indicação dura no máximo 17 ciclos, totalizando 51 semanas ou aproximadamente 13 meses.

Os dois desfechos primários do ECR foram resposta patológica completa (RpC), definida como estágio patológico ypT0/Tis ypN0 no momento da cirurgia definitiva, e sobrevida livre de eventos (SLE) na população com ITT. A SLE, que foi definida como o tempo desde a randomização até a progressão da doença que impede cirurgia definitiva, recorrência local ou distante, um segundo câncer primário ou morte por qualquer causa, sendo considerado o que ocorresse primeiro, foi determinada por um investigador que desconhecia o tratamento recebido pelas pacientes. A segurança durante as fases neoadjuvante e adjuvante foi avaliada em todas as pacientes que receberam pelo menos um ciclo do medicamento experimental, que foram submetidas à cirurgia ou ambas as situações anteriores (7). Foram incluídas pacientes de 21 países, incluindo o Brasil com : 9 centros e 22 pacientes incluídas, abrangendo instituições do SUS (Hospital Geral da Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul; Hospital Erasto Gaertner, Curitiba; Instituto do Câncer do Ceara, Fortaleza; Hospital Araujo Jorge, Goiânia; Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre; Fundação Faculdade Regional de Medicina de São Jose do Rio Preto, São José do Rio Preto; Instituto do Câncer de São Paulo – ICESP, São Paulo e Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre). As características das participantes incluídas no estudo estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características das participantes incluídas no estudo, segundo variáveis avaliadas.

Características	Pembro + quimio (N: 784)	Placebo + quimio (N: 390)
<b>Idade</b>		
Mediana (intervalo)	49 (22-80)	48 (24-79)
<65 anos – n (%)	701 (89,4)	342 (87,7)
<b>Estado da menopausa – n (%)</b>		
Pré-menopausa:	438 (55,9)	221 (56,7)
Pós-menopausa	345 (44,0)	169 (43,3)
<b>Status PD-L1 – n (%)<sup>†</sup></b>		
Positivo	656 (83,7)	317 (81,3)
Negativo	127 (16,2)	69 (17,7)
<b>Status de desempenho ECOG - n (%)<sup>‡</sup></b>		
0	678 (86,5)	341 (87,4)
1	106 (13,5)	49 (12,6)
<b>Nível de lactato desidrogenase – n (%)</b>		
≤ ULN	631 (80,5)	309 (79,2)
> ULN	149 (19,0)	80 (20,5)
<b>Administração de carboplatina – n (%)</b>		
A cada 3 semanas	335 (42,7)	167 (42,8)
Semanal	449 (57,3)	223 (57,2)
<b>Classificação do tumor primário – n (%)<sup>§</sup></b>		

Características	Pembro + quimio (N: 784)	Placebo + quimio (N: 390)
T1 – T2	580 (74,0)	290 (74,4)
T3 – T4	204 (26,0)	100 (25,6)
Envolvimento nodal – n (%)		
Positivo	405 (51,7)	200 (51,3)
Negativo	379 (48,3)	190 (48,7)
Estágio geral da doença – n (%)		
Estágio II	590 (75,3)	291 (74,6)
Estágio III	194 (24,7)	98 (25,1)
Score do estado HER2		
0-1	595 (75,9)	286 (73,3)
2+	188 (24,0)	104 (26,7)

**Legenda:** ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, N: número, Pembro: pembrolizumabe, Quimio: quimioterapia, ULN denota o limite superior da faixa normal.

† Programmed death ligand 1 (PD-L1) foi definida como uma pontuação positiva combinada de 1 ou mais. A pontuação positiva combinada de PD-L1 foi definida como o número de células positivas para PD-L1 (células tumorais, linfócitos e macrófagos) dividido pelo número total de células tumorais multiplicado por 100.

‡ As pontuações de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) variam de 0 a 5, com 0 indicando ausência de sintomas e pontuações mais altas indicando maior incapacidade.

§ Os tumores com expressão do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) de 0 ou 1+ de acordo com a análise imuno-histoquímica foram negativos. Todos os tumores com expressão de HER2 de 2+ de acordo com a análise imuno-histoquímica foram negativos para amplificação de HER2 na hibridização in situ (7).

### Revisão sistemática com meta-análise em rede

Cortes et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise em rede para sintetizar as evidências disponíveis comparando a eficácia do tratamento neoadjuvante com pembrolizumabe associado à quimioterapia seguido por pembrolizumabe adjuvante versus outros tratamentos neoadjuvantes para câncer de mama triplo negativo em estágio inicial (28). Foram realizadas buscas nas bases de dados Embase, Medline e Cochrane, sendo pesquisados ensaios clínicos randomizados. Após a triagem dos resultados dessa pesquisa foram incluídos cinco estudos. Antes de prosseguir com a meta-análise em rede, foi realizada uma avaliação de viabilidade para determinar se os estudos incluídos eram suficientemente similares em termos de população, intervenções e metodologia. Assim, a meta-análise em rede permitiu comparações indiretas entre tratamentos que não foram avaliados diretamente em ensaios *head to head*, apresentando algumas limitações, citadas pelos autores do estudo. Um exemplo foi a ambiguidade no relato de sobrevida livre de recorrência e SG no estudo CALGB 40603 que impediu a inclusão deste estudo nas análises de sobrevida. Nesse caso, como apenas um estudo conectou cada tratamento na rede de evidências, a heterogeneidade entre os estudos não pôde ser estimada e a NMA foi realizada com uma suposição de efeitos fixos. Outro exemplo de limitação da revisão sistemática foi a não ser possível através desta, identificar dados suficientes para responder a questões como quais

biomarcadores predizem resposta patológica completa, quais pacientes podem atingir resposta patológica completa sem pembrolizumabe ou qual a dosagem ideal de pembrolizumabe para atingir uma relação risco/benefício ideal. Contudo, estas limitações não interferem na utilização desta meta-análise para responder à pergunta científica da presente revisão sistemática.

No geral, este estudo seguiu uma metodologia sistemática (AMSTAR-2) para sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre tratamentos neoadjuvantes para câncer de mama triplo negativo inicial e permitiu avaliar os desfechos dos braços comparadores do ECR KEYNOTE-522 frente a outros regimes de quimioterapia. No Quadro 3 são mostrados os dados dos ECRs incluídos. Para os comparadores, apenas foram considerados para avaliação dos resultados nesta presente RS os regimes compostos exclusivamente por quimioterapia, pois outras classes não têm indicação para CMTN em estágio inicial no Brasil.

**Quadro 3.** Características dos ensaios multicêntricos incluídos na meta-análise de rede.

Estudo	Tratamento	Número de pacientes	Mascaramento	Doença / EstádioEstádio do tumor
<b>CALGB 40603 (fase III)</b>	Paclitaxel + carbo → antraciclina + ciclofosfamida	113	Sem mascaramento	EstádioEstádio II-III
	Paclitaxel + carbo + bevacizumabe → antraciclina + ciclofosfamida + bevacizumabe	112		
	Paclitaxel + bevacizumabe → antraciclina + ciclofosfamida + bevacizumabe	110		
	Paclitaxel → antraciclina + ciclofosfamida	108		
<b>BrighTNess (fase III)</b>	Paclitaxel + carbo → antraciclina + ciclofosfamida	160	Sem mascaramento	EstádioEstádio clínico T2-3 N0-2 ou T1 N1-2
	Paclitaxel → antraciclina + ciclofosfamida	158		
	Paclitaxel + carbo + veliparibe → antraciclina + ciclofosfamida	316		
<b>GeparSepto-GBG-69 (fase III)</b>	Paclitaxel → antraciclina + ciclofosfamida	606	Sem mascaramento	cT2—cT4a-d, cT1c e cN+, cT1c e pNSLN+, cT1c e RE-negativo e RP-negativo, ou cT1c e Ki67 > 20%, ou cT1c e HER2-positivo
	Paclitaxel nanoparticular → antraciclina + ciclofosfamida	606		
<b>KEYNOTE-522 (fase III)</b>	Pembrolizumabe + paclitaxel + carbo → pembrolizumabe + antraciclina +	784	Quádruplo-cego	EstádioEstádio II-III

Estudo	Tratamento	Número de pacientes	Mascaramento	Doença / EstádioEstágio do tumor
	ciclofosfamida → pembrolizumabe adjuvante			
	Paclitaxel + carbo → antraciclina + ciclofosfamida	390		
NeoSTOP (fase II)	Paclitaxel + carbo → antraciclina + ciclofosfamida	48	Sem mascaramento	EstádioEstágio I-III
	Docetaxel + carbo → antraciclina + ciclofosfamida	52		

**Legenda:** carbo: carboplatina

As setas (→) indicam onde o tratamento foi administrado sequencialmente; os tratamentos à esquerda da seta foram administrados primeiro. A antraciclina inclui doxorubicina e epirrubina, que foram consideradas equivalentes

A seguir, são apresentados os resultados sumarizados das evidências oriundas dos dois estudos que atenderam os critérios de inclusão desta revisão sistemática: a) o ensaio clínico randomizado KEYNOTE-522 (7,29,30), que avaliou pembrolizumabe em combinação com quimioterapia (paclitaxel + carboplatina e antraciclina + ciclofosfamida) na fase neoadjuvante (antes da cirurgia) seguido por pembrolizumabe em monoterapia na fase adjuvante (após cirurgia) em comparação com placebo mais as mesmas quimioterapias mencionadas acima na fase neoadjuvante e placebo na fase adjuvante; b) e a meta-análise em rede de Cortes e et. al. (2023) (28), que comparou o regime com pembrolizumabe com outros regimes de quimioterapia neoadjuvante avaliados em ensaios clínicos randomizados.

## 5.2 Efeitos desejáveis da tecnologia

Abaixo são apresentados os efeitos desejáveis de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia em neoadjuvância seguido por pembrolizumabe em monoterapia na adjuvância *versus* regimes de quimioterapia neoadjuvante. Os desfechos foram classificados para esta revisão sistemática em primários e secundários, validados por grupo de especialistas clínicos, incluindo 2 mastologistas e 5 oncologistas especializados em mama com experiência no SUS, de todas as regiões do país.

O estudo KEYNOTE-522 foi desenhado com 8 análises interinas pré-planejadas e uma análise hierárquica de multiplicidade para os desfechos de RpC, SLE e SG, onde o poder estatístico (alfa) foi transferido para o desfecho seguinte à medida em que o valor pré-especificado para significância estatística foi alcançado no desfecho anterior. O quadro abaixo resume os desfechos avaliados em cada análise interina.

**Quadro 4.** Análises interinas pré-planejadas do ECR Keynote-522

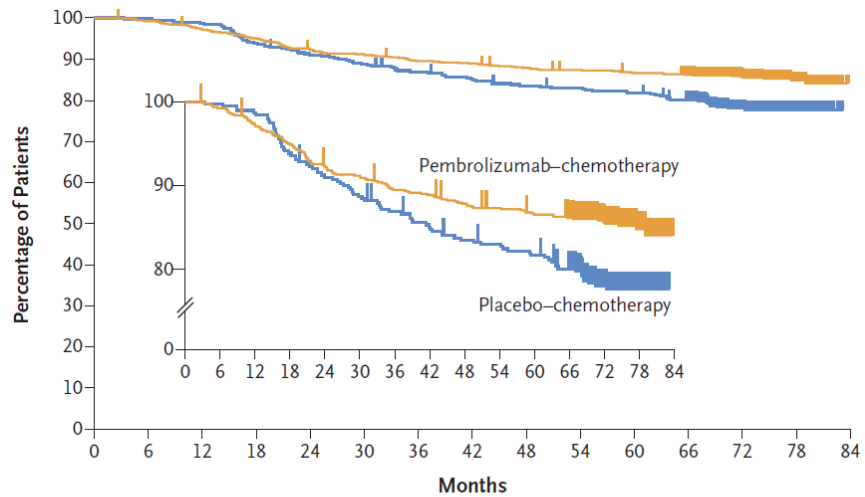
Análise Interina (AI)	Desfecho	Tempo seguimento (mediana)
AI-1	Resposta patológica completa	15,5 meses
AI-4	Sobrevida Livre de Eventos	39,1 meses
AI-6	Sobrevida Livre de Eventos em 5 anos de seguimento	63,1 meses
AI-7	Sobrevida Global	75,1 meses

Na sétima análise interina planejada do estudo KEYNOTE-522 (corte de dados, 22 de março de 2024), a duração mediana do acompanhamento foi de 75,1 meses (intervalo de 65,9 a 84,0). A duração média da exposição ao tratamento e o número médio de doses de quimioterapia administradas foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (29).

#### 5.2.1. Sobrevida global – desfecho primário

##### KEYNOTE-522

No acompanhamento mediano de 75,1 meses (intervalo de 65,9 a 84,0) foi reportado ganho estatisticamente significativo em sobrevida global na adição de pembrolizumabe ao esquema padrão de tratamento com quimioterapia. Uma redução de 34% no risco de morte foi identificada para o grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia (HR: 0,66; IC95% 0,50-0,87 p=0,002) (Figura 5). A SG estimada em 5 anos foi de 86,6% (IC95% 84,0-88,8) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia e 81,7% (IC95%: 77,5-85,2) no grupo placebo associado à quimioterapia; a SG mediana não foi alcançada em nenhum dos dois grupos. Adicionalmente é válido notar que as curvas de sobrevida global começam a abrir em 18 meses e continuam a se separar ao longo do tempo demonstrando um benefício de longo prazo sustentado na redução do risco de morte por CMTN (29,30).



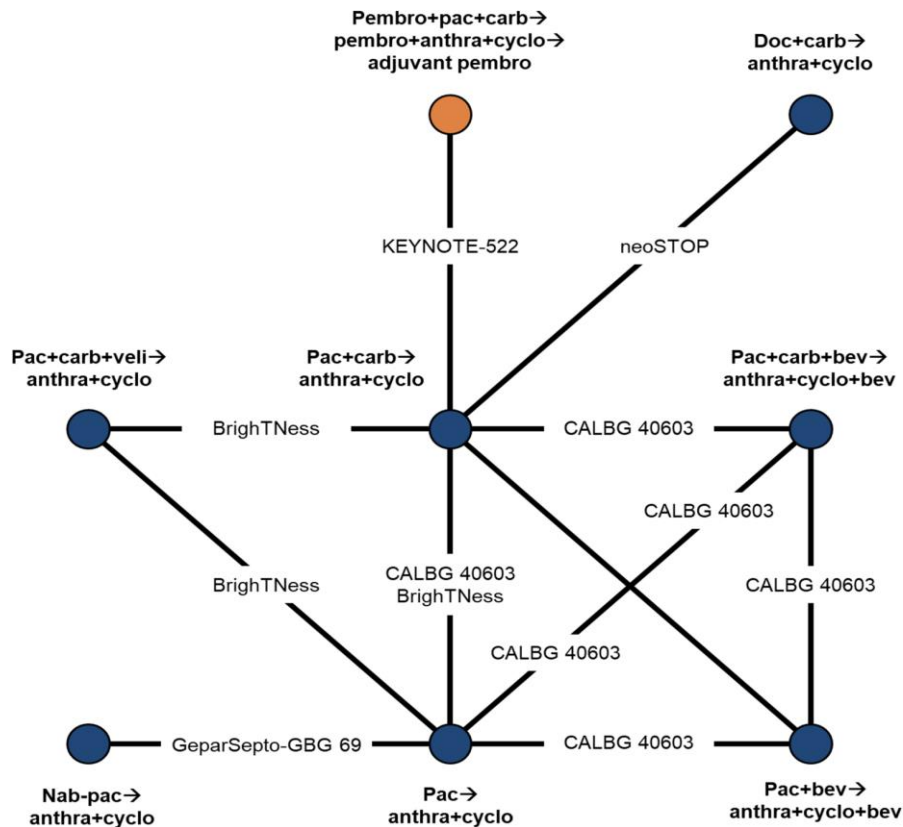
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Pembrolizumab-chemotherapy	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo-chemotherapy	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

As marcações no gráfico representam dados censurados na última vez que a paciente estava viva, entre pacientes sem morte documentada. A taxa de risco (HR) e o IC foram analisados com o uso de modelo de *Cox proportional-hazard*, com tratamento como uma covariável e com estratificação de acordo com os fatores de estratificação de randomização de estado nodal (positivo ou negativo), tamanho do tumor (T1 a T2 ou T3 a T4) e frequência de administração de carboplatina (uma vez por semana ou uma vez a cada 3 semanas).

**Figura 1.** Estimativas de Kaplan–Meier de sobrevida global de acordo com o grupo de tratamento (população com intenção de tratar - ITT).

[Cortes et. al., 2023](#)

Quatro estudos foram incluídos na rede de evidências para sobrevida global (SG) (Figura 2). O regime contendo pembrolizumabe conforme esquema do KN-522 apresentou resultados de SG estatisticamente superiores em comparação com paclitaxel seguido de antraciclina + ciclofosfamida (HR 0,45; IC95% 0,22-0,95) (28). Também é importante mencionar que nenhum regime avaliado pelas comparações indiretas se mostrou superior aos regimes avaliados no KN-522 (tanto pembrolizumabe + quimioterapia quanto apenas quimioterapia) nesta meta-análise em rede, desta forma, corroborando com o fato de que o regime de quimioterapia escolhido para o KN-522 é representativo do melhor cuidado padrão disponível no momento da condução do estudo. Os resultados para todas as comparações avaliadas no estudo de Cortes et. al. (2023) são apresentados na Tabela 2. Na Tabela são apresentados sendo considerados apenas como comparadores apenas os regimes compostos por quimioterapia, pois outras classes não têm indicação no Brasil para CMTN em estágio inicial.



As setas (→) indicam onde o tratamento foi administrado sequencialmente, com os tratamentos à esquerda da seta administrados primeiro. O círculo laranja indica o regime de tratamento primário de interesse. **Legenda:** Antra inclui doxorubicina e epirrubicina, que foram consideradas equivalentes. Antra: antraciclina; bev: bevacizumabe; carboidrato: carboplatina; ciclo: ciclofosfamida; documento: docetaxel; nab-pac: nab-paclitaxel; pac: paclitaxel; pembro: pembrolizumabe; veli: veliparibe

**Figura 2.** Rede de evidências para sobrevida global.

**Tabela 2.** Resultados da meta-análise em rede para sobrevida global.

Intervenção	Pac → antra + ciclo	Pac + carbo → antra + ciclo	Doc + carbo → antra + ciclo	Nab-pac → antra + ciclo	Pembro + pac + carbo → pembro + antra + ciclo → pembro adjuvante
Pac → antra + ciclo	1	–	–	–	–
Pac + carbo → antra + ciclo	0,63 (0,33-1,20)	1	–	–	–
Doc + carbo → antra + ciclo	0,82 (0,16-4,18)	1,30 (0,29-5,87)	1	–	–
Nab-pac → antra + ciclo	0,74 (0,40-1,38)	1,18 (0,48-2,86)	0,91 (0,16-5,32)	1	–
Pembro + pac + carbo → pembro + antra + ciclo → pembro adjuvante	<b>0,45</b> <b>(0,22-0,95)</b>	0,72 (0,51-1,02)	0,55 (0,12-2,59)	0,61 (0,23-1,60)	1

**Legenda:** Antra: antraciclina, Carb: carboplatina, Ciclo: ciclofosfamida, DIC: critério de informação de desvio, Doc: docetaxel, HR: taxa de risco, Nab-pac: nab-paclitaxel, Pac: paclitaxel, Pembro: pembrolizumabe. Cada célula representa a comparação (HR e 95% CrI) do tratamento em linha versus o tratamento em coluna. Todos os valores em negrito são estatisticamente significativos ao nível de significância de 0,05. DIC: 9,25; Desvio: 4,26

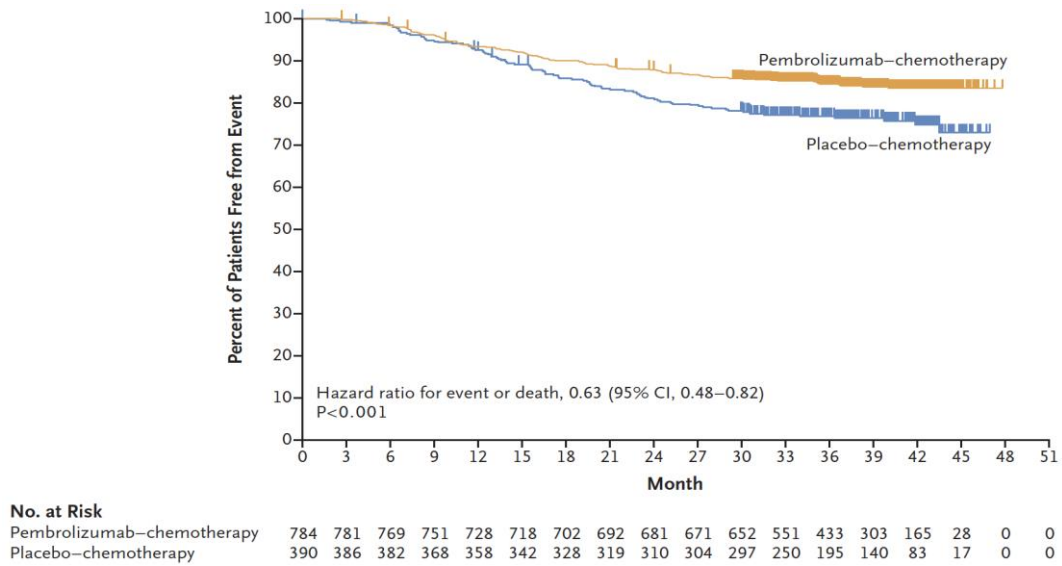
### 5.2.2. Sobrevida livre de eventos (SLE) – desfecho primário

#### KEYNOTE-522

A SLE foi definida por 5 critérios, sendo estes: progressão da doença que impedisse a cirurgia curativa, recorrência local, recorrência à distância, surgimento de novo tumor primário ou morte por qualquer causa.

O desfecho de SLE foi avaliado formalmente na AI4 com tempo mediano de seguimento: 39,1 meses. Para esse desfecho, houve uma redução do risco relativo de eventos da doença ou morte de 37% (HR 0,63; IC95% 0,48-0,82;  $p < 0,001$ ): 123 pacientes (15,7%) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia e 93 pacientes (23,8%) no grupo placebo associado à quimioterapia apresentaram evento ou morreram (**Figura 3**);. A SLE estimada em 36 meses foi de 84,5% (IC95% 81,7-86,9) no grupo que recebeu pembrolizumabe e 76,8% (IC95% 72,2-80,7) no grupo comparador; a mediana da SLE não foi alcançada em nenhum dos grupos na análise de dados descrita neste artigo (29).

Na sétima análise interina, aos 75,1 meses de seguimento o desfecho de SLE foi reportado de forma descritiva (sem análise estatística) e demonstrou consistência no dado clínico. Aos 5 anos (60 meses) a taxa de pacientes livres de eventos foi de 81,2% no braço que recebeu pembrolizumabe, comparado a 72,2% no grupo que recebeu apenas quimioterapia. No total, 20,3% das pacientes no grupo com pembrolizumabe apresentou um evento da doença, comparado a 29,2% no grupo controle (HR 0,65 IC 95% 0,51-0,83).



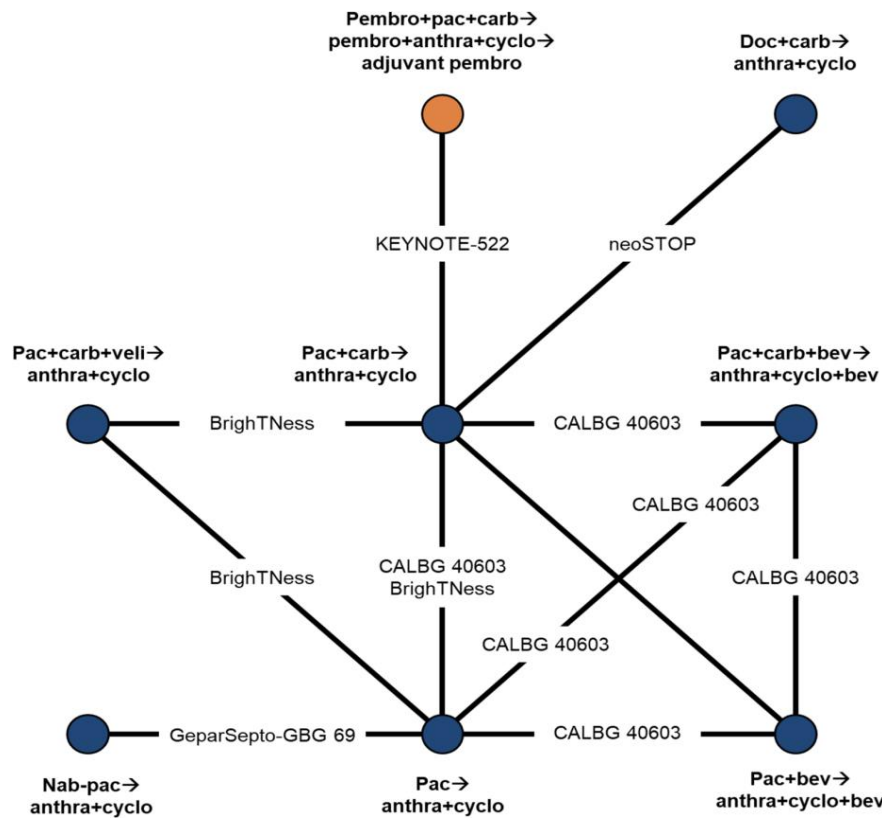
**Legenda:** As marcações no gráfico indicam dados censurados na última vez em que o paciente estava vivo e sem um evento (progressão da doença que impede a cirurgia definitiva; recorrência local ou distante ou um segundo tumor primário; ou morte por qualquer causa). O *hazard ratio* e o intervalo de confiança foram analisados usando o modelo de regressão de Cox com o tratamento como uma covariável estratificada de acordo com os fatores de estratificação de randomização de estado nodal (positivo ou negativo), tamanho do tumor (T1 a T2 ou T3 a T4) e frequência de administração de carboplatina (uma vez por semana ou uma vez a cada 3 semanas).

**Figura 3.** Estimativas Kaplan–Meier de sobrevida livre de eventos, de acordo com o grupo de estudo na população com intenção de tratar.

Cortes et. al., 2023

Quatro estudos foram incluídos na rede de evidência do desfecho SLE (Figura 4). O regime de pembrolizumabe associado à+ quimioterapia conforme o KN-522 mostrou ganhos estatisticamente significativos versus paclitaxel seguido de antraciclina associado à+ ciclofosfamida (HR: 0,36; IC95%: 0,21-0,61) e paclitaxel associado à+ carboplatina seguido de antraciclina associado à+ ciclofosfamida (HR: 0,63; IC95%: 0,48-0,82) para o desfecho SLE (28). Também é importante mencionar que nenhum regime avaliado pelas comparações indiretas se mostrou superior aos regimes avaliados no KN-522 (tanto pembrolizumabe associado à+ quimioterapia quanto apenas quimioterapia) nesta meta-análise em rede. Corroborando desta forma com o fato de que o regime de quimioterapia escolhido para o KN-522 é representativo do melhor cuidado padrão disponível no momento da condução do estudo, o que reflete também as opções disponíveis no SUS e recomendadas pelo PCDT de Câncer de Mama (14). Os resultados para todas as comparações avaliadas no estudo de Cortes et. al. (2023) são apresentados na Tabela 3. Na Tabela são apresentados sendo considerados apenas como comparadores apenas os

regimes compostos por quimioterapia, pois outras classes não têm indicação no Brasil para CMTN em estágio inicial.



As setas (→) indicam onde o tratamento foi administrado sequencialmente, com os tratamentos à esquerda da seta sendo os neo-adjuvantes e, após a seta, adjuvantes. O círculo laranja indica o regime de tratamento primário de interesse. Antra inclui doxorubicina e epirrubicina, que foram consideradas equivalentes. **Legenda:** Antra: antraciclina; bev: bevacizumabe; carboidrato: carboplatina; ciclo: ciclofosfamida; documento: docetaxel; nab-pac: nab-paclitaxel; pac: paclitaxel; pembro: pembrolizumabe; veli: veliparibe

Figura 4. Rede de evidências para sobrevida livre de eventos.

Tabela 3. Resultados da meta-análise em rede para sobrevivência livre de eventos.

Intervenções	Pac → antra + ciclo	Pac + carbo → antra + ciclo	Doc + carbo → antra + ciclo	Nab-pac → antra + ciclo	Pembro + pac + carbo → pembro + antra + ciclo → pembro adjuvante
Pac → antra + ciclo	1	–	–	–	–
Pac + carbo → antra + ciclo	0,57 (0,36-0,90)	1	–	–	–
Doc + carbo → antra + ciclo	0,66 (0,17-2,59)	1,16 (0,32-4,26)	1	–	–
Nab-pac → antra + ciclo	0,62 (0,39-0,99)	1,09 (0,56-2,13)	0,94 (0,22-4,06)	1	–
Pembro + pac + carbo → pembro + antra	0,36 (0,21-0,61)	0,63 (0,48-0,82)	0,54 (0,14-2,09)	0,58 (0,28-1,17)	1

+ ciclo → pembro adjuvante					
----------------------------------	--	--	--	--	--

**Legenda:** Antra: antraciclina, carb: carboplatina, ciclo: ciclofosfamida, doc: docetaxel, HR: razão de risco, nab-pac: nab-paclitaxel, pac: paclitaxel, pembro: pembrolizumabe.

Cada célula representa a comparação (HR e 95% CrI) do tratamento em linha versus o tratamento em coluna. Todos os valores em negrito são estatisticamente significativos ao nível de significância de 0,05. Critério de informação de desvio: 9,23; Desvio: 4,26

### 5.2.3. Resposta patológica completa (RpC) – desfecho primário

#### KEYNOTE-522

Na análise primária da RpC (primeira análise interina com corte de dados em 24 de setembro de 2018) do estudo KEYNOTE-522, entre as primeiras 602 pacientes submetidas à randomização, 64,8% (260 de 401 pacientes) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia e 51,2% (103 de 201 pacientes) no grupo placebo associado à quimioterapia obtiveram resposta patológica completa (estágio patológico ypT0/Tis ypN0, definição do desfecho primário do KEYNOTE-522), com diferença estimada de 13,6% (IC 95%: 5,4-21,8);  $p < 0,001$  (**Tabela 4**). De acordo com o planejamento estatístico do estudo, se nessa análise primária com as primeiras 602 pacientes o desfecho de RpC fosse atingido, esta seria considerada definitiva e o alfa restante seria alocado hierarquicamente para o segundo desfecho primário de SLE.

Outras definições de RpC foram avaliadas como desfecho secundário no estudo KEYNOTE-522, como ypT0 ypN0 (59,9%, 240 de 401 pacientes) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia e 45,3% (91 de 201 pacientes) no grupo placebo associado à quimioterapia), além de ypT0/Tis ypN0 (68,6%, 275 de 401 pacientes) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia e 53,7% (108 de 201 pacientes) no grupo placebo associado à quimioterapia). Desta forma, aplicando qualquer uma das definições de RpC mais frequentemente utilizadas, observa-se consistentemente o benefício da adição do pembrolizumabe ao esquema padrão de quimioterapia (7) (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Resposta patológica completa, de acordo com o estágio patológico. \*

Variável	Pembro + quimio (n = 401)	Placebo + quimio (n = 201)	Diferença estimada de Resultado†	Valor p
<i>Estágio patológico ypT0/Tis ypN0</i>				

N. pacientes	260	103		
% pacientes com resposta (IC95%)	64,8 (59,9 – 69,5)	51,2 (44,1 – 58,3)	13,6 (5,4 – 21,8)	<0,001
<b>EstádioEstágio patológico ypT0 ypN0</b>				
N. pacientes	240	91		
% pacientes com resposta (IC95%)	59,9 (54,9 – 64,7)	45,3 (38,3 – 52,4)	14,5 (6,2 – 22,7)	
<b>EstádioEstágio patológico ypT0/Tis</b>				
N. pacientes	275	108		
% pacientes com resposta (IC95%)	68,6 (63,8 – 73,1)	53,7 (46,6 – 60,8)	14,8 (6,8 – 23,0)	

**Legenda:** N: número, pembro: pembrolizumabe, quimio: quimioterapia

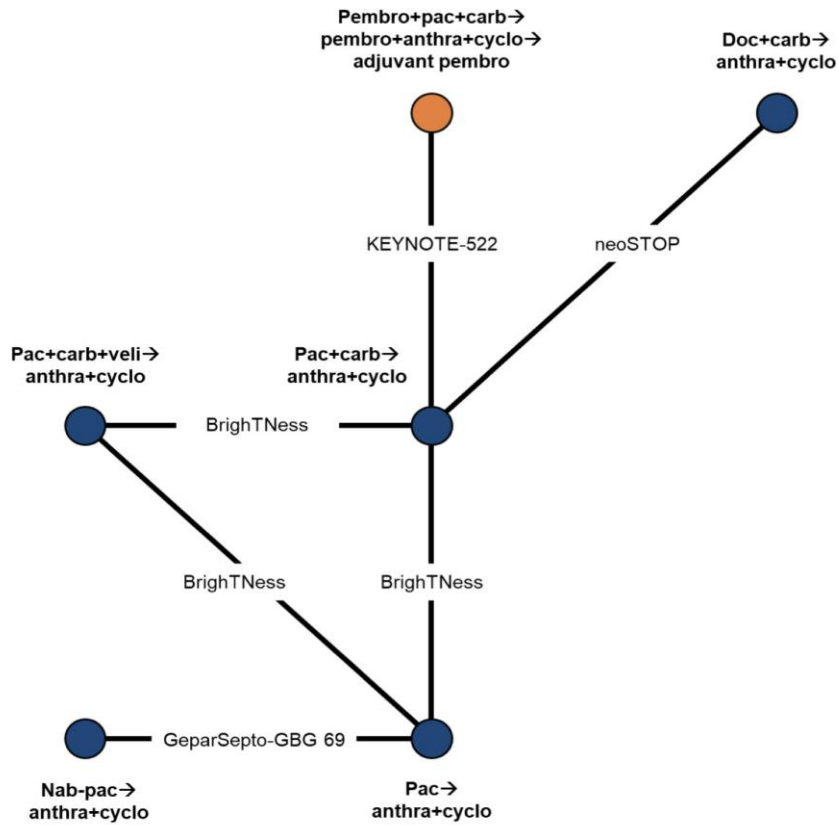
\* As pacientes foram consideradas sem resposta se não receberam o tratamento em estudo, descontinuaram o tratamento em estudo e continuaram o tratamento neoadjuvante com drogas em categorias não especificadas pelo estudo antes da cirurgia definitiva (independentemente do resultado cirúrgico), descontinuaram o tratamento em estudo por motivo que impediu a cirurgia definitiva ou tinham dados ausentes com relação à resposta patológica completa por qualquer motivo. De acordo com os critérios de estadiamento atuais do *American Joint Committee on Cancer* e avaliação do patologista local no momento da cirurgia definitiva, após a conclusão da terapia sistêmica neoadjuvante, pacientes com estágio patológico ypT0/Tis ypN0 não apresentam câncer invasivo residual no espécime de mama totalmente ressecado e todos os linfonodos regionais amostrados; aqueles com estágio ypT0 ypN0 não têm câncer invasivo residual e in situ no espécime de mama totalmente ressecado e todos os linfonodos regionais amostrados; e aqueles com estágio ypT0/Tis não têm câncer invasivo na mama, independentemente de carcinoma ductal in situ ou envolvimento nodal.

† A diferença de tratamento estimada é baseada no método de Miettinen e Nurminen, estratificado de acordo com o estado nodal (positivo ou negativo), tamanho do tumor (T1 a T2 ou T3 a T4) e administração de carboplatina (uma vez por semana ou uma vez a cada 3 semanas) (7).

### Cortes et. al., 2023

Cinco estudos foram incluídos na rede de evidências do desfecho RpC (Figura 5). Os resultados da RS com meta-análise em rede desenvolvida por Cortes et. al. (2023) mostraram que para RpC, pembrolizumabe associado à+ quimioterapia de acordo com o regime do KN-522 mostrou superioridade estatisticamente significativa versus os regimes neoadjuvantes de paclitaxel associado à+ carboplatina seguido de antraciclina associado à+ ciclofosfamida (OR: 1,36; IC95%: 1,06-1,73) e paclitaxel seguido de antraciclina associado à+ ciclofosfamida (OR: 3,12; IC95%: 2,04-4,85) (28). Também é importante mencionar que nenhum regime avaliado pelas comparações indiretas se mostrou superior aos regimes avaliados no KN-522 (tanto pembrolizumabe associado à+ quimioterapia quanto apenas quimioterapia) nesta meta-análise em rede. Desta forma, corroborando com o fato de que o regime de quimioterapia escolhido para o KN-522 é representativo do melhor cuidado padrão disponível no momento da condução do estudo. Os resultados para todas as comparações avaliadas no estudo de Cortes et. al. (2023) são apresentados na Tabela 5. Na Tabela são apresentados apenas sendo

considerado como comparadores apenas os regimes compostos por quimioterapia, pois outras classes não têm indicação no Brasil para CMTN em estágio inicial.



As setas (→) indicam onde o tratamento foi administrado sequencialmente, com os tratamentos à esquerda da seta sendo os neoadjuvantes e, após a seta, adjuvantes. O círculo laranja indica o regime de tratamento primário de interesse. Anthra inclui doxorubicina e epirrubicina, que foram consideradas equivalentes. Anthra: antraciclina; bev: bevacizumabe; carboidrato: carboplatina; ciclo: ciclofosfamida; documento: docetaxel; nab-pac: nab-paclitaxel; pac: paclitaxel; pembro: pembrolizumabe; veli: veliparibe

Figura 5. Rede de evidências para resposta patológica completa.

Tabela 5. Resultados da meta-análise de rede para resposta patológica completa.

Intervenções	Pac + carbo → antra + ciclo	Pac → antra + ciclo	Doc + carbo → antra + ciclo	Nab-pac → antra + ciclo	Pembro + pac + carbo → pembro + antra + ciclo → pembro adjuvante
Pac + carbo → antra + ciclo	1	-	-	-	-
Pac → antra + ciclo	0,43 (0,30-0,61)	1	-	-	-
Doc + carbo → antra + ciclo	0,99 (0,45-2,16)	2,27 (0,97-5,37)	1	-	-
Nab-pac → antra + ciclo	1,13 (0,62-2,13)	<b>2,61</b> <b>(1,58-4,41)</b>	1,16 (0,42-3,12)	1	-

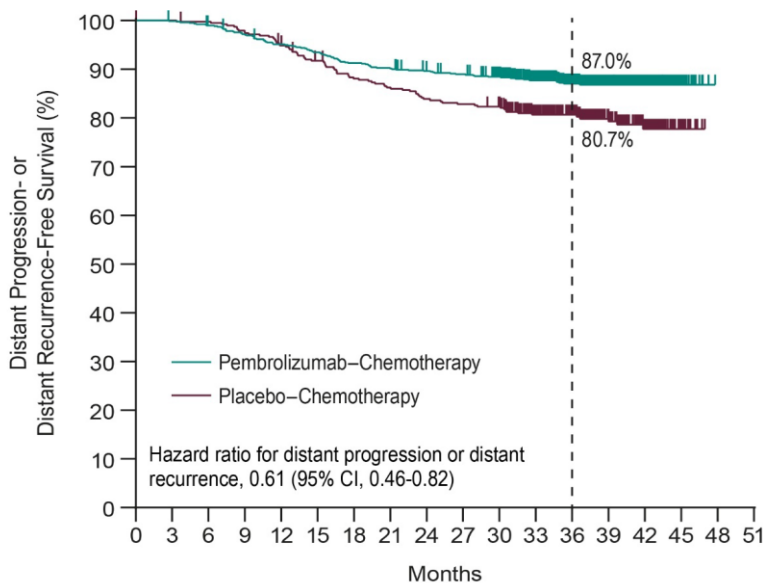
Pembro + pac + carbo →	<b>1,36</b> (1,06-1,73)	<b>3,12</b> (2,04-4,85)	1,37 (0,61-3,14)	1,19 (0,61-2,30)	1
pembro + antra + ciclo →					
pembro adjuvante					

**Legenda:** Antra: antraciclina, carb: carboplatina, ciclo: ciclofosfamida, doc: docetaxel, nab-pac: nab-paclitaxel, pac: paclitaxel, pembro: pembrolizumab. Cada célula representa a comparação (OR e IC95%) do tratamento em linha versus o tratamento em coluna. Todos os valores em negrito são estatisticamente significativos ao nível de significância de 0,05. Critério de informação de desvio: 26,59; Desvio: 14,65. As setas (→) indicam onde o tratamento foi administrado sequencialmente, com os tratamentos à esquerda da seta sendo os neoadjuvantes e, após a seta, adjuvantes

### 5.2.4 Recorrência à distância – desfecho secundário

#### KEYNOTE-522

A análise de sobrevida livre de progressão ou recorrência à distância mostrou um HR 0,61, IC95% 0,46-0,82 (tempo mediano de seguimento 39,1 meses), a favor do grupo que recebeu pembrolizumabe em comparação ao que não recebeu (29), o que corresponde a uma redução de risco relativo de 39% em comparação com o grupo placebo associado à quimioterapia (**Figura 6**) (29). No seguimento de 5 anos foi observado que a recorrência à distância ocorreu em 9,8% das pacientes que receberam pembrolizumabe associado ao tratamento padrão, comparado a 14,4% no grupo de pacientes que recebeu apenas quimioterapia (30).



#### No. at Risk

Pembrolizumab-Chemotherapy	784	782	773	758	741	728	711	702	692	685	663	561	439	308	167	29	0	0
Placebo-Chemotherapy	390	389	387	379	367	352	337	330	321	317	312	259	202	143	84	17	0	0

As marcas representam dados censurados na última vez em que se sabia que o paciente estava vivo sem um evento (progressão distante; recorrência distante; ou morte por qualquer causa), para pacientes que não sofreram um evento. A taxa de risco e o IC foram analisados com base em um modelo de regressão de Cox com tratamento como covariável estratificada pelos fatores de estratificação de randomização de status nodal (positivo versus negativo), tamanho do tumor (T1 a T2 ou T3 a T4) e frequência de administração de carboplatina (uma vez por semana ou uma vez a cada 3 semanas).

**Figura 6.** Estimativas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão à distância ou recorrência distante de acordo com o grupo de tratamento na população com intenção de tratar.

[Cortes et. al., 2023](#)

O desfecho de recorrência à distância não foi possível avaliar este desfecho pela rede de Cortes et. al., 2023.

### 5.2.5 Qualidade de vida – desfecho secundário

#### KEYNOTE-522

As análises dos resultados relatados pelas pacientes (RRP) no ECR KEYNOTE-522 foram conduzidas através do *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)*, do *EORTC Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ-BR23)* e do *EuroQoL 5-Dimension Questionnaire visual analog scale (EQ-5D VAS)*. A análise completa de RRP para fase neoadjuvante incluiu: 1145 pacientes para o QLQ-C30, 1141 para o QLQ-BR23 e 1146 para o EQ-5D. A análise completa de RRP para fase adjuvante incluiu: 847 pacientes para o QLQ-C30, 844 para o QLQ-BR23 e 850 para o EQ-5D. As semanas 21 da fase neoadjuvante e 24 da fase adjuvante foram os últimos momentos em que a taxa de conclusão/conformidade foram  $\geq 60\%/80\%$  e por isso selecionadas para condução das análises (31).

Não houve diferenças significativas entre os grupos nos resultados relatados pelas pacientes (Tabela 6). A diferença nos mínimos quadrados entre grupos mostrada na tabela é a variação desde o início do tratamento até a semana 21 (neoadjuvante) ou semana 24 (adjuvante). Desta forma, a adição de pembrolizumabe nas fases neoadjuvante e adjuvante ao tratamento de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco não apresentou diferença estatística significativa da qualidade de vida em comparação com as pacientes que não usaram pembrolizumabe (Tabela 6) (31,32).

**Tabela 6.** Diferença média dos mínimos quadrados entre os dois grupos (pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. placebo associado à quimioterapia).

Escalas <sup>a</sup>	Neoadjuvante (IC95%) <sup>b</sup>	Adjuvante (IC95%) <sup>c</sup>
----------------------	-----------------------------------	--------------------------------

<b>QLQ-C30</b>		
<b>GHS/QoL</b>	-1,04 (-3,46 até 1,38)	-0,41 (-2,60 até 1,77)
<b>Funcionamento emocional</b>	-0,69 (-3,13 até 1,75)	-0,60 (-2,99 até 1,79)
<b>Funcionamento físico</b>	-2,85 (-5,11 até -0,60)	-1,57 (-3,36 até 0,21)
<b>QLQ-BR23</b>	-0,13 (-1,92 até 1,65)	0,29 (-2,05 até 2,63)
<b>EQ-5D VAS</b>	-1,61 (-3,87 até 0,64)	-0,59 (-2,40 até 1,23)

<sup>a</sup>Faixa de pontuação dos resultados relatados pela paciente: 0–100.

<sup>b</sup>QLQ-C30 (pembrolizumabe + quimioterapia, n: 762; placebo + quimioterapia, n: 383); QLQ-BR23 (pembrolizumabe + quimioterapia n: 759; placebo + quimioterapia n: 382); EQ-5D VAS (pembrolizumabe + quimioterapia n: 762; placebo + quimioterapia n: 384).

<sup>c</sup>QLQ-C30 (pembrolizumabe + quimioterapia n: 539; placebo + quimioterapia n: 308); QLQ-BR23 (pembrolizumabe + quimioterapia n: 538; placebo + quimioterapia n: 306); EQ-5D VAS (pembrolizumabe + quimioterapia n: 540; placebo + quimioterapia n: 310).

## Cortes et. al., 2023

O desfecho de qualidade de vida não foi possível avaliar este desfecho pela rede de Cortes et. al., 2023.

### 5.3 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Todas as pacientes incluídas no KEYNOTE-522 concluíram o tratamento até fevereiro de 2020. A incidência de eventos adversos no seguimento prolongado de 75,1 (30) meses foi semelhante à relatada previamente (7).

#### 5.3.1 Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento – desfecho primário

##### KEYNOTE-522

Eventos adversos relacionados ao tratamento foram observados em 98,9% das pacientes do grupo que recebeu pembrolizumabe e em 99,7% das pacientes do grupo controle (**Tabela 7**).

A maioria dos eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram durante a fase neoadjuvante. Na neoadjuvância, eventos adversos de qualquer grau ocorreram em 99,0% das pacientes no grupo tratado com quimioterapia associado à pembrolizumabe e em 99,7% das pacientes tratadas com quimioterapia associada à placebo. Na adjuvância, eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 48,1% das pacientes tratadas com pembrolizumabe e em 43,0% das pacientes tratadas com placebo (7).

Os eventos que ocorreram com maior frequência no grupo que recebeu pembrolizumabe foram náusea (63,2%), alopecia (60,2%), anemia (54,8%), neutropenia (46,9%), fadiga (42,1%) e diarreia (30,4%). No grupo controle, os eventos foram similares:

náusea (63,0%), alopecia (56,6%), anemia (55,3%), neutropenia (47,6%), fadiga (38,8%) e diarreia (25,2%) (29) (Tabela 7).

### 5.3.2 Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento grau 3 ou superior – desfecho secundário

#### KEYNOTE-522

Eventos adversos grau 3 ou superior relacionados ao tratamento ocorreram em 77,1% das pacientes do grupo pembrolizumabe e em 73,3% das pacientes do grupo controle (29). Os principais eventos no grupo que recebeu pembrolizumabe foram neutropenia (34,5%), contagem reduzida de neutrófilos (18,6%) e anemia (18,0%). No grupo controle, o perfil foi similar: neutropenia (33,4%), contagem reduzida de neutrófilos (23,1%) e anemia (14,9%) (Tabela 7). A maioria dos eventos ocorreu na fase neoadjuvante (30).

### 5.3.3 Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento – desfecho secundário

#### KEYNOTE-522

A descontinuação do tratamento por evento adverso relacionado ao tratamento ocorreu em 27,7% das pacientes do grupo pembrolizumabe e em 14,1% das pacientes do grupo controle (29).

**Tabela 7.** Eventos adversos nas fases neoadjuvante e adjuvante combinadas (população conforme tratada).

Evento	Pembro + quimio (n: 783) (%)		Placebo + quimio (n: 389) (%)	
	Qualquer grau	Grau ≥ 3	Qualquer grau	Grau ≥ 3
Qualquer EA	777 (99,2)	645 (82,4)	389 (100)	306 (78,7)
EA relacionado ao tratamento †	774 (98,9)	604 (77,1)	388 (99,7)	285 (73,3)
Náusea	495 (63,2)	27 (3,4)	245 (63,0)	6 (1,5)
Alopecia	471 (60,2)	0	220 (56,6)	0
Anemia	429 (54,8)	141 (18,0)	215 (55,3)	58 (14,9)
Neutropenia	367 (46,9)	270 (34,5)	185 (47,6)	130 (33,4)
Fadiga	330 (42,1)	28 (3,6)	151 (38,8)	7 (1,8)

	Pembro + quimio (n: 783) (%)		Placebo + quimio (n: 389) (%)	
Diarreia	238 (30,4)	20 (2,6)	98 (25,2)	5 (1,3)
Alanina aminotransferase aumentada	204 (26,1)	43 (5,5)	98 (25,2)	9 (2,3)
Vômito	200 (25,5)	19 (2,4)	86 (22,1)	6 (1,5)
Astenia	198 (25,3)	28 (3,6)	102 (26,2)	9 (2,3)
Irritação na pele	196 (25,0)	12 (1,5)	66 (17,0)	1 (0,3)
Redução da contagem de neutrófilos	185 (23,6)	146 (18,6)	112 (28,8)	90 (23,1)
Constipação	188 (24,0)	0	85 (21,9)	0
Neuropatia periférica	154 (19,7)	15 (1,9)	84 (21,6)	4 (1,0)
Aspartato aminotransferase aumentada	157 (20,1)	20 (2,6)	63 (16,2)	1 (0,3)
EAs imunomediado†	274 (35,0)	102 (13,0)	51 (13,1)	4 (1,0)
Hipotireoidismo	118 (15,1)	4 (0,5)	22 (5,7)	0
Reação cutânea grave	45 (5,7)	37 (4,7)	4 (1,0)	1 (0,3)
Hipertireoidismo	41 (5,2)	2 (0,3)	7 (1,8)	0
Gastrite	27 (3,4)	2 (0,3)	8 (2,1)	1 (0,3)
Insuficiência adrenal	20 (2,6)	8 (1,0)	0	0
Pneumonia	17 (2,2)	7 (0,9)	6 (1,5)	2 (0,5)
Tireoidite	16 (2,0)	2 (0,3)	5 (1,3)	0
Hipofisite	15 (1,9)	10 (1,3)	1 (0,3)	0

**Legenda:** EA: eventos adversos, n: número, pembro: pembrolizumabe, quimio: quimioterapia

\* Listados estão todos os eventos adversos que ocorreram durante o período de tratamento ou dentro de 30 dias após o período de tratamento (ou, para eventos adversos graves, dentro de 90 dias após o período de tratamento). Os eventos estão listados em ordem decrescente de frequência no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia. A população tratada incluiu todas as pacientes que foram randomizadas e receberam pelo menos um tratamento experimental ou foram submetidas a cirurgia. A gravidade dos eventos adversos foi classificada de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0, do *National Cancer Institute*.

† Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram eventos atribuídos a um tratamento experimental pelos investigadores. Os eventos adversos relacionados ao tratamento que ocorreram em pelo menos 20% das pacientes ou que foram considerados pelos investigadores como clinicamente relevantes são relatados. As pacientes podem ter tido mais de um evento. Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 5 foram sepse e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (em uma paciente) e pneumonite, embolia pulmonar e encefalite autoimune (em uma paciente cada) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia, e choque séptico (em uma paciente) no grupo placebo associado à quimioterapia.

‡ Os eventos adversos imunomediados foram determinados de acordo com uma lista de termos especificados pelo patrocinador, independentemente da atribuição a qualquer tratamento experimental pelos investigadores. São mostrados eventos adversos de interesse que ocorreram em pelo menos 15 pacientes em qualquer grupo de tratamento. Os eventos adversos imunomediados de grau 5 foram embolia pulmonar e encefalite autoimune (em 1 paciente cada) no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia.

#### 5.4 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade da evidência está disponível no Quadro 5, segundo abordagem GRADE. Considerando que a principal evidência é a oriunda do KEYNOTE-522,

os resultados são apresentados considerando este estudo para os desfechos primários da revisão sistemática. Como corroborado pela meta-análise de Cortes et al., 2023, o comparador do KEYNOTE-522 é no mínimo comparável a outras opções de quimioterapia, sendo os resultados do ECR, desta forma, generalizáveis para os tratamentos disponíveis no SUS, de forma conservadora. Em resumo, a qualidade dos desfechos variou entre ‘moderada’ e ‘alta’.

Para o desfecho de EAs relacionados ao tratamento de qualquer de grau no estudo KEYNOTE-522 a avaliação do risco de viés apresentou ‘algumas preocupações’ relacionadas à imprecisão dos resultados, e por esta razão a qualidade da evidência foi rebaixada em um nível.

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) de pembrolizumabe associado à quimioterapia comparado a placebo associado à quimioterapia para o tratamento neoadjuvante e adjuvante de câncer de mama inicial triplo negativo de alto risco.

Avaliação da Certeza							Sumário de resultados				
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem Pembrolizumabe	Com Pembrolizumabe		Risco com Placebo + quimioterapia	Diferença de risco com pembrolizumabe + quimio
<b>SG - População ITT</b>											
1174 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	85/390 (21,8%)	115/784 (14,7%)	HR 0,66 (0,50 a 0,87)	281 por 1.000	68 menos por 1.000 (de 102 menos para 25 menos)
<b>SLE - População ITT</b>											
1174 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	93/390 (23,8%)	123/784 (15,7%)	HR 0,63 (0,48 a 0,82)	238 por 1.000	81 menos por 1.000 (de 116 menos para 38 menos)
<b>RpC - EstádioEstágio patológico ypT0/Tis ypN0 - População ITT</b>											
602 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	103/201 (51,2%)	260/401 (64,8%)	RR 1,26* (1,10 a 1,41)	512 por 1.000	133 mais por 1.000 (de 51 mais para 210 mais)
<b>Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento de qualquer grau - fases neoadjuvante e adjuvante combinado - População PP</b>											
1172 (1 ECR)	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	389/389 (100%)	777/783 (99,2%)	RR 1,05* (0,99 a 1,10)	1.000 por 1.000	50 mais por 1.000 (de 10 menos para 100 mais)

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** ECR: ensaio clínico randomizado, HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confiança, ITT: *intention to treat*, Pembro: pembrolizumabe, NNH: number needed to harm, PP: por protocolo, quimio: quimioterapia, RpC: resposta patológica completa, RR: risco relativo, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de evento.

\* Valores de efeito relativo foram calculados a partir dos valores do IC95% compreendem benefício e risco.

### 5.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O comparador escolhido para o estudo KEYNOTE-522 foi baseado na melhor quimioterapia disponível no momento da condução do estudo. O regime de neoadjuvância (paclitaxel associado à carboplatina e antraciclina associado à ciclofosfamida) foi validado com um grupo de especialistas oncologistas e mastologistas brasileiros que confirmaram que este é o tratamento preferencial quimioterápico que as pacientes devem receber no SUS atualmente. A meta-análise de Cortes et. al. (2023) confirma esta afirmação, pois paclitaxel associado à carboplatina e antraciclina associado à ciclofosfamida não se mostrou inferior a nenhuma das outras quimioterapias disponíveis no Brasil avaliadas. Desta forma, o resultado do grupo comparador do KEYNOTE-522 é extrapolável de maneira conservadora para outras quimioterapias que podem ser utilizadas em algum CACON ou UNACON, tornando os achados generalizáveis.

Em pacientes com câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco, pembrolizumabe neoadjuvante associado à quimioterapia, seguido por pembrolizumabe adjuvante em monoterapia após cirurgia resultou em um aumento significativo na porcentagem de pacientes que obtêm RpC, reduzindo a ocorrências de eventos da doença (SLE) e aumentando de forma significativa a sobrevida global, e, portanto, as chances de cura. Desta forma, todos os desfechos primários da presente revisão sistemática se mostraram superiores em termos de eficácia no grupo intervenção versus o grupo controle.

A segurança foi consistente com os perfis conhecidos para cada regime (imunoterapia associada à quimioterapia ou apenas quimioterapia), sendo que a maioria dos eventos ocorreu na fase neoadjuvante, ou seja, eventos novos em geral não são observados quando a paciente realiza a segunda parte do tratamento sistêmico com pembrolizumabe em monoterapia. Além disso, a adição de pembrolizumabe ao tratamento manteve a qualidade de vida das pacientes em comparação com o grupo controle, ou seja, aumentou-se a eficácia sem impactos negativos oriundos de uma substância ativa adicionada ao regime terapêutico.

Desta forma, considerando o exposto, os efeitos desejáveis proporcionados pela adição de pembrolizumabe ao tratamento do CMTN em estágio inicial de alto risco

superam os efeitos indesejáveis (eventos adversos) que podem surgir durante este regime de tratamento.

## 6. RECOMENDAÇÃO CLÍNICAS DAS DIRETRIZES NACIONAIS E RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS DE ATS

### 6.1 Diretrizes Clínicas nacionais – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SBOC em suas diretrizes para o tratamento do câncer de mama neoadjuvante e adjuvante, na atualização de maio de 2025, posiciona o pembrolizumabe em seu estudo Keynote-522 como tratamento padrão para a população com o subtipo de triplo negativo. A SBOC reforça que não há evidência de outros inibidores de checkpoint imunológicos que justifiquem a utilização de outros agentes dessa classe (33,34).

### 6.2 Recomendações de agências de ATS internacionais

Em pesquisa realizada em junho de 2025 por pembrolizumabe em combinação com quimioterapia para o tratamento neoadjuvante seguido por pembrolizumabe adjuvante em CMTN em estágio inicial de alto risco, foram encontradas avaliações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (Inglaterra), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (Canadá) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália). Não foram localizadas avaliações no *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) (Argentina) (Quadro 6).

**Quadro 6.** Recomendações de outras agências de ATS.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra e País de Gales) (35)	<p><b>Recomendou</b> o pembrolizumabe associado com quimioterapia para tratamento neoadjuvante e depois em monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia de em mulheres adultas, nos casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>câncer de mama precoce com alto risco de recorrência ou</li> <li>câncer de mama localmente avançado.</li> </ul>

	Pembrolizumabe é recomendado apenas mediante a um acordo comercial em que a empresa oferecerá um desconto no preço do medicamento.
<b>SMC (Escócia) (36)</b>	<b>Recomendou</b> pembrolizumabe em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante, e continuado como monoterapia como tratamento adjuvante após cirurgia, para tratamento de adultas com CMTN em estágio inicial ou localmente avançado com alto risco de recorrência. A recomendação se aplica apenas no contexto de um acordo aprovado de Esquema de Acesso aos Pacientes (PAS) do NHSScotland que fornece os resultados de custo-efetividade nos quais a decisão foi baseada, ou um PAS/preço de tabela que seja equivalente ou inferior.
<b>CDA (Canadá) (37)</b>	<b>Recomendou</b> pembrolizumabe para uso com quimioterapia antes da cirurgia e em monoterapia após a cirurgia com critérios e/ou condições clínicas. Pembrolizumabe só deve ser reembolsado se: prescrito por um especialista, se o paciente estiver relativamente bem de saúde (ou seja, tiver um bom status de desempenho, conforme determinado por um especialista), o paciente não tiver recebido terapia sistêmica anterior para CMTN não metastático; e a paciente não tiver contraindicação clínica à imunoterapia.
<b>PBAC (Austrália) (38)</b>	<b>Não recomendou</b> pembrolizumabe em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e pembrolizumabe em monoterapia para o tratamento adjuvante do CMTN em estágios iniciais. A agência reconheceu a necessidade médica não atendida por se tratar de uma doença que atinge uma população jovem e com um prognóstico ruim a partir das opções terapêuticas já disponíveis. A negativa baseou-se no fato de que os dados de sobrevida global ainda estavam imaturos no momento da decisão final e que uma diminuição de preço seria necessária para que o limiar de custo-efetividade estabelecido pela agência fosse atingido.
<b>ANMAT (Argentina)</b>	Não foi encontrada avaliação

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Avaliação econômica

#### 7.1.1 Apresentação do modelo de avaliação econômica

Essa avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso do pembrolizumabe associado à quimioterapia comparado com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e adjuvante do CMTN na perspectiva do SUS.

Para a presente análise, foi elaborado um modelo econômico (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Excel. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (39). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report (Quadro )* (40).

**Quadro 7.** Características da avaliação econômica.

Título	Custo-efetividade de pembrolizumabe como tratamento neoadjuvante seguido por pembrolizumabe adjuvante em comparação à quimioterapia convencional como tratamento de CMTN de alto risco em estágio inicial
Antecedentes e objetivos	Para a pergunta norteadora do relatório foi identificada evidência comparativa a ser considerada em um modelo de avaliação econômica; portanto, a presente avaliação econômica tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade incremental do uso do pembrolizumabe associado à quimioterapia comparado com quimioterapia isolada
População-alvo	Mulheres $\geq 18$ anos com CMTN de alto risco em estágio inicial
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparação	Pembrolizumabe associado à quimioterapia (carboplatina associado à paclitaxel, seguido de antraciclina associado à ciclofosfamida) no tratamento neoadjuvante seguido de pembrolizumabe em monoterapia no tratamento adjuvante  Quimioterapia isolada (carboplatina associado à paclitaxel, seguido de antraciclina associado à ciclofosfamida)
Horizonte temporal	<i>Life-time</i> (horizonte de vida - 51 anos)
Taxa de desconto	5% para custos e efeitos da avaliação econômica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade Anos de vida
Estimativas de efetividade	KEYNOTE-522 ClinicalTrials.gov número, NCT03036488
Estimativa de custos	Custos diretos médicos: aquisição de medicação para tratamento neoadjuvante e adjuvante, custo de cirurgia, custo de radioterapia, custo de recorrência da doença (locorregional e metastática, incluindo 1L e subsequente custo de 2L+), custo de manejo de doença, eventos adversos e custos de cuidados terminais
Moeda	BRL, R\$

<b>Modelo escolhido</b>	Modelo de Markov
<b>Análise de sensibilidade</b>	Análise determinística, análises de cenários, análise probabilística

Fonte: Elaboração própria.

### 7.1.2 Métodos

#### População-alvo

A população-alvo do modelo incluiu mulheres com idade  $\geq 18$  anos com CMTN em estágio inicial de alto risco. As características basais das pacientes, incluindo idade inicial, peso corporal e área de superfície corporal (ASC) foram obtidas do banco de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (41) (**Tabela 8**). Os desvios padrão (DP) para peso e ASC não estavam disponíveis no IBGE, portanto, esses foram estimados da seguinte maneira: 1) para peso médio: multiplicando-se o peso médio específico do Brasil pela razão entre o desvio padrão (DP) de peso e o peso médio proveniente do ensaio KN-522; 2) Para ASC: multiplicando-se a ASC média específica para o Brasil pela razão entre o desvio padrão (DP) de ASC e ASC média proveniente do ensaio KN-522 (7,29). O modelo assumiu 100% de mulheres.

**Tabela 8.** Características da coorte modelo.

Parâmetros	Valor	Fonte
Idade inicial	49,00	IBGE (41)
Peso corporal médio (kg)	63,25	
ASC média (m <sup>2</sup> )	1,63	
DP de peso corporal (kg)	14,77	Calculado multiplicando o peso médio específico do Brasil/ASC pela razão entre DP de peso/ASC e peso médio/ASC proveniente do ensaio KN-522.
DP da ASC (m <sup>2</sup> )	0,19	

Fonte: elaboração própria **Legenda:** ASC: área de superfície corporal; DP: desvio padrão

#### Perspectiva

Esta avaliação econômica foi desenvolvida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS); portanto, apenas os custos diretos de saúde foram incluídos na análise custo-efetividade (ACE).

#### Intervenção e comparador

O modelo de custo-efetividade incluiu tratamento e comparador avaliados pelo estudo KEYNOTE-522, ou seja, pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada. No estudo KEYNOTE-522, os esquemas foram administrados da seguinte maneira (7,29):

- Pembrolizumabe associado à quimioterapia<sup>1</sup>
  - Fase neoadjuvante: quatro ciclos de infusão intravenosa (IV) de pembrolizumabe (200 mg) uma vez a cada 3 semanas associado à paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana) mais carboplatina (5 mg/ml uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas), seguido por quatro ciclos de pembrolizumabe associado à doxorubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) ou epirrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) mais ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes).
  - Cirurgia: cirurgia definitiva 2 a 6 semanas após o último ciclo da fase neoadjuvante.
  - Fase adjuvante: radioterapia conforme indicação e de infusão intravenosa (IV) de pembrolizumabe (200mg) uma vez a cada 3 semanas por até nove ciclos.
  
- Quimioterapia isolada
  - O comparador quimioterápico no SUS é baseado em antraciclina, ciclofosfamida e taxano com ou sem platina. A platina começou a ser usada mais recentemente após a publicação do estudo KEYNOTE-522. De acordo com a meta-análise de Cortes et al. (2023), descrita em detalhes no PTC, o regime de quimioterapia do KN-522 é superior ou no mínimo não diferente dos outros regimes de quimioterapia disponíveis no SUS, de acordo com as estimativas indiretas. Desta forma, julgou-se apropriado utilizar os dados do regime comparador do KN-522 como generalizáveis (inclusive de maneira conservadora, isto é, potencialmente superestimando os benefícios das demais quimioterapias) para os regimes de

---

<sup>1</sup> Pembrolizumabe nas fases neoadjuvante e adjuvante tem duração total limitação de até 17 ciclos.

quimioterapia que podem ser utilizados na prática clínica nos CACONs e UNACONs.

- Fase adjuvante: radioterapia conforme indicação.

### Desfechos da avaliação econômica

Custos diretos e a efetividade em termos de ganho em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês, *quality-adjusted life year*) e ganho em anos de vida (AV), bem como as respectivas razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foram considerados como os desfechos primários dessa análise. Todos os custos foram informados em reais (R\$) para o ano de 2025.

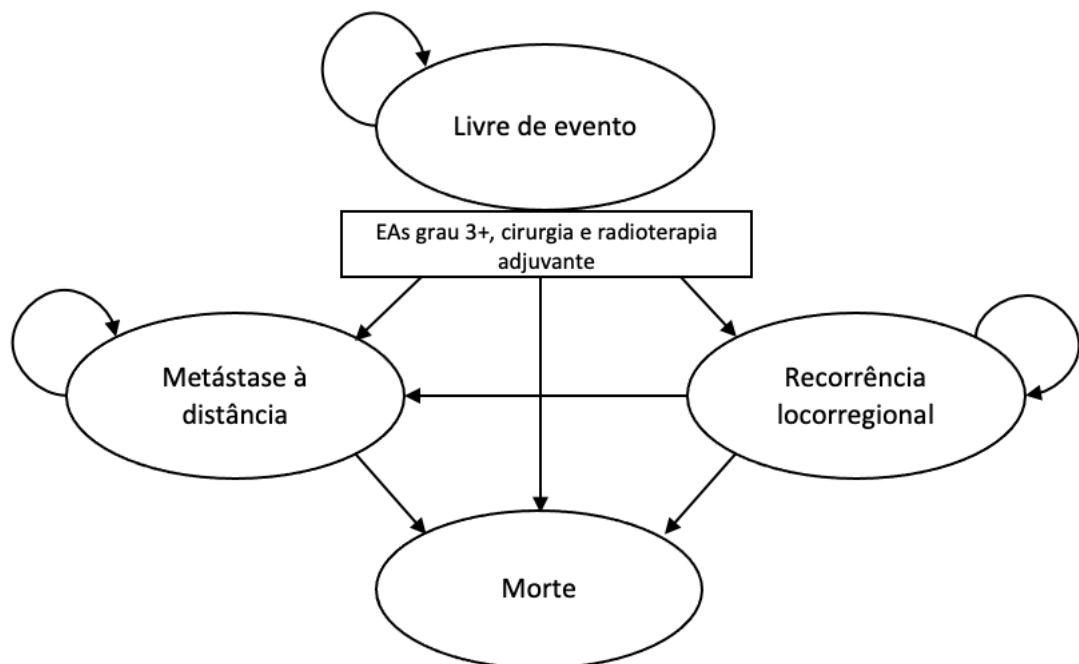
### Método analítico escolhido

O modelo de custo-efetividade foi desenvolvido no Microsoft Excel® 2016 utilizando um modelo de coorte de Markov. O modelo inclui quatro estados de saúde mutuamente excludentes: (i) livre de eventos (LE); (ii) recorrência locorregional (RL); (iii) metástase à distância (MD) e (iv) óbito, para acompanhar o curso da doença e a sobrevivência das pacientes ao longo da vida (Figura 7). Foi utilizado um modelo de Markov pois este pode capturar explicitamente a trajetória da doença de pacientes com CMTN em estágio inicial. Este modelo diferencia os estados de saúde por tipo de recorrência (RL ou MD), pois o desfecho primário (SLE do estudo KEYNOTE-522) abrange ambos os tipos de eventos de recorrência (7,29). Espera-se que esses dois tipos de recorrência tenham implicações diferentes sobre o prognóstico dos pacientes e, portanto, apresentem diferentes resultados e custos de saúde.

Todas as pacientes começam no estado “LE”. Ao final de cada ciclo, as pacientes que estão no estado “LE” podem permanecer no estado “LE”, passar para o estado “RL”, passar para o estado “MD” ou morrer. As pacientes que estão no estado “RL” podem permanecer no estado “RL”, passar para o estado “MD” ou morrer. As transições acontecem ao final de cada ciclo, e transições de volta para o estado “LE” não acontecem. Da mesma forma, as pacientes que estão no estado “MD” podem permanecer no estado “MD” ou morrer ao final de cada ciclo, mas não conseguem fazer a transição de volta para o estado “LE” ou “RL”. Para cada estado de saúde, foram atribuídos custos e

utilidades de saúde específicos para calcular os custos cumulativos e o QALY cumulativo ao longo do horizonte de tempo modelado.

Além dos quatro estados de saúde mutuamente excludentes, o modelo considerou os seguintes eventos clínicos: eventos adversos (EAs) de grau  $\geq 3$  das fases combinadas neoadjuvante e adjuvante, cirurgia após a fase neoadjuvante e radioterapia na fase adjuvante. Da mesma forma, para cada evento clínico, um decréscimo de utilidade ou incidência de custos (aplicável apenas a EAs de Grau  $\geq 3$ ) foram considerados no modelo.



**Figura 7.** Modelo conceitual da avaliação de custo-efetividade e custo-utilidade.

**Legenda:** EAs: eventos adversos

### Horizonte temporal

O modelo adotou um horizonte *life-time* (horizonte de vida). Com base nas diretrizes práticas (39), o horizonte temporal do modelo de custo-efetividade deve ser suficientemente longo para refletir as diferenças em custos e eficácia entre as tecnologias consideradas (42). Para acomodar isto, o modelo possui 51 anos (quando a coorte de pacientes atingiria 100 anos de idade).

### Duração do ciclo

O modelo utilizou uma duração de ciclo semanal para permitir uma estimativa precisa da evolução clínica da doença. O modelo inclui a flexibilidade de aplicar uma correção de meio ciclo, na qual a regra trapezoidal foi seguida. No caso base, a correção de meio de ciclo foi aplicada correção de meio ciclo.

#### Taxa de desconto

É uma prática padrão aplicar descontos aos custos e à efetividade, uma vez que o custo e a efetividade são atribuídos a um valor mais elevado hoje do que no futuro para esses parâmetros. Na análise do caso base, tanto os custos quanto a efetividade foram descontados em 5% ao ano, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde (43). Nas análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais, foram testadas taxas de desconto anuais de 0% e 10%.

#### Efetividade clínica

Os resultados do estudo KEYNOTE-522 (7,29,30) forneceram dados de eficácia, utilidade e segurança para o modelo de custo-efetividade (data de corte dos dados: 22 de março de 2024).

#### Probabilidade de transição

O **Quadro** apresenta um resumo das abordagens de estimativa e fontes de dados para transições de estado de saúde ilustradas na Figura 7.

**Quadro 8.** Resumo das transições dos estados de saúde consideradas no modelo econômico.

Transições	Abordagem de estimativa	Fonte
LE → RL LE → MD LE → Morte	<p>As probabilidades de transição dependentes do tempo (PTs) foram estimadas com base em 1) SLE extrapolada e 2) proporção de RL, MD e morte como o primeiro evento de SLE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Utilizando os dados das pacientes do KEYNOTE-522, a SLE foi extrapolada com base em funções paramétricas para cada braço.</li> <li>▪ A probabilidade de apresentar RL, MD ou morte por ciclo foi estimada a partir da SLE.</li> <li>▪ A probabilidade de as pacientes apresentarem RL, MD e morte como o primeiro evento de SLE no Ano 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ KEYNOTE-522</li> <li>▪ Tábua de Vida Brasileira para transições para a morte (44)</li> </ul>

Transições	Abordagem de estimativa	Fonte
	<p>e Ano 2+, respectivamente, foi obtida no ensaio clínico KEYNOTE-522.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>As PTs de LE → RL, LE → MD e LE → óbito foram então calculados com base na probabilidade de ocorrência do evento (RL, MD ou óbito) e nas proporções de cada evento.</li> <li>As PTs de LE → morte foram restringidas para serem pelo menos tão elevadas quanto a mortalidade natural por todas as causas.</li> </ul>	
<b>RL → MD</b> <b>RL → Morte</b>	<p>As PTs começando em RL foram consideradas equivalentes entre os braços e constantes em todos os ciclos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>As PTs de RL → MD ou morte foram obtidas do ensaio clínico KEYNOTE-522, reunindo dados dos dois braços de tratamento.</li> <li>As proporções de pacientes com MD e morte, respectivamente, foram obtidas no ensaio clínico KEYNOTE-522.</li> <li>As PTs de RL → MD e RL → morte foram calculadas com base na probabilidade de ocorrer qualquer evento (MD ou morte) e nas proporções de cada evento.</li> <li>As PTs de RL → morte foram restringidas para serem pelo menos tão elevadas quanto a mortalidade natural por todas as causas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KEYNOTE-522</li> <li>Tábua de Vida Brasileira para transições para a morte (44)</li> </ul>
<b>MD → Morte</b>	<p>PT de MD → morte foi estimada com base na taxa de tratamento, na proporção esperada de tratamentos de primeira linha (1L) no estado de MD e na eficácia desses tratamentos de 1L em termos de SG média</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O KEYNOTE-522 foi selecionado como fonte para estimar a SG média de todos os pacientes após metástases à distância. Portanto, não foi necessário considerar nenhuma taxa de tratamento separada e combinação de tratamento esperada.</li> <li>As PTs de MD → mortes foram limitadas a serem pelo menos tão altas quanto a mortalidade natural por todas as causas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KEYNOTE-522</li> <li>Tábua de Vida Brasileira para transições para a morte (44)</li> </ul>

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** 1L: 1ª linha, LE: livre de eventos, MD: metástases à distância, ND: não disponível, PT: probabilidade de transição, RL: recorrência locorregional, SG: sobrevida global, SLE: sobrevivência livre de eventos

### Transições do estado LE

Para os braços pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada, as PTs de LE → RL, LE → MD e LE → morte foram estimadas com base na probabilidade do primeiro evento de SLE podendo este evento ser RL, MD ou morte e as proporções considerando as proporções correspondentes quando cada evento ocorreu em primeiro evento.

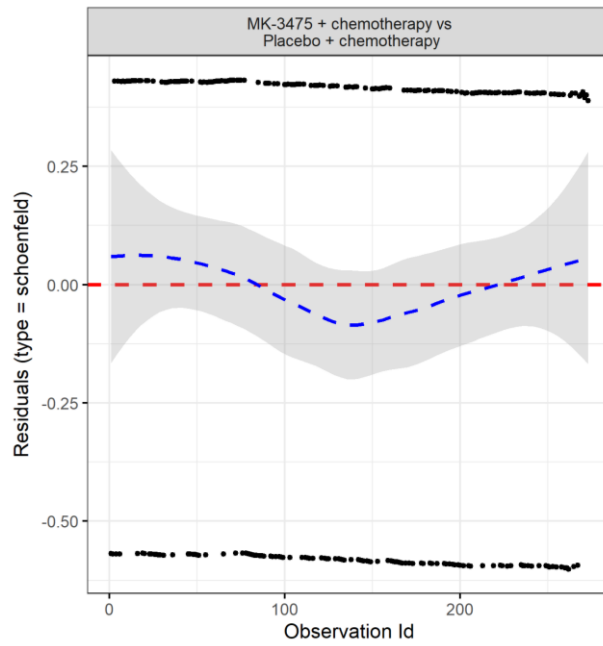
### Abordagem para estimar SLE

A SLE para pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada foi estimada usando os dados das pacientes do ensaio KEYNOTE-522 (data de corte dos dados: 22 de março de 2024). Como uma abordagem de modelagem geral, foram derivados diferentes modelos paramétricos (exponencial, Weibull, lognormal, log-logístico, Gompertz, gama e gama generalizada) dos dados das pacientes do estudo KEYNOTE-522, para extrapolar a SLE ao longo do horizonte de tempo modelado. O ajuste da curva de sobrevida foi realizado de acordo com as diretrizes da Unidade de Apoio à Decisão (DSU) do NICE (45).

### Modelos de sobrevida conjunta versus modelos de sobrevida separados

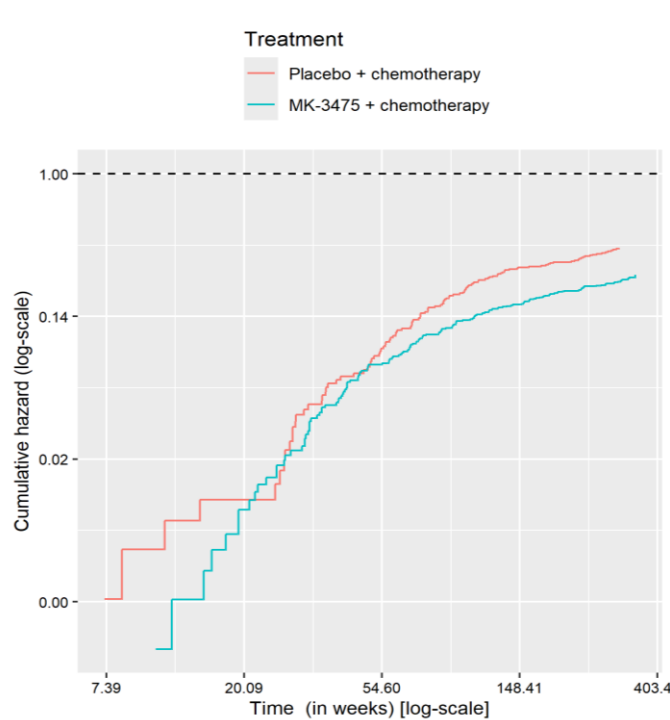
Primeiramente, o pressuposto de risco proporcional foi realizado para avaliar duas abordagens para os regimes avaliados de pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada, ou seja, modelos de sobrevida conjunta versus modelos de sobrevida separados. Quando o pressuposto de risco proporcional fosse válido, os modelos de sobrevida conjunta seriam explorados para ambos os braços, nos quais os dados agrupados dos dois braços seriam ajustados e os mesmos modelos de sobrevida seriam aplicados a ambos os braços. Quando o pressuposto de risco proporcional fosse violado, seriam considerados modelos de sobrevida separados, nos quais seriam ajustados dados específicos de cada grupo, e modelos de sobrevida independentes seriam considerados para cada braço.

O pressuposto de risco proporcional foi avaliado pelo teste residual de *Schoenfeld*, no qual um valor  $p$  de 0,65 não sugeriu violação estatisticamente significativa da suposição de risco proporcional (Figura 8). Assim, foi realizada inspeção visual dos gráficos de risco log-cumulativos para os dois braços (Figura 9). Como os gráficos de risco log-cumulativo dos dois braços se cruzaram, é implausível que a suposição de risco proporcional seja válida. Portanto, modelos de sobrevida separados foram ajustados para cada braço para projetar o SLE específico de cada grupo.



Legenda: MK-3475: pembrolizumabe

Figura 8. Gráfico residual de Schoenfeld para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522.



Legenda: MK-3475: pembrolizumabe

Figura 9. Gráfico de risco cumulativo logarítmico para sobrevida livre de evento do ensaio KEYNOTE-522.

Ao ajustar modelos de sobrevida separados para cada braço, modelos paramétricos padrões (de uma peça só) foram ajustados primeiramente, incluindo exponencial, Weibull, lognormal, log-logístico, Gompertz, gama e gama generalizado. Testes estatísticos baseados no critério de informação de Akaike (AIC) e no critério de informação Bayesiano (BIC), combinados com inspeção visual, foram utilizados para selecionar as distribuições paramétricas mais adequadas.

Para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia, o AIC e o BIC são apresentados no Tabela 9, e os ajustes da curva SLE são apresentados na Figura 10. Com base no AIC e no BIC, ao modelo paramétrico gama generalizado proporciona o melhor ajuste, cuja seleção foi posteriormente confirmada com base na inspeção visual.

Para o braço de quimioterapia, o AIC e o BIC são apresentados na Tabela 10, os ajustes da curva SLE são apresentados na Figura 11. De acordo com o AIC, a gama generalizada proporciona o melhor ajuste. De acordo com o BIC, a distribuição log-normal é a que melhor se ajusta. Embora a inspeção visual sugira que a gama generalizada é mais plausível, nenhuma das distribuições se ajusta bem aos dados SLE observados. Desta forma, como os modelos paramétricos padrão não fornecem um bom ajuste aos dados observados, optou-se por não os utilizar e explorar o uso de modelos por partes (*piecewise models*).

**Tabela 9.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Modelos paramétricos padrão - AIC e BIC.

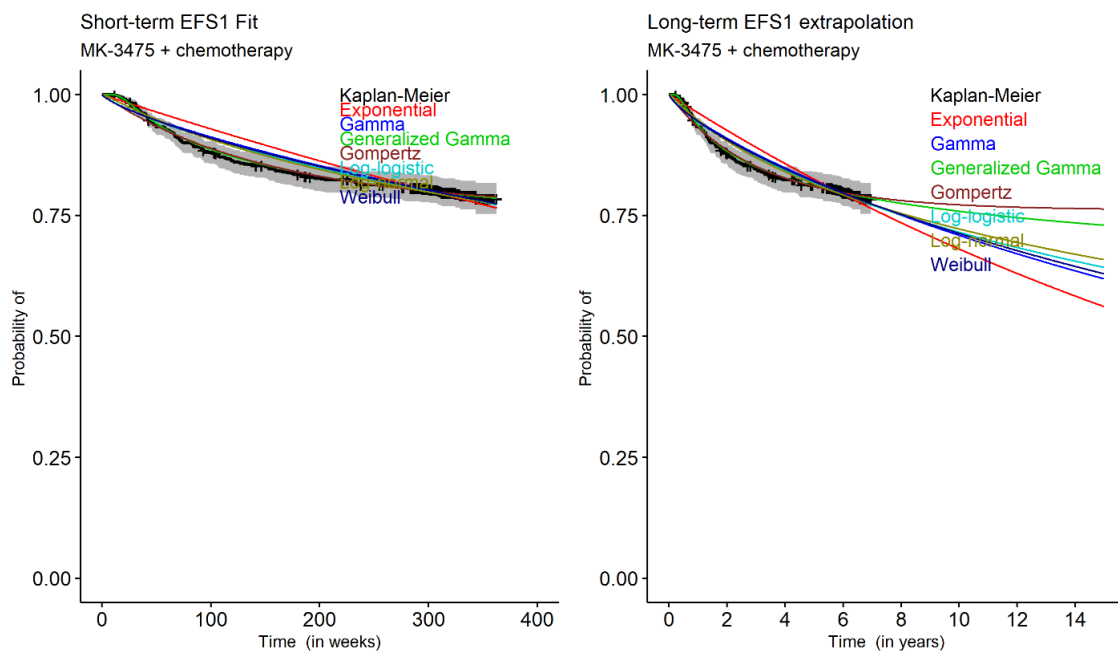
Model	AIC	BIC	Média
Exponencial	2.613,54	2.618,20	2.615,87
Weibull	2.603,01	2.612,34	2.607,67
Log-normal	2.581,94	2.591,27	2.586,61
Log-logistic	2.598,09	2.607,42	2.602,75
Gompertz	2.574,99	2.584,32	2.579,66
Gama	2.605,09	2.614,41	2.609,75
Gama generalizada	<b>2.543,93</b>	<b>2.557,92</b>	<b>2.550,93</b>

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

**Tabela 10.** Quimioterapia – Modelos paramétricos padrão – AIC e BIC.

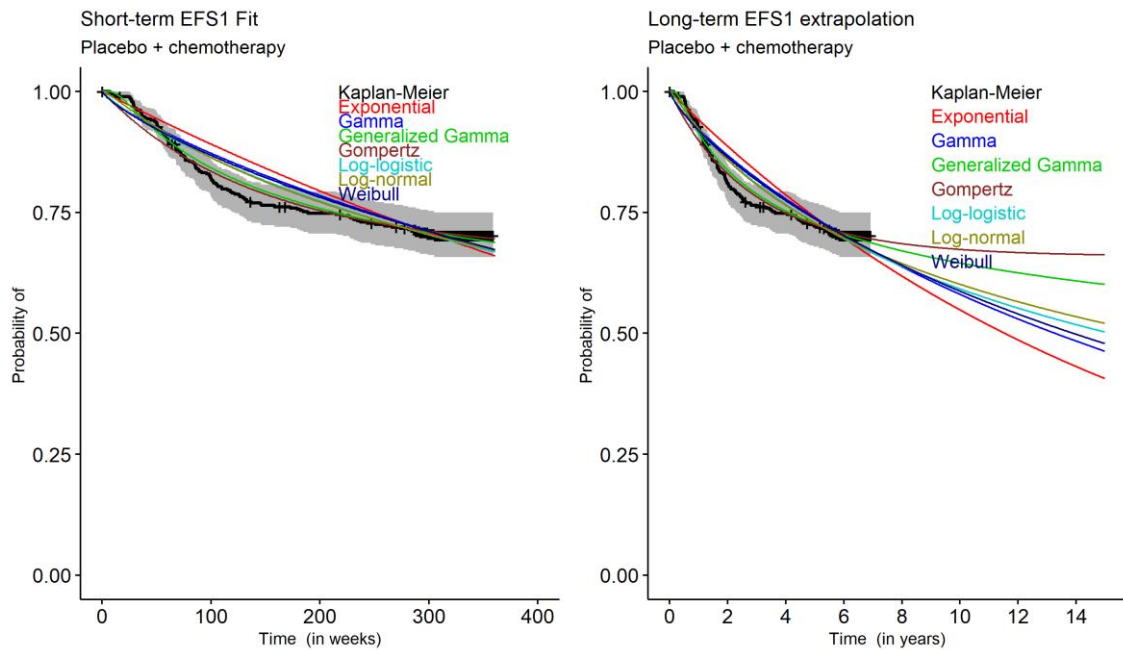
Modelo	AIC	BIC	Média
Exponencial	1.773,07	1.777,04	1.775,06
Weibull	1.768,28	1.776,22	1.772,25
Log-normal	1.750,79	1.758,72	1.754,76
Log-logistic	1.762,30	1.770,23	1.766,26
Gompertz	1.746,09	1.754,02	1.750,06
Gama	1.770,15	1.778,08	1.774,12
Gama generalizada	<b>1.733,77</b>	<b>1.745,67</b>	<b>1.739,72</b>

Fonte: Elaboração própria. Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion



Legenda: MK-3475: pembrolizumabe

**Figura 10.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia - ajuste de curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos.



**Legenda:** MK-3475: pembrolizumabe

**Figura 11.** Quimioterapia - ajuste de curva paramétrica padrão para sobrevida livre de eventos.

#### Pontos de corte dos modelos por partes

Os pontos de corte dos modelos por partes foram identificados de acordo com três abordagens: função de risco, gráfico de risco cumulativo, e testes de Chow (46). Os pontos de tempo com alterações mais pronunciadas foram selecionados como pontos de corte. Os gráficos de risco de ambos os braços são apresentados na Figura 12, e os pontos de corte da semana 52 e da semana 209 foram selecionados porque são pontos de viragem para a função de risco. Da mesma forma, os gráficos de risco cumulativo na Figura 13 sugerem que a semana 52 e na semana 209 foram os pontos de viragem e, portanto, foram selecionadas como ponto de corte. Testes de Chow (46) foram realizados para estimar alterações estruturais na curva de Kaplan-Meier (KM). Com base nos testes de Chow, a semana 104 sugere potenciais alterações estruturais na inclinação da curva de risco cumulativo (ou seja, a taxa de risco) e foi selecionadas como pontos de corte.

Em resumo, modelos por partes paramétricos foram explorados com cada um dos três pontos de corte: semana 52, semana 104 e semana 209. Para estes modelos, os dados de Kaplan-Meier observados foram usados diretamente para o período dentro dos

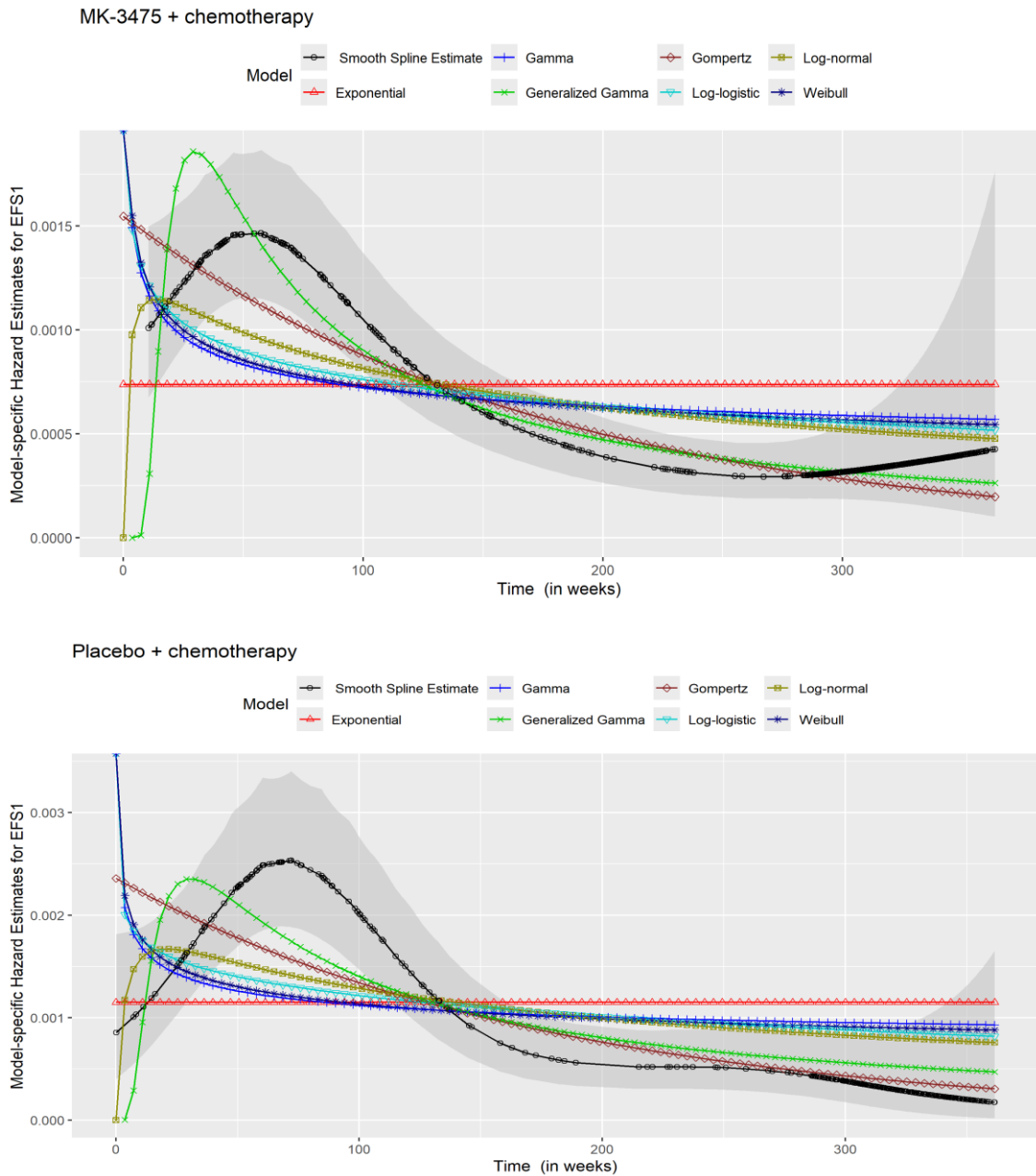
pontos de corte específicos e, em seguida, foi utilizada uma distribuição paramétrica para estimar a SLE para o restante do horizonte temporal.

Em termos de seleção do ponto de corte, definir o ponto de corte em 1 ano representa uma abordagem equilibrada entre a qualidade do ajuste e a disponibilidade de dados pós-corte suficientes para estimar o modelo paramétrico de forma confiável. Embora um ponto de corte de 2 anos possa produzir um alinhamento mais próximo com a curva KM durante o período de acompanhamento inicial, ele se baseia em um conjunto de dados menor para estimar a distribuição paramétrica usada na parte final do acompanhamento e para extrapolação. Essa limitação pode comprometer a robustez das projeções de longo prazo. Além disso, o uso de um modelo paramétrico *single-piece* resulta em um ajuste subótimo aos dados observados e produz extrapolações menos plausíveis além da curva Kaplan-Meier. Portanto, no modelo do caso-base, considerou-se o ponto de corte da semana 209 com distribuição exponencial. O caso-base usa dados do Kaplan-Meier da sobrevida livre de evento de até 4 anos, o que permite um excelente ajuste aos dados de teste até esse ponto. Após 4 anos, os pontos de dados restantes são usados para informar um ajuste paramétrico para extrapolar o SLE no restante do horizonte de tempo.

O modelo inicial de melhor ajuste para ambos os braços de tratamento foi a distribuição gama generalizada. Embora essa escolha tenha sido corroborada pelos valores de AIC/BIC e pela inspeção visual, avaliações posteriores revelaram uma limitação crítica: para o braço do pembrolizumabe, ao aplicar um modelo *piecewise* com um ponto de corte na semana 209, a matriz de variância-covariância não convergiu. Esse problema nos impede de conduzir o PSA localmente, conforme necessário.

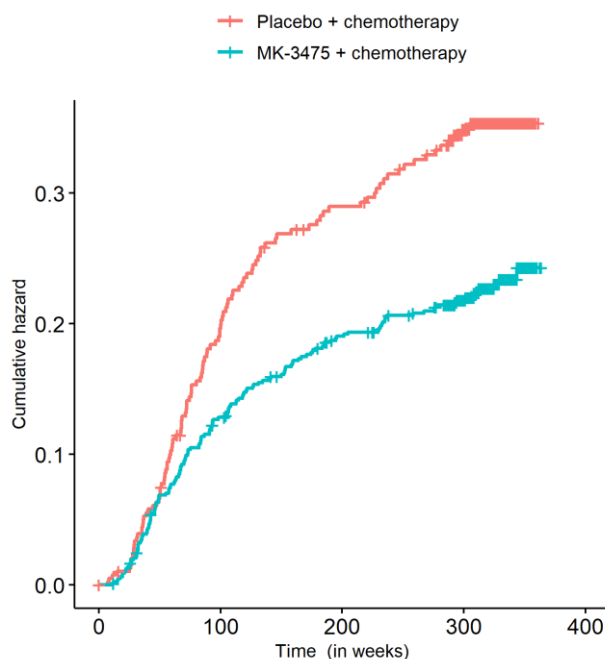
Além disso, esse cenário produziu um resultado dominante, que pode parecer excessivamente otimista ou implausível. Dadas essas preocupações, é razoável excluir o modelo gama generalizado, apesar de seu ajuste estatístico. Conseqüentemente, propomos selecionar o segundo melhor modelo de ajuste — a distribuição exponencial — como uma alternativa mais prática, reconhecendo suas limitações. O ajuste exponencial foi a melhor distribuição de ajuste de acordo com o BIC para ambos os braços. Com base na AIC, o lognormal foi o melhor ajuste no braço do pembrolizumabe e entre as 3 principais distribuições no braço da quimioterapia, portanto, um cenário

alternativo é fornecido com distribuições lognormais para ambos os braços. O ponto de corte de 52 semanas foi testado nas análises de cenários. As estimativas paramétricas, AIC e BIC associadas a todos os modelos paramétricos são apresentadas no Apêndice 6.



**Legenda:** MK-3475: pembrolizumabe

**Figura 12.** Gráfico de risco de sobrevida livre de eventos para ambos os braços do estudo KEYNOTE-522.



**Figura 13.** Gráfico de risco de sobrevida livre de eventos para ambos os braços do estudo KEYNOTE-522.

#### Funções paramétricas da semana 209 em diante

Da mesma forma, sete funções paramétricas, incluindo exponencial, Weibull, lognormal, log-logística, Gompertz, gama e gama generalizada, foram ajustadas para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada respectivamente, e o melhor ajuste foi selecionado com base em AIC, BIC, e inspeção visual.

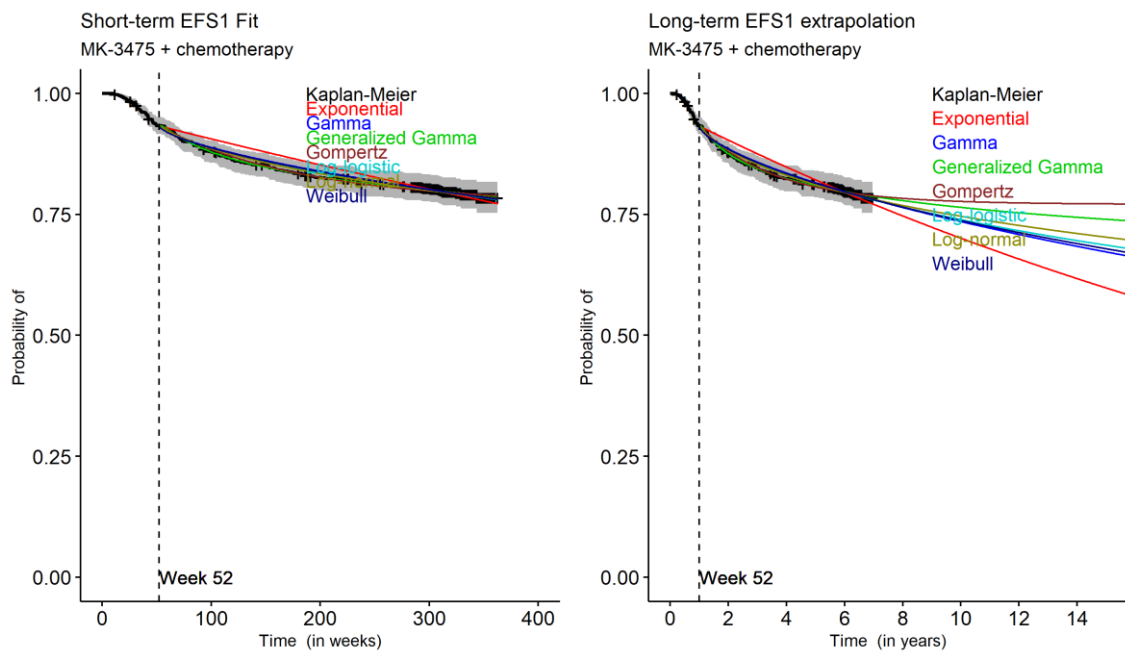
Para pembrolizumabe associado à quimioterapia, o AIC e o BIC são apresentados na Tabela 11, e os ajustes da curva SLE são apresentados na Figura 14. No caso base, optou-se pela distribuição exponencial.

Para o braço de quimioterapia, o AIC e o BIC são apresentados na Tabela 12, e os ajustes da curva SLE são apresentados na Figura 15. A distribuição exponencial foi selecionada como distribuição do caso base para o braço de quimioterapia.

**Tabela 11.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Modelos paramétricos por partes após semana 209 - AIC e BIC.

Modelo	AIC	BIC	Média
Exponencial	401,25	401,70	403,48
Weibull	401,85	410,75	406,30
Log-normal	401,84	410,74	406,29
Log-logistic	401,15	410,05	405,60
Gompertz	402,45	411,35	406,90
Gama	401,82	410,72	406,27
Gama generalizada	403,86	417,21	410,54

Fonte: Elaboração própria. Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion



Legenda: MK-3475: pembrolizumabe

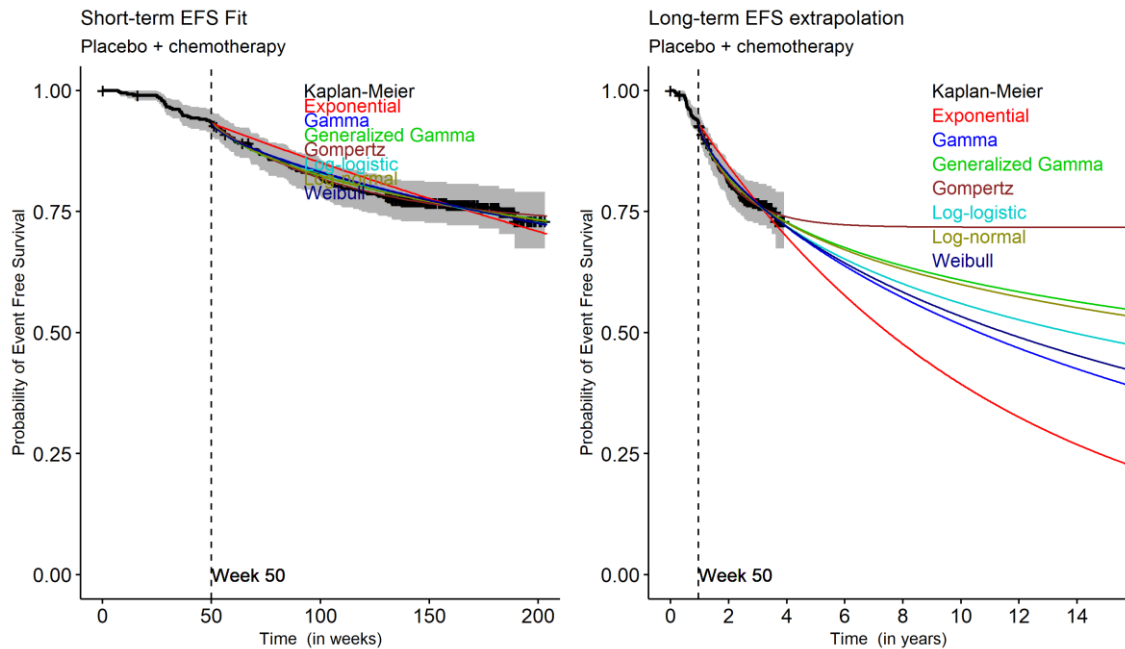
**Figura 14.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia - ajustes de curva paramétrica por partes após a semana 52.

**Tabela 12.** Quimioterapia - Modelos paramétricos por partes após a semana 209 - AIC e BIC.

Modelo	AIC	BIC	Média
Exponencial	291,63	295,28	293,46
Weibull	293,41	300,72	297,06
Log-normal	292,10	299,40	295,75

Log-logistic	293,29	300,59	296,94
Gompertz	292,03	299,33	295,68
Gama	293,45	300,75	297,10
Gama generalizada	292,18	303,14	297,66

Fonte: Elaboração própria. Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion



Legenda: MK-3475: pembrolizumabe

Figura 15. Quimioterapia - ajustes de curva paramétrica por partes após a semana 52.

### Resumo das funções paramétricas para SLE

Os modelos paramétricos para SLE para a análise do caso base foram selecionados com base no ajuste estatístico, inspeção visual e plausibilidade clínica do modelo extrapolado e estão resumidos abaixo para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia e braço quimioterapia, respectivamente (Quadro). As curvas SLE modeladas no caso base e as curvas KM observadas são apresentadas na Figura 16.

Quadro 9. Resumo das funções paramétricas da SLE consideradas no modelo econômico.

Tratamento	Função paramétrica do caso base	Análises de cenários realizadas
Pembrolizumabe associado à quimioterapia	Modelo Piecewise no ponto de corte da semana 209 - Exponencial	As mesmas distribuições são selecionadas para ambos os braços em cada cenário:

<p><b>Quimioterapia</b></p>	<p>Modelo Piecewise no ponto de corte da semana 209 - Exponencial</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modelo one-piece – distribuição gama generalizada</li> <li>▪ Modelo one-piece – distribuição Gompertz</li> <li>▪ Modelo Piecewise no ponto de corte da semana 52 - distribuição Gompertz</li> <li>▪ Modelo Piecewise no ponto de corte da semana 52 - distribuição log-normal</li> </ul>
-----------------------------	---	---

Fonte: Elaboração própria

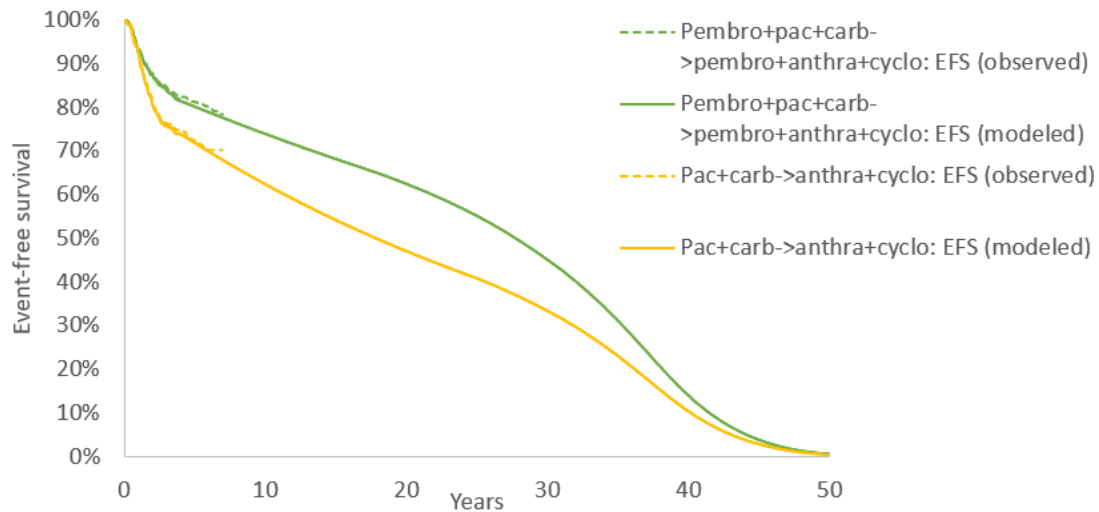


Figura 16. Resumo das funções paramétricas da SLE consideradas no modelo econômico.

### Validação das curvas de SLE

Considerando a incerteza associada à extrapolação a longo prazo da SLE, é importante validar cuidadosamente as projeções da SLE. A validação das curvas SLE foi conduzida 1) comparando a SLE modelada versus a SLE observada no ensaio KEYNOTE-522, e 2) comparando a SLE modelada versus fontes externas.

Especificamente, a SLE modelada em 3 e 5 anos (ou seja, 3 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 83,9%, quimioterapia isolada = 75,8%; 5 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 80,2%, quimioterapia isolada = 71,8%) são comparáveis à SLE observada em 3 e 5 anos (ou seja, 3 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 84,6% e quimioterapia isolada = 76,4%; 5 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 81,2%, quimioterapia = 72,2% (Tabela 13 e Tabela 14), e as

curvas SLE modeladas se ajustam adequadamente às curvas SLE observadas (Figura 16 e Figura 17).

Uma revisão da literatura direcionada foi realizada para identificar estudos que relatam SLE de longo prazo em pacientes com CMTN em estágio inicial após quimioterapia neoadjuvante. Foram identificadas duas fontes externas, Walsh 2019 (47) e Sikov 2019 (CALGB 40603) (48). Especificamente, Walsh 2019 (47) foi um estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de CMTN entre janeiro de 2000 e dezembro de 2015, com acompanhamento médio de 30 meses. Sikov 2019 (CALGB 40603) (48) foi um estudo randomizado e aberto de fase II com 443 pacientes com CMTN em estágio II ou III, que foi projetado para examinar o impacto da adição de carboplatina e/ou bevacizumabe à quimioterapia neoadjuvante convencional.

A SLE do braço quimioterapia no caso base foi comparada com a sobrevida livre de doença (SLD) após quimioterapia neoadjuvante descrita por Walsh 2019 (47), e com a SLE após quimioterapia neoadjuvante à base de carboplatina descrita por Sikov 2019 (48), respectivamente. Conforme apresentado na Figura 19, a curva de SLE projetada para o braço quimioterapia corresponde bem à curva de SLD de Walsh 2019 (47) e à curva de SLE de Sikov 2019 (48), o que confirma a plausibilidade das projeções para SLE.

Como ainda não existem dados clínicos ou reais de SLE de no mesmo horizonte temporal - *lifetime* - adotado nesta análise, para pacientes com CMTN em estágio inicial que receberam pembrolizumabe, a plausibilidade da SLE projetada em longo prazo do braço de pembrolizumabe associada à quimioterapia foi validada com um painel de especialistas nesta área terapêutica.

**Tabela 13.** Sobrevida livre de eventos modelada (%) vs. sobrevida livre de eventos observada (%) para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia.

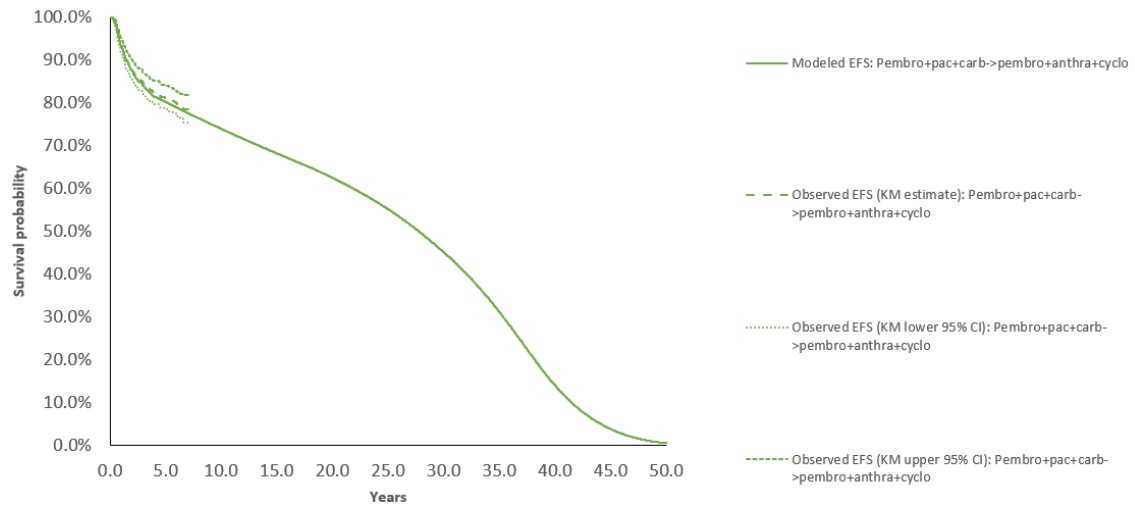
Pembro + quimio	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos	8 anos	10 anos	20 anos
SLE modelada	98,34	93,15	89,75	87,50	83,95	80,15	76,35	73,92	62,46
SLE observada	98,34	93,35	90,01	87,83	84,60	81,22	N/A	N/A	N/A

**Fonte:** Elaboração própria. **Legenda:** Pembro: pembrolizumabe, NA: não se aplica, quimio: quimioterapia, SLE: sobrevida livre de evento

**Tabela 14.** Sobrevida livre de eventos modelada (%) vs. sobrevida livre de eventos observada (%) para o braço quimioterapia.

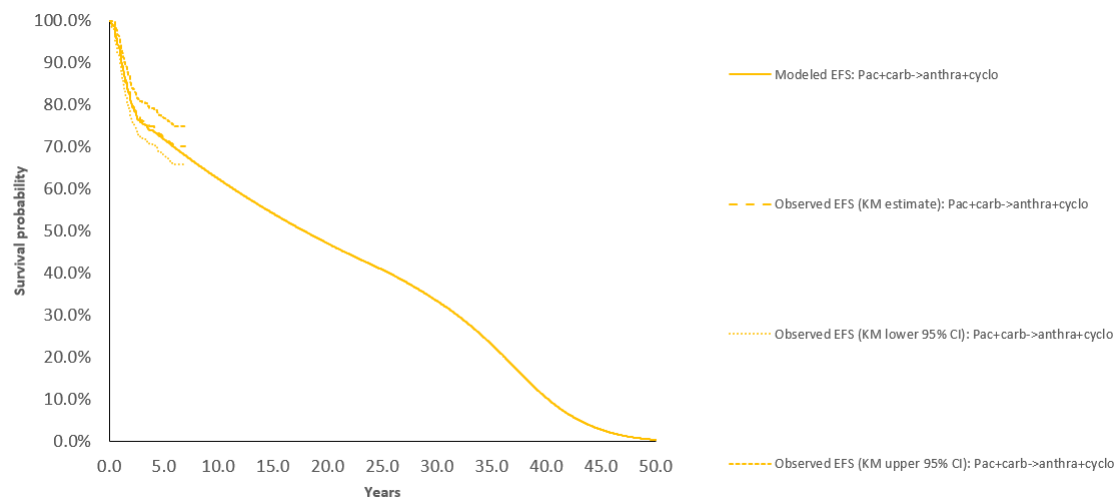
Quimio	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos	8 anos	10 anos	20 anos
SLE modelada	98,53	92,40	85,46	81,70	75,77	71,84	66,01	62,38	47,04
SLE observada	98,46	92,53	85,79	81,11	76,43	72,22	N/A	N/A	N/A

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** NA: não se aplica, Quimio: quimioterapia, SLE: sobrevida livre de evento



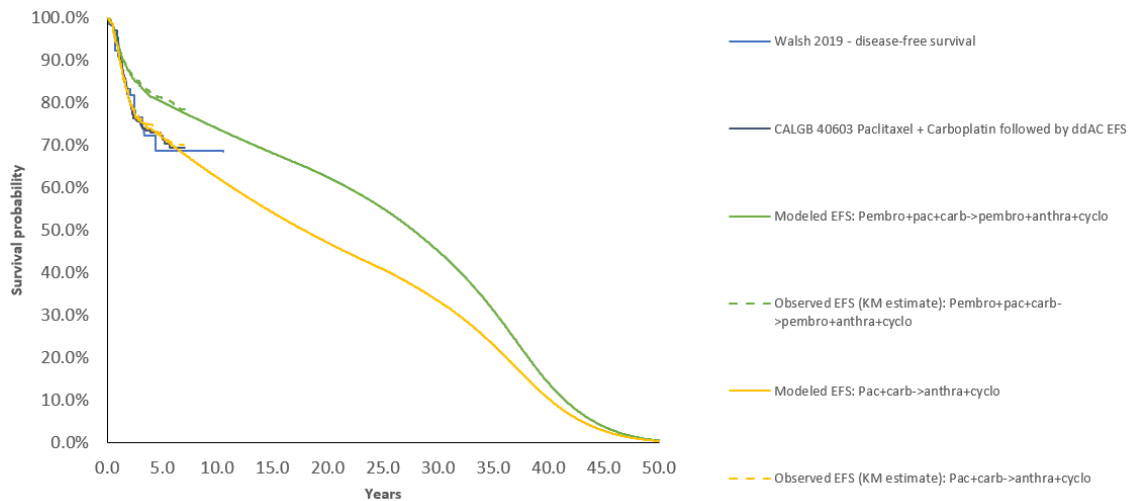
**Legenda:** IC: intervalo de confiança, SL: sobrevida livre de evento, KM: *Kaplan-Meier*

**Figura 17.** Sobrevida livre de eventos modelada vs. sobrevida livre de eventos observada para o braço pembrolizumabe associado à quimioterapia.



**Legenda:** IC: intervalo de confiança, KM: *Kaplan-Meier*, SLE: sobrevida livre de evento

**Figura 18.** Sobrevida livre de eventos modelada vs. sobrevida livre de eventos observada para o braço quimioterapia.



**Legenda:** KM: *Kaplan-Meier*, SLE: sobrevida livre de evento

Figura 19. Validação externa das curvas de sobrevida livre de eventos.

### Estimativa de probabilidades de transição de LE→RL, LE→MD e LE→ Morte

Dentro de cada ciclo, a probabilidade específica da causa de cada transição (ou seja, LE → RL, LE → MD e LE → morte) foi calculada com base na probabilidade estimada de um evento de SLE e na probabilidade de o evento SLE ser RL, MD ou óbito (Tabela 15). A probabilidade do evento de SLE ser RL ou MD foi estimada com base em uma análise descritiva da distribuição de eventos por ano desde a randomização usando os dados do estudo KEYNOTE-522. A distribuição de eventos foi estimada separadamente para o pembrolizumabe associado à+ quimioterapia e o braço de quimioterapia.

A probabilidade de evento de SLE foi limitada pela mortalidade natural por todas as causas. Portanto, as PTs de LE → RL, LE → MD e LE → óbito foram calculadas da seguinte forma:

- $PT_{LE \rightarrow RL} = PT_{evento\ SLE} * probabilidade\ do\ primeiro\ evento\ SLE\ ser\ RL$
- $PT_{LE \rightarrow MD} = PT_{evento\ SLE} * probabilidade\ do\ primeiro\ evento\ SLE\ ser\ MD$
- $PT_{LE \rightarrow morte} = \max (PT_{evento\ SLE} * probabilidade\ do\ primeiro\ evento\ SLE\ ser\ morte, probabilidade\ de\ morte\ na\ população\ geral - PT_{LE \rightarrow RL} - PT_{LE \rightarrow MD})$

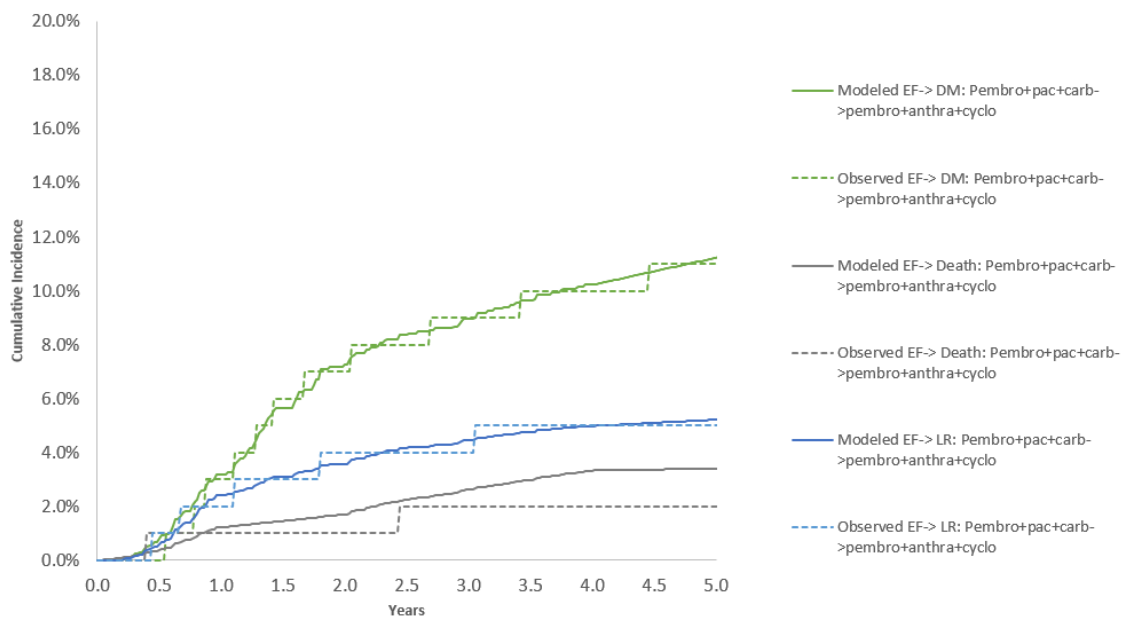
Tabela 15. Probabilidade do primeiro evento da sobrevida livre de eventos.

Braço de tratamento	Ano 1 (%)			Ano 2 (%)			Ano 3 (%)			Ano 4 (%)			Ano 5 (%)		
	LR	DECÍMETRO	Morte	LR	DECÍMETRO	Morte	LR	DECÍMETRO	Morte	LR	DECÍMETRO	Morte	LR	DECÍMETRO	Morte
Pembrolizumabe + quimioterapia	36,54	48,08	15,38	20,93	74,42	4,65	28,00	52,00	20,00	23,53	58,82	17,65	18,18	77,27	4,55
Quimioterapia	44,83	51,72	3,45	25,00	63,64	11,36	44,44	50,00	5,56	0,00	83,33	16,67	11,76	58,82	29,41

Legenda: DM: metástase à distância, RL: recorrência locorregional

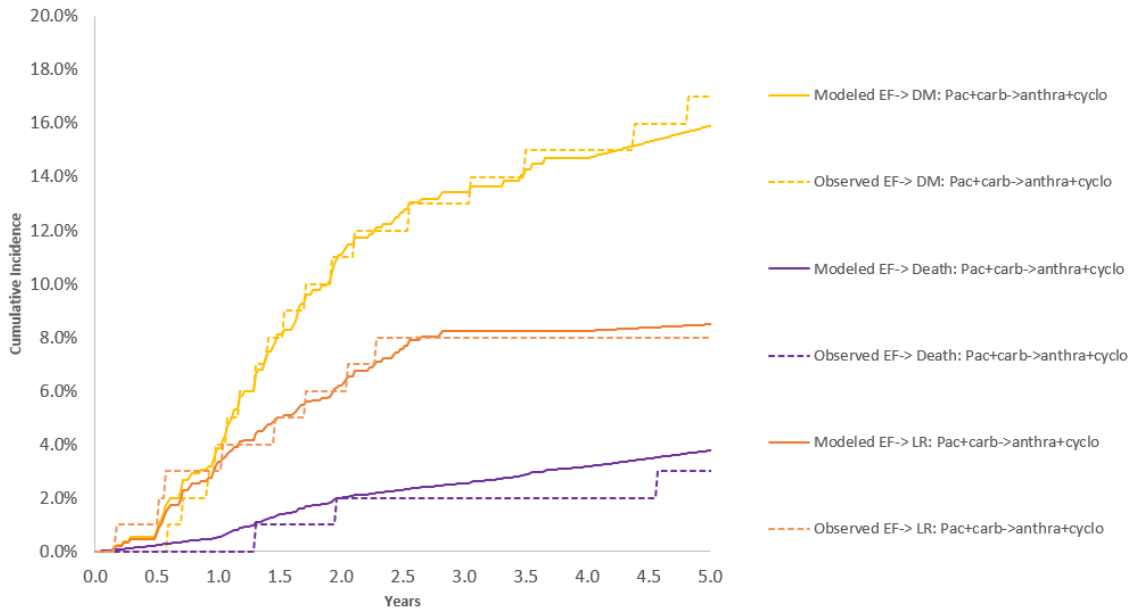
Validação da Incidência Cumulativa de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito

A incidência cumulativa prevista para LE → RL, LE → MD e LE → morte foi validada com a incidência cumulativa que foi produzida usando o método Gray (49), do ensaio KEYNOTE-522. A Figura 19 e a Figura 20, e a Tabela 16 e a Tabela 17 ilustram que as taxas de incidência cumulativa modeladas são comparáveis aos dados observados.



**Legenda:** LE: livre de evento, MD: *metástase à distância*, RL: recorrência locorregional

**Figura 20.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia – Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito.



**Legenda:** LE: livre de evento, MD: metástase à distância, RL: recorrência locorregional

**Figura 21.** Quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito.

**Tabela 16.** Pembrolizumabe associado à quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito.

Incidência cumulativa	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos
<b>LE→ RL</b>						
Modelado	0,61%	2,43%	3,12%	3,58%	4,48%	5,22%
Observado	1,00%	2,00%	3,00%	4,00%	4,00%	5,00%
<b>LE→ MD</b>						
Modelado	0,80%	3,19%	5,67%	7,29%	8,95%	11,23%
Observado	0,00%	3,00%	6,00%	7,00%	9,00%	11,00%
<b>LE→ Death</b>						
Modelado	0,39%	1,23%	1,46%	1,70%	2,62%	3,40%
Observado	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	2,00%	2,00%

**Legenda:** LE: livre de evento, MD: metástase à distância, NA: Não se aplica, RL: recorrência locorregional

**Tabela 17.** Quimioterapia - Incidência cumulativa modelada vs. incidência observada de LE → RL, LE → MD e LE → Óbito.

Incidência cumulativa	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos
<b>LE→ RL</b>						
Modelado	0,69%	3,34%	5,20%	6,19%	8,26%	8,49%
Observado	1,00%	3,00%	5,00%	6,00%	8,00%	8,00%
<b>LE→ MD</b>						

<b>Modelado</b>	0,80%	3,86%	8,13%	11,10%	13,42%	15,91%
<b>Observado</b>	0,00%	4,00%	8,00%	11,00%	14,00%	17,00%
<b>LE→ Death</b>						
<b>Modelado</b>	0,24%	0,53%	1,39%	2,02%	2,55%	3,78%
<b>Observado</b>	0,00%	0,00%	1,00%	2,00%	2,00%	3,00%

**Legenda:** LE: livre de evento, MD: metástase à distância, NA: não se aplica, RL: recorrência locorregional

### Transições a partir do estado RL

As PTs de RL → MD e RL → morte foram estimadas com base nos dados agrupados dos dois braços de tratamento do estudo KEYNOTE-522. Modelos paramétricos foram ajustados ao tempo entre RL e MD ou óbito, e a distribuição exponencial foi considerada a que melhor se ajustou. Considerando a característica de falta de memória da estrutura do modelo de coorte de Markov, foram assumidas PTs constantes do estado RL. As PTs de RL → MD e RL → morte foram calculadas com base nas PTs de RL → MD ou morte, e nas proporções de MD e morte, respectivamente, todos obtidos do KEYNOTE-522 (Tabela 18). Além disso, o modelo restringiu a PT de LR → MD ou morte pela mortalidade natural por todas as causas proveniente da tábua de vida para o Brasil (44).

Portanto, as PTs de LR → MD e RL → óbito foram calculadas da seguinte forma:

- $PT_{RL \rightarrow MD} = PT_{RL \rightarrow MD \text{ ou } \acute{o}bito} * \text{proporção de pacientes que evoluíram de RL para MD}$
- $PT_{RL \rightarrow morte} = \text{máx} (PT_{RL \rightarrow MD \text{ ou } morte} * \text{proporção de morte por RL, probabilidade de morte entre a população em geral} - PT_{RL \rightarrow MD})$

**Tabela 18.** Taxa exponencial de RL para MD ou óbito.

Parâmetros	Valor	Fonte
Taxa exponencial (semanal) de RL para MD ou óbito	0,0063	KEYNOTE-522 (data de corte: 22 março, 2024)
% de eventos de MD (vs. Mortes)	84,78%	

**Legenda:** RL: recorrência locorregional, MD: metástase à distância.

O modelo incluiu a flexibilidade para aplicar diferentes taxas de transição e divisões de eventos do estado RL por braço de tratamento com base nos valores estimados para os dois braços de tratamento do estudo KEYNOTE-522.

### Transições a partir do estado MD

No estado MD, o modelo assumiu que uma proporção de pacientes receberia o tratamento de primeira linha para a doença metastática, que foi obtido do KEYNOTE-522 (Tabela 19).

**Tabela 19.** Proporção de pacientes que receberam tratamentos de primeira linha.

Parâmetro	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	Fonte
Proporção de pacientes que recebem tratamento de primeira linha	76,29%	98,51%	KEYNOTE-522 (data: 22 março 2024)

O modelo estima as PTs desde a MD até óbito com base nos dados do KEYNOTE-522. A SG média após a entrada no estado de MD foi obtida diretamente do estudo KEYNOTE-522 estimada entre todos as pacientes que documentaram recorrência/progressão à distância. Como a SG média foi estimada entre todos as pacientes, independentemente de terem recebido tratamento ou não, as PTs de MD → morte foram estimados com base na SG média, assumindo risco constante (Tabela 20).

**Tabela 20.** KEYNOTE-522 – Probabilidades de transições de MD até a morte.

Tratamentos	SG média (Sem)	MD → morte: Taxa exponencial (semanal) com base na SG média	Fonte
Pembrolizumabe + quimioterapia	89,01	0,0112	KEYNOTE-522 (data de corte: 22 março 2024)
Quimioterapia	93,49	0,0107	

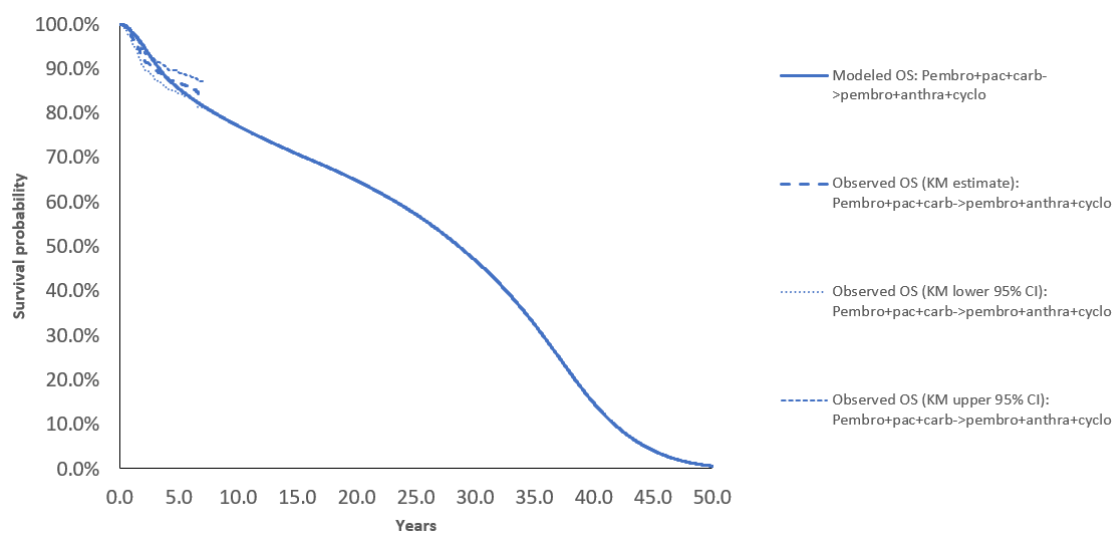
**Legenda:** MD: metástase à distância, Sem: semana, SG: sobrevida global

### Validação da SG

A SG prevista foi validada em relação a fontes internas e externas. Especificamente, a SG prevista foi validada com a SG observada no KEYNOTE-522 (Figura 21, Figura 22, Tabela 21 e Tabela 22). A SG modelada nos anos 3 e 5 (ou seja, 3 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 91,16%, quimioterapia isolada = 88,27%; 5 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 85,44%, quimioterapia isolada =

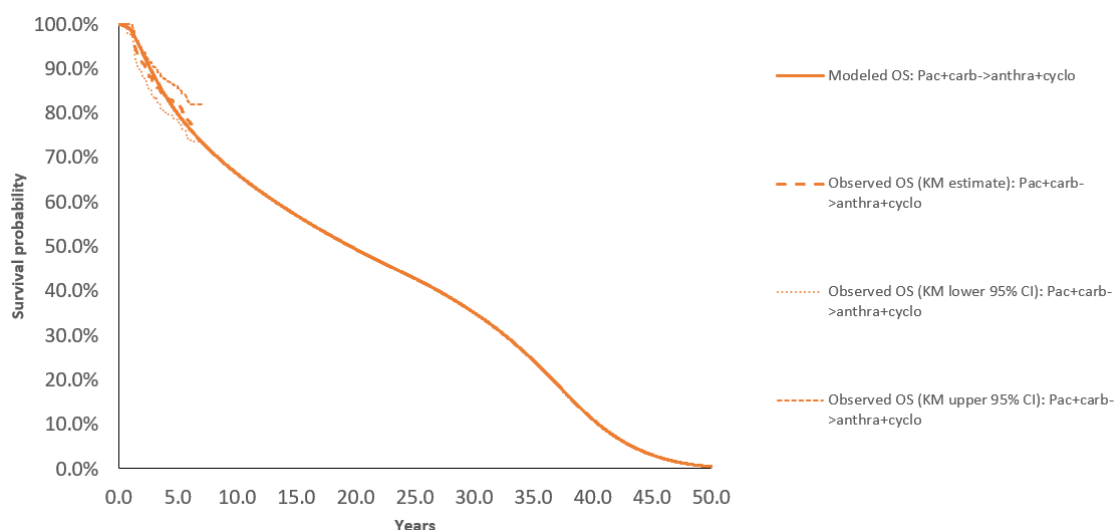
79,73%) são comparáveis à SG observada nos anos 3 e 5 (ou seja, 3 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 89,51% e quimioterapia isolada = 86,90%; 5 anos: pembrolizumabe associado à quimioterapia = 86,68% e quimioterapia isolada = 81,70%).

Ao validar as curvas de SG modeladas com fontes externas (Walsh 2019 (47) e Sikov 2019 (48)), a curva modelada para quimioterapia também corresponde adequadamente com a SG descrita por Walsh 2019 (47) e por Sikov 2019 (48) (Figura 23). Da mesma forma, não há dados de SG de estudos clínicos ou de vida real de longo prazo disponíveis para pacientes com CMTN em estágio inicial que receberam pembrolizumabe, e a plausibilidade da SG projetada para longo prazo de pembrolizumabe associado à quimioterapia foi validada com um painel de especialistas na área.



**Legenda:** SG: sobrevida global, KM: *Kaplan-Meier*

**Figura 22.** Validação da sobrevida global modelada vs. sobrevida global observada para pembrolizumabe associado à quimioterapia.



**Legenda:** SG: sobrevida global, KM: *Kaplan-Meier*

**Figura 23.** Validação da sobrevida global modelada vs. sobrevida global observada para o braço quimioterapia.

**Tabela 21.** Validação da SG modelada vs. SG observada para pembrolizumabe associado à quimioterapia.

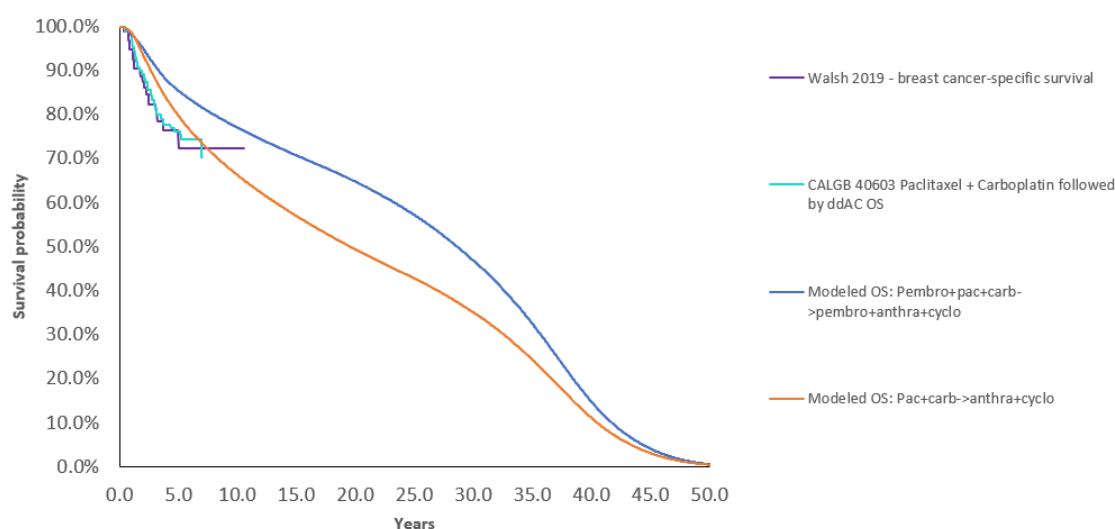
Pembrolizumabe + quimioterapia	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos	8 anos	10 anos	20 anos
SG modelada	99,58%	98,17%	96,84%	95,10%	91,16%	85,44%	79,98%	77,04%	64,75%
Observada SG (KM estimada)	99,23%	97,32%	95,01%	92,46%	89,51%	86,68%	N/A	N/A	N/A
Observada SG (KM IC95% inferior)	98,62%	96,19%	93,50%	90,62%	87,39%	84,33%	N/A	N/A	N/A
Observada SG (KM IC95% superior)	98,62%	96,19%	93,50%	90,62%	87,39%	84,33%	N/A	N/A	N/A

**Legenda:** NA: não se aplica, IC: intervalo de confiança de 95%, SG: sobrevida global, KM: *Kaplan-Meier*

**Tabela 22.** Validação da SG modelada vs. SG observada para o braço de quimioterapia.

Quimioterapia	0,5 ano	1 ano	1,5 ano	2 anos	3 anos	5 anos	8 anos	10 anos	20 anos
SG modelada	99,69%	98,73%	96,37%	93,59%	88,27%	79,73%	70,85%	66,26%	49,35%
Observada SG (KM estimada)	99,74%	98,72%	93,85%	91,28%	86,89%	81,70%	N/A	N/A	N/A
Observada SG (KM IC95% inferior)	99,24%	97,61%	91,49%	88,52%	83,61%	77,94%	N/A	N/A	N/A
Observada SG (KM IC95% superior)	100,00%	99,84%	96,26%	94,12%	90,32%	85,64%	N/A	N/A	N/A

**Legenda:** NA: não se aplica, IC: intervalo de confiança de 95%, SG: sobrevida global, KM: *Kaplan-Meier*



**Legenda:** SG: sobrevida global

**Figura 24.** Validação externa do modelo de sobrevida global.

### Taxa e duração de eventos adversos

O modelo considerou EAs de grau <sup>3</sup> 3 por todas as causas e com uma incidência de pelo menos 5% nas fases neoadjuvante e adjuvante combinadas. As taxas de EA e a duração média dos EA foram obtidas do estudo KEYNOTE-522 (Tabela 23).

Especificamente, as taxas de EA foram consideradas separadamente para cada braço. As durações médias dos EAs incluídos foram estimadas com base nos dados agrupados do KEYNOTE-522, e uma duração média de 12,5 semanas foi aplicada a todos os EAs.

**Tabela 23.** EAs de grau <sup>3</sup> 3 por todas as causas e com incidência ≥ 5%.

EA grau <sup>3</sup> 3	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	Duração média dos EA (semanas)	Fonte
Neutropenia	35,2%	34,4%	12,53	KEYNOTE-522 (data de corte: 23 março 2021)
Contagem de neutrófilos diminuída	19,0%	23,7%	12,53	
Anemia	19,5%	15,7%	12,53	
Neutropenia febril	18,4%	16,2%	12,53	
Contagem de glóbulos brancos diminuída	7,8%	5,4%	12,53	

Alanina aminotransferase aumentada	6,4%	2,8%	12,53	
------------------------------------	------	------	-------	--

Legenda: EA: eventos adversos.

## Utilidades

Os dados de utilidade foram derivados através de análises primárias dos dados do questionário EuroQoL de cinco dimensões e cinco níveis (EQ-5D-5L) coletados no estudo KEYNOTE-522. Os estados de saúde avaliados a partir dos questionários EuroQoL de cinco dimensões (EQ-5D) foram convertidos em valores de utilidade de base populacional usando o algoritmo dos EUA (50).

O modelo considerou diferentes opções para 1) a fonte para modelar a utilidade para cada braço, 2) a abordagem de estimativa de utilidade e 3) o algoritmo de utilidade. O Quadro 10 resume as opções utilizadas no modelo do caso base. Os dados detalhados de utilidade no modelo do caso base são apresentados na Tabela 24.

Além disso, os dados de utilidade de 'LE em tratamento' foram aplicados até o final da curva de tratamento adjuvante, e a curva até o final do tratamento adjuvante foi limitada a ser inferior à curva de SLE. Os dados de utilidade de 'LE fora do tratamento' foram aplicadas à diferença entre as curvas de SLE e o tempo até o final do tratamento adjuvante, que foram limitadas a não serem inferiores a zero.

Os ganhos de QALY em cada estado de saúde foram calculados da seguinte forma:

- $QALY_{LE \text{ em tratamento}} = Utilidade_{LE \text{ em tratamento}} * \text{mínimo}(\text{tempo até o final do tratamento adjuvante, SLE})$
- Decréscimo de QALY relacionado a EA = decréscimo único na utilidade devido EA grau <sup>3</sup> 3
- $QALY_{LE \text{ fora do tratamento}} = Utilidade_{LE \text{ fora do tratamento}} * \text{máx}(SLE - \text{tempo até o final do tratamento adjuvante}, 0)$
- $QALY_{RL} = Utilidade_{RL} * \text{tempo gasto no estado RL}$
- $QALY_{MD} = Utilidade_{MR} * \text{tempo gasto no estado MD}$

**Quadro 10.** Resumo dos valores de utilidades.

Parâmetros	Opções do caso -base
Fonte do valor de utilidade de pembrolizumabe associado à+ quimioterapia	▪ Baseado em dados agrupados do KEYNOTE-522
Fonte do valor de utilidade de quimioterapia	▪ Baseado em dados agrupados do KEYNOTE-522
Abordagem de estimativa de utilidade	▪ Utilidade por estado de saúde, <i>status</i> de tratamento (ou seja, dentro e fora do tratamento) e <i>status</i> de EA
Algoritmo utilitário	▪ Conjunto de valores US 5L

Fonte: elaboração própria

**Tabela 24.** Valores de utilidade utilizadas no cenário caso-base.

Estados de saúde	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	Fonte
Livre de eventos em tratamento	0,836	0,836	KEYNOTE-522 (data de corte: 23 março, 2021)
Redução de utilidade AE de grau <sup>3</sup> 3 (desutilidade)	-0,034	-0,034	
Livre de eventos após término do tratamento	0,845	0,845	
Recorrência locorregional	0,767	0,767	
Metástase à distância	0,642	0,642	

### Consumo e custo de recursos em saúde

Os custos foram estimados sob a perspectiva do SUS. Apenas os custos médicos diretos foram incluídos na análise. Foram consideradas as seguintes categorias de custos diretos em saúde:

- Custos do tratamento neoadjuvante;
- Custos de tratamento adjuvante;
- Custos da recorrência locorregional;
- Custos de tratamento metastático à distância;
- Custos de cirurgia;
- Custos de radioterapia;
- Custos de manejo da doença;
- Custos de manejo dos EAs.

Foi considerado um fator de correção de 2,8 para contabilizar o financiamento tripartite, pois a tabela SIGTAP considera apenas custos federais. Esta suposição foi aplicada em relatórios recentes da CONITEC (51–53).

### Custos do tratamento neoadjuvante

Os custos do tratamento neoadjuvante foram calculados com base nos custos de aquisição do medicamento por administração e no tempo de tratamento neoadjuvante. No modelo, os custos do tratamento neoadjuvante foram estimados para cada ciclo, com base no respectivo esquema posológico. Por exemplo, as pacientes num esquema de dosagem a cada três semanas, incorreriam em custos de tratamento no ciclo 0, mas não incorreriam em custos de tratamento no ciclo 1 ou 2.

Para o grupo comparador, foram fixados o esquema posológico, o preço e o valor do reembolso com a frequência máxima de um procedimento por mês. Assim, aplica-se o custo SIGTAP (APAC) que é emitido mensalmente. No modelo é aplicado um custo semanal fixo com base no tempo em tratamento e independe da duração do tratamento, dosagem necessária e posologia.

### Custos de aquisição e administração de medicamentos

Os custos de aquisição de medicamentos por administração para o grupo intervenção foram calculados com base nos custos unitários de aquisição, número de unidades (comprimidos/frascos) por administração, intensidade relativa da dose e proporção da alocação do tratamento.

Especificamente, os custos unitários de medicamentos para o grupo intervenção foram provenientes do Banco de Preços em Saúde (BPS), com dados de 2025 (54), enquanto um custo fixo mensal de R\$ 1.400 (R\$ 3.920 depois de considerar fator de correção de 2,8) para quimioterapia foi obtido do código SIGTAP (03.04.04.002-9: Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia)) (Tabela 28). Quando vários tamanhos de frasco/comprimido estavam disponíveis, foi selecionado o tamanho de frasco/comprimido com menor custo por mg no período avaliado (Tabela 27).

O esquema de dosagem de cada medicamento no grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia foi obtido do estudo KEYNOTE-522. Para pembrolizumabe, o modelo incluiu opções para dois esquemas de dosagem, ou seja, 200 mg a cada 3 semanas e 400 mg a cada 6 semanas. Como todos os pacientes no KEYNOTE-522 receberam a dosagem de 200 mg a cada 3 semanas, o modelo do caso base considerou 100% da alocação do tratamento para 200 mg a cada 3 semanas. Com base na dosagem especificada no esquema de dosagem, o número de unidades (comprimidos / frascos) por administração foi estimado e o compartilhamento do frasco foi assumido. Da mesma forma, a intensidade relativa da dose (ou seja, a proporção da dose planejada consumida) e a proporção de alocação de tratamento de cada medicamento foram obtidas do estudo KEYNOTE-522 para contabilizar quaisquer atrasos ou interrupções na administração.

No Brasil, o custo de administração consta como R\$ 0 de acordo com o procedimento SIGTAP 03.01.10.019-5 por se tratar de um procedimento de administração de medicamentos. Além disso, este valor depende de informações da CBO (Classificação Brasileira de Ocupações), ou seja, do profissional que fez a administração para calcular e efetuar o pagamento do procedimento, que por sua vez será destinado ao pagamento profissional. Como o pagamento aos profissionais não é de domínio público, nenhum custo administrativo foi aplicado. O esquema de dosagem detalhado, intensidade relativa da dose e alocação do tratamento são apresentados na Tabela 27.

**Tabela 25.** Custo unitário de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Mg por frasco/comprimido	Custo unitário (R\$, 2025)	Custo por mg (R\$, 2025)	Fonte
Pembrolizumabe	100	7.560	75,60	Proposta de preço para incorporação Banco de Preços em Saúde (BPS) 2025 (54)
Carboplatina	450	91,90	0,20	
Paclitaxel	300	88,50	0,30	
Doxorubicina	50	66,47	1,33	
Ciclofosfamida	50	0,86	0,02	

Tabela 26. Custo da quimioterapia.

Medicamento	Custo unitário (R\$)	Fonte
Quimioterapia (mensal)	3.920,00	SIGTAP Código 03.04.04.002-9 (Portaria nº 526 de 24 de junho de 2020)

**Nota:** Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

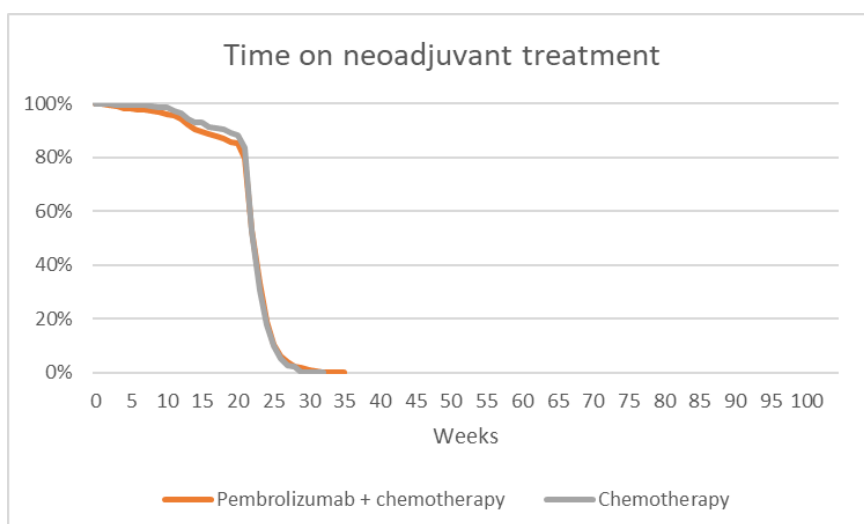
Tabela 27. Cronograma de dosagem, intensidade relativa da dose e alocação do tratamento.

Tratamento	Componente	Descrição do cronograma de dosagem	Intensidade relativa da dose (%)	% Alocação de tratamento
Pembrolizumabe associado à+ quimioterapia	Pembrolizumabe (200 mg uma vez a cada 3 semanas)	200 mg uma vez a cada 3 semanas no dia 1 dos ciclos 1-8	95,00%	100,00%
	Carboplatina (ASC 5, uma vez a cada 3 semanas)	ASC 5 (max 750mg) uma vez a cada 3 semanas no dia 1 dos ciclos 1-4	99,20%	42,93%
	Carboplatina (ASC 1,5, semanal)	ASC 1.5 (max 225mg) semanal, nos dias 1, 8, 15 dos ciclos 1-4	95,50%	57,17%
	Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> semanal, nos dias 1, 8, 15 dos ciclos 1-4	95,30%	100,00%
	Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> , uma vez a cada 3 semanas no dia 1 dos ciclos 5-8	99,90%	100,00%
	Doxorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup> , uma vez a cada 3 semanas no dia 1 dos ciclos 5-8	99,7%	100,00%

**Legenda:** ASC: Área sob a curva

### Tempo em tratamento neoadjuvante

Nos grupos pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada, o modelo do caso base estimou o tempo de tratamento neoadjuvante utilizando a curva KM observada no KEYNOTE-522 (Figura 24). Nas análises de cenários, foram considerados o IC 95% inferior de GC e o IC 95% superior de KM.



**Figura 25.** Tempo de tratamento neoadjuvante.

### Custo do tratamento adjuvante

Os custos do tratamento adjuvante foram calculados com base nos custos de aquisição e administração do medicamento por ciclo no tempo de tratamento adjuvante. De acordo com o protocolo do estudo KEYNOTE-522, as pacientes que completaram o tratamento neoadjuvante receberiam cirurgia definitiva 2 a 6 semanas depois, seguida de radioterapia conforme indicado e tratamento adjuvante. Portanto, nem todas as pacientes iniciariam o tratamento adjuvante ao mesmo tempo. Não é viável calcular os custos do tratamento adjuvante para cada ciclo com base no respectivo esquema posológico, como na fase do tratamento neoadjuvante. Como resultado, o modelo primeiro estimou o custo médio do tratamento adjuvante por semana durante a fase planejada do tratamento adjuvante (ou seja, 9 ciclos) e depois multiplicou o custo médio semanal pelo tempo de tratamento adjuvante.

### Custos de aquisição e administração dos medicamentos por ciclo

Os custos de aquisição dos medicamentos por ciclo de administração foram calculados com base nos custos unitários de aquisição, número de unidades (comprimidos/frascos) por administração, intensidade relativa da dose e proporção de alocação do tratamento. Conforme especificado acima no tópico - Custos de aquisição de

medicamentos por administração, os custos unitários dos medicamentos foram provenientes do BPS (base de dados 2023), conforme mencionado na Tabela 22 (54).

O esquema de dosagem de cada medicamento no braço pembrolizumabe associado à quimioterapia foram obtidos do estudo KEYNOTE-522. Da mesma forma que para a fase neoadjuvante, para o pembrolizumabe, o modelo caso base considerou 100% da alocação do tratamento para a dosagem de 200 mg uma vez a cada 3 semanas. O número de unidades (comprimidos/frascos) por administração foi estimado com base no esquema de dosagem e o compartilhamento dos frascos foi assumido. Por último, a intensidade relativa da dose e a proporção da alocação do tratamento foram obtidas do KEYNOTE-522. Os custos unitários de administração foram considerados zero conforme descrito acima no tópico - Custos de aquisição de medicamentos por administração. O esquema de dosagem detalhado, intensidade relativa da dose e alocação do tratamento são apresentados na Tabela 28.

**Tabela 28.** Cronograma de dosagem, intensidade relativa da dose e alocação de tratamento na fase de tratamento adjuvante.

Tratamento	Componente	Descrição do cronograma de dosagem	Intensidade relativa da dose (%)	% Alocação de tratamento
<b>Pembrolizumabe associado à+ quimioterapia</b>	Pembrolizumabe (200 mg uma vez a cada 3 semanas)	200 mg uma vez a cada 3 semanas no dia 1 dos ciclos 1-9	99,80%	100,00%
<b>Quimioterapia</b>	Placebo	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável

#### Tempo em tratamento adjuvante

O tempo de tratamento adjuvante para pembrolizumabe associado à quimioterapia e de quimioterapia isolada foram estimados com base nas curvas KM observadas no KEYNOTE-522. Especificamente, usando dados das pacientes, as curvas de KM até o final da cirurgia e as curvas KM até o final do tratamento foram geradas. Em seguida, a proporção de pacientes em tratamento adjuvante em cada momento foi calculada como a diferença entre a proporção de pacientes em tratamento (com base no tempo até o final da curva do tratamento) e a proporção de pacientes que foram operadas (com base no tempo até o final da curva cirúrgica).

O tempo observado até ao final da cirurgia e o tempo observado até ao final do tratamento são apresentados na Figura 25 e na Figura 26, respectivamente. O tempo estimado em tratamento adjuvante é apresentado na Figura 27.

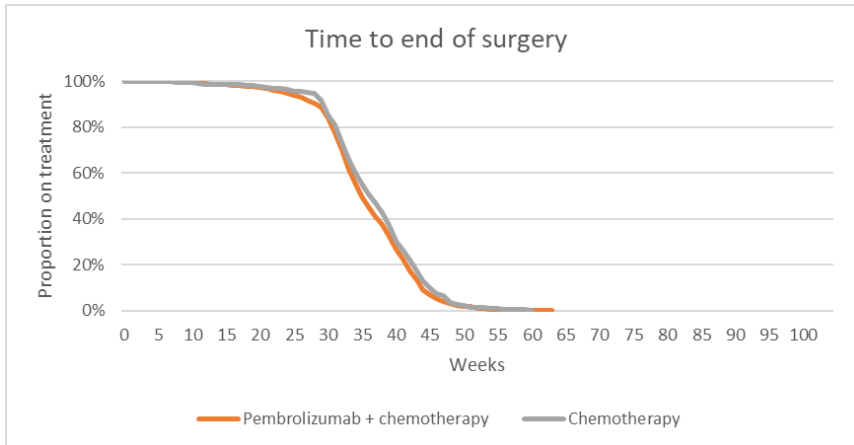


Figura 26. Tempo até o fim da cirurgia.

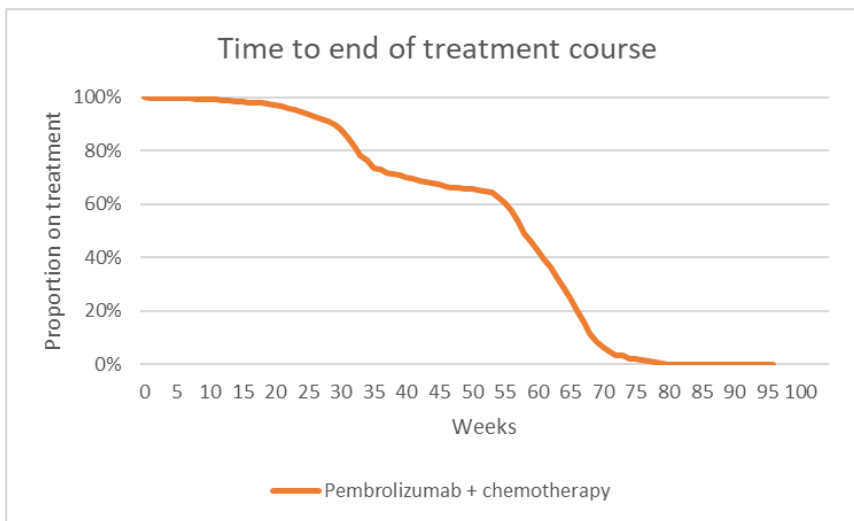
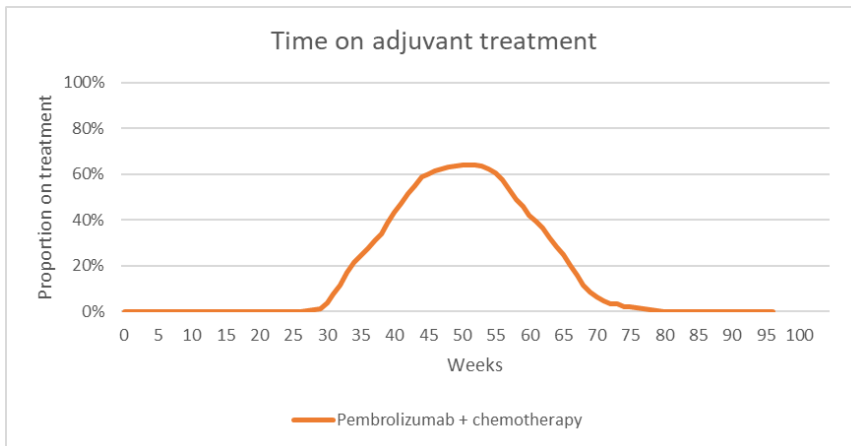


Figura 27. Tempo até o fim do tratamento.



**Figura 28.** Curva de tempo de tratamento adjuvante.

### Custos de tratamento metastático à distância

A quimioterapia do carcinoma de mama avançado em primeira linha e linhas subsequentes foi aplicada como custos únicos na entrada no estado de metástase à distância (MD). Conforme detalhado no tópico – Transição a partir do estado MD, presumiu-se que uma proporção de pacientes que entraram no estado de MD recebeu um tratamento ativo de primeira linha para a doença metastática. Presume-se também que os pacientes que recebem tratamentos de primeira linha receberão linhas subsequentes (segunda linha em diante) de tratamentos para a doença metastática. A proporção de pacientes que recebem tratamentos de primeira linha é apresentada na Tabela 20.

### Custos totais do regime por tratamentos metastáticos de primeira linha

Os custos totais para cada regime de tratamento metastático de primeira linha são provenientes do código SIGTAP 03.04.02.013-3 (55). Além dos tratamentos de CMTN metastático de primeira linha, o modelo considerou um montante fixo de linhas subsequentes (2L, 3L e 4L) de tratamentos, após cada tratamento de CMTN metastático de primeira linha. Os custos fixos para linhas subsequentes de tratamentos também foram obtidos a partir dos códigos SIGTAP (Tabela 29) (55).

**Tabela 29.** Custos totais do tratamento metastático.

Tratamentos	Custos (R\$, 2025)	Fonte
Tratamento metastático primeira linha (por mês)	4760,00	SIGTAP código: 03.04.02.013-3: Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 1ª Linha
Linha subsequente de tratamentos (por mês)	6660,92	SIGTAP código: 03.04.02.014-1: Quimioterapia do carcinoma de mama avançado - 2ª linha

**Nota:** Um fator de correção de 2,8 foi aplicado com base em relatórios recentes da CONITEC (51–53)

### Custos totais de tratamento por cada grupo neoadjuvante

O custo médio ponderado para cada braço de tratamento neoadjuvante foi calculado em função da proporção de pacientes que recebem tratamentos de primeira linha (Tabela 30) e dos custos fixos associados à primeira linha e tratamentos subsequentes. Os custos foram então multiplicados pela SG média para calcular os custos totais de cada braço, apresentados na Tabela 32.

**Tabela 30.** Custos totais de tratamento em contexto de metástase à distância por braço neoadjuvante.

Custos médios ponderados	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia
<b>Custos totais do tratamento metastático (R\$ 2025)</b>	178.972,82	242.736,01

**Nota:** Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

### Custos da cirurgia

Os custos da cirurgia foram aplicados como custos únicos e calculados com base nos custos unitários da cirurgia inicial e na proporção de pacientes submetidos à cirurgia em cada braço. Especificamente, os custos unitários da cirurgia inicial foram calculados com base nos custos médios ponderados da mastectomia parcial e da mastectomia radical. Os custos unitários da mastectomia parcial e radical foram obtidos a partir dos códigos SIGTAP 04.16.12.005-9 e 04.16.12.002-4 (55), pesquisados no TABNET DATASUS. Foi considerado o valor médio do campo de internação. A distribuição das pacientes submetidas à mastectomia parcial (14,16%) e mastectomia radial (66,26%) foi obtida do

banco de dados do Hospital da Mulher de São Paulo. A porcentagem de pacientes que não receberam cirurgia no Hospital da Mulher (19,58%) foi dividida proporcionalmente entre os grupos que receberam mastectomia parcial e radical com base no ajuste feito no ensaio KEYNOTE-522 (Tabela 31). Os custos detalhados são apresentados no Apêndice 7.

**Tabela 31.** Custos da cirurgia.

Tipo de cirurgia de mama	Proporção	Custo por unidade (R\$ 2025)	Códigos SIGTAP	Fontes
Lumpectomia (entre os braços)	17,61%	5914,72	04.16.12.005-9: Segmentectomia mamária/ Adrantectomia Qu/ setorectomy em oncologia	Proporções: Hospital da Mulher (banco de dados) Custos: SIGTAP/ DATASUS
Mastectomia	82,39%	7451,98	04.16.12.002-4: Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia	
<b>Custos da cirurgia (R\$)</b>		7181,29		

Nota: Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

### Custos da radioterapia

Os custos de radioterapia foram aplicados como custos únicos e foram calculados com base nos custos unitários de radioterapia e na proporção de pacientes que receberam radioterapia. O custo unitário da radioterapia foi obtido do código SIGTAP 03.04.01.041-3 (55). A proporção de pacientes que recebeu radioterapia em cada grupo foi obtida do KEYNOTE-522 (Tabela 32).

**Tabela 32.** Custos de radioterapia e proporção de pacientes.

Uso de recursos	Custo unitário (R\$, 2025)	% pacientes que receberam radiação		Fonte
		Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	
Radioterapia	16531,20	75,90%	78,50%	SIGTAP 03.04.01.041-3: Radioterapia de mama (55); KEYNOTE-522 (data de corte: 23 março, 2021)

Nota: Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

### Custo de manejo da doença

Os custos de manejo da doença incluíram custos recorrentes de manejo, custos pontuais e custos de cuidados terminais. Os custos recorrentes foram obtidos do SIGTAP (55) e foram assumidos como iguais para pacientes que permaneceram no estado de LE por mais de 6 anos (Tabela 33). O modelo considerou os custos para o estado de RL e não considerou nenhum custo ao entrar no estado de MD. Por fim, os custos de cuidados terminais de LE ou RL → morte ou de MD → morte foram aplicados como custo único antes da morte (Tabela 34). Cálculos detalhados são apresentados no Apêndice 7.

**Tabela 33.** Custos recorrentes de manejo da doença.

Estados de saúde	Custos por semana (R\$, 2025)	Fonte
<b>Custos recorrentes do manejo da doença</b>		
Sem eventos (ano 1-3)	4,67	SIGTAP (55)
Sem eventos (ano 4-5)	3,59	
Sem eventos (ano 6-10)	3,05	
Sem eventos (ano 11+)	3,05	
Recorrência locorregional	373,50	
Metástase à distância	165,43	
<b>Custos pontuais para o manejo da doença</b>		
Entrada no estado de recorrência locorregional	5266,03	SIGTAP (55)
Entrada no estado de metástase à distância	0,00	

Nota: Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

**Tabela 34.** Custos de cuidados terminais.

Estados de saúde	Custo de cuidados terminais (R\$, 2025)	Fonte
de LE ou RL → óbito	2.216,58	SIGTAP (55)
de MD → óbito	2.216,58	

**Legenda:** LE: livre de evento, MD: metástase à distância, RL: recorrência loco regional

**Nota:** Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

### Custos de eventos adversos

O modelo considerou EAs de grau 3 que ocorreram em pelo menos em 5% de um dos comparadores nas fases neoadjuvante e adjuvante combinados do estudo KEYNOTE-522 (Tabela 7). Os custos associados ao manejo de EAs foram aplicados como custos únicos na entrada do modelo (sem necessidade de correção de meio ciclo). Os custos

únicos de EA para cada braço de tratamento foram calculados em função das taxas de EA e dos custos unitários do manejo para cada EA (Tabela 35). As taxas de EA estão detalhadas na Tabela 24.

No Brasil, o reembolso federal para o manejo de EA de terapias oncológicas ocorre por evento a uma taxa fixa (R\$ 45,93), independentemente dos tipos de EAs presentes ou do tratamento realizado. Além disso, para eventos adversos que podem exigir cuidados adicionais (como anemia, neutropenia e neuropatia periférica), outros custos foram alocados com base nos códigos SIGTAP fornecidos no relatório da CONITEC (56). (55). Os custos totais de EA únicos para cada braço de tratamento são apresentados na Tabela 36. Os detalhes são apresentados no Apêndice 7.

**Tabela 35.** Custo por evento adverso

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

Nota: Observe que um fator de correção de 2,8 foi considerado para contabilizar o financiamento tripartite, já que a tabela SIGTAP considera apenas os custos federais.

**Tabela 36.** Custos totais de evento adverso por tratamento.

	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia
Total custos EA (R\$, 2025)	170,71	160,34

**Legenda:** EA: evento adverso

### Análise do caso base

O modelo calcula os custos esperados, anos de vida ganhos (AVG), QALYs e RCEIs, incluindo custo incremental por AVG e custo incremental por QALY ganho. Os resultados da análise são apresentados em formato agregado e desagregado e incluem apresentação tabular de informações sobre estimativas de AVG e QALYs. Também são apresentados AVG e QALYs por estado de saúde.

### Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade determinísticas (ASD) são realizadas variando uma entrada ou suposição do modelo por vez, a fim de testar a robustez dos resultados do modelo. Cada parâmetro considerado na ASD é variado por seu IC de 95% derivado do erro padrão, matriz de decomposição de Cholesky ou pressupostos (no caso, erro padrão (EP) assumido como igual a 20% do valor do caso base). Os resultados são apresentados em um diagrama de tornado, com análises sensíveis classificadas da faixa mais ampla para a mais estreita de valores de RCEI para destacar parâmetros com forte influência nos resultados de custo-efetividade.

### Análise de cenários

Análises de cenários foram conduzidas para avaliar a incerteza no modelo relacionada às principais suposições e especificações. do modelo.

- Funções paramétricas alternativas da SLE para ambos os braços:
  - Modelo *Piecewise* no ponto de corte da semana 52 – distribuição de Gompertz
  - Modelo *Piecewise* no ponto de corte da semana 52 - distribuição log-normal
  - Distribuição gama generalizada de peça única
  - Distribuição Gompertz de uma peça
- Diferentes RL-> MD & RL-> Morte por tratamento
- Use a mesma mortalidade pós-MD para todos os tratamentos
- Não aplicação da aplicação correção de meio ciclo
- Não aplicação da aplicação intensidade de dose
- Permitir Compartilhamento de frascos
- Medidas alternativas do tempo de tratamento para pembrolizumabe associado à+ quimioterapia
  - KM menor IC de 95%
  - KM IC superior de 95%
- Medidas alternativas do tempo de tratamento para quimioterapia
  - KM menor IC de 95%
  - KM IC superior de 95%
- Taxa de desconto anual alternativa para custos
  - 0%
  - 10%
- Taxa de desconto anual alternativa para eficácia

- 0%
- 10%
- Exclusão dos custos de AE

### Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (ASP) é realizada para caracterizar a incerteza nos resultados do modelo. A ASP é gerada variando simultaneamente os principais parâmetros do modelo com base em suposições de distribuição especificadas ao longo de uma série de iterações (1.000 iterações foram aplicadas). A distribuição normal é assumida para peso e, área de superfície corporal. A incerteza nas estimativas paramétricas da SLE é explorada usando análise normal multivariada. A distribuição beta é assumida para a proporção em transição de LR para MD, proporção que recebe cirurgia, proporção que recebe radiação e insumos de serviços públicos. A distribuição gama é assumida para os custos (Quadro 11).

**Quadro 6.** Valores de entrada da análise de sensibilidade probabilística.

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

Custos totais do tratamento metastático (por braço)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custo da cirurgia	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custo da radiação	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de gerenciamento de doenças (por estado de saúde)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de cuidados terminais (por estado de saúde)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base
Custos de EA (por braço)	Gama	SE assumido como igual a 20% do valor do caso base

**Legenda:** ASP: análise de sensibilidade probabilística, EA: evento adverso, EP: erro padrão, MD: metástase distante, RL: recorrência locorregional, SLE: sobrevida livre de evento.

### 7.1.3 Resultados

#### Resultados caso-base

Ao longo da vida, os custos totais foram de R\$ 270.271 para pembrolizumabe associado à quimioterapia e R\$ 146.214 para quimioterapia isolada. As diferenças nos custos totais foram impulsionadas principalmente pelos custos de aquisição de medicamentos nas fases neoadjuvante e adjuvante. O total de QALYs ao longo do horizonte de vida foi estimado em 11,25 para pembrolizumabe associado à quimioterapia e 9,72 para quimioterapia isolada. Os anos de vida totais foram estimados em 13,45 e 11,69 para os braços de pembrolizumabe associado à quimioterapia e quimioterapia isolada, respectivamente. A RCEI resultante para pembrolizumabe associado à quimioterapia em termos de custo incremental por QALY ganho foi de R\$ 80.927 vs. quimioterapia isolada. A RCEI em termos de custo incremental por AVG foi estimada em R\$ 70.546 vs. quimioterapia isolada (Tabela 37).

**Tabela 37.** Custos e eficácia desagregados para a análise do caso base para pembrolizumabe associado à quimioterapia versus quimioterapia isolada.

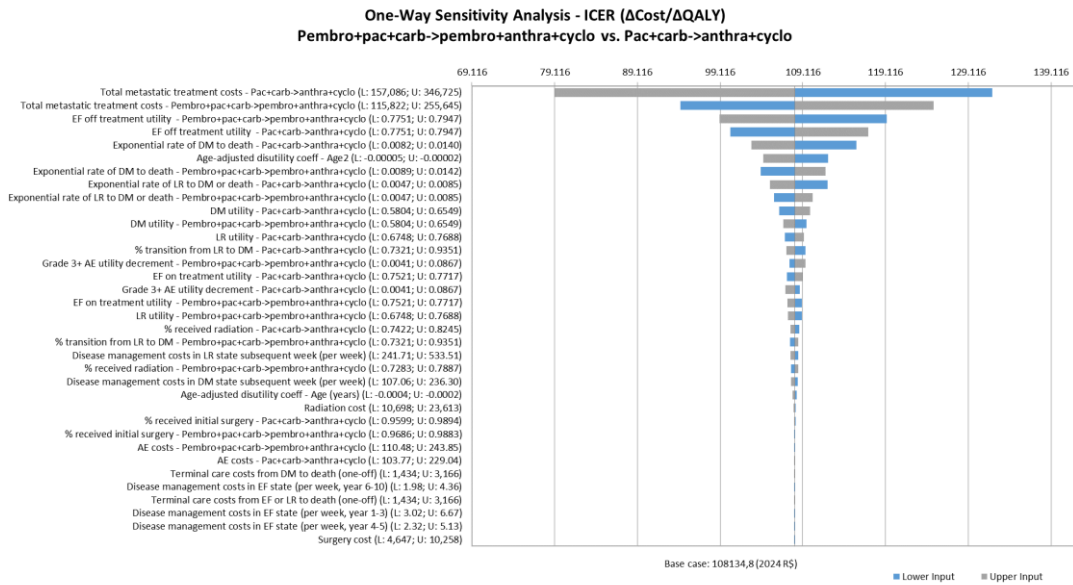
Parâmetros	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	Pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia
<b>Custos (R\$) <sup>a</sup></b>			
Custos totais (R\$, 2025)	270.271	146.214	124.058
Custos do tratamento neoadjuvante	110.014	20.057	89.957
Custos de aquisição do medicamento	110.014	20.057	89.957
Custos do tratamento adjuvante	81.670	0	81.670
Custos de aquisição do medicamento	81.670	0	81.670

Parâmetros	Pembrolizumabe + quimioterapia	Quimioterapia	Pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia
Custos da cirurgia	7.038	7.016	22
Custos da radiação	12.547	12.977	-430
Custos do tratamento metastático	46.228	89.478	-43.250
Custos de manejo da doença	11.802	15.530	-3.727
Livre de eventos	2.296	1.960	337
Recorrência locorregional	6.020	8.361	-2.341
Metástase à distância	3.486	5.209	-1.723
Custos de cuidados terminais	801	995	-194
Custos dos eventos adversos	171	160	10
Efetividade			
Total QALYs	11,25	9,72	1,53
Livre de eventos	10,83	9,11	1,72
Em tratamento	0,83	0,89	-0,06
Diminuição do QALY relacionada a EA	-0,01	-0,01	-0,001
Fora do tratamento	10,01	8,23	1,78
Recorrência locorregional	0,15	0,21	-0,06
Metástase à distância	0,26	0,39	-0,13
Total anos de vida	13,45	11,69	1,76
Livre de eventos	12,84	10,80	2,04
Recorrência locorregional	0,20	0,28	-0,08
Metástase à distância	0,41	0,61	-0,20
RCEI			
Custos incrementais (R\$)			124.058
QALYs incrementais			1,53
Anos de vida incrementais			1,76
Custos incrementais por QALY salvo			80.927
Custos incrementais por anos de vida salvo			70.546

**Legenda:** EA: eventos adversos, QALY: *Quality adjusted life Years*, RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

### Resultados da análise de sensibilidade determinística unidirecional

Em comparação com a quimioterapia, as RCEI para pembrolizumabe associado à quimioterapia variaram de R\$ 55.921 a R\$ 101.523, ou seja, mesmo ao considerar as incertezas as RCEI indicam que a tecnologia é custo-efetiva, sugerindo a robustez das conclusões. As RCEI foram mais sensíveis aos parâmetros que determinam os custos do tratamento metastático de quimioterapia; e moderadamente sensíveis a variações de *utility* para ambos os braços do estado LE e taxa exponencial de MD para morte. Os resultados da análise de tornado são apresentados na Figura 28.



**Legenda:** EFS, Sobrevida livre de eventos; DM, metástase à distância; LR, Recorrência locorregional; RCEI, Relação de custo-efetividade incremental; Lys, Anos de vida; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade

**Figura 29.** Diagrama de tornado: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia.

### Resultados das análises de cenários

Em comparação com a RCEI do caso-base de R\$ 80.927 por QALY ganho para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada, as análises de cenário resultaram em RCEI variando de R\$ 29.714 (taxa de desconto zero para efetividade) a R\$ 167.085 (taxa de desconto de 10%) (Tabela 38).

**Tabela 38.** Resultados da análise de cenário para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia

Cenários	RCEI
<b>SLE</b>	
<b>Funções SLE - ambos os braços - Piecewise - Semana 52 - Gompertz</b>	140.001
<b>Funções SLE - ambos os braços - Piecewise - Semana 52 - Log-normal</b>	111.254
<b>Funções SLE - ambos os braços - One-piece - Generalized Gamma</b>	105.658
<b>Funções SLE - ambos os braços - One-piece - Gompertz</b>	131.704
<b>TDT</b>	
<b>Medida TDT - Pembro+pac+carb-&gt;pembro+antra+cyclo - KM menor IC 95%</b>	77.354
<b>Medida TDT - Pembro + pac + carb-&gt; pembro + antra + ciclo - KM IC superior de 95%</b>	84.823
<b>Medida TDT - Pac+carb-&gt;antra+cyclo - KM menor IC 95%</b>	81.207
<b>Medida TDT - Pac+carb-&gt;antra+cyclo - KM IC superior de 95%</b>	80.640

<b>Especificações do modelo</b>	
<b>Mesma mortalidade pós-MD para todos os tratamentos</b>	82.506
<b>Diferentes LR-&gt;MD &amp; LR-&gt;Morte por tratamento</b>	79.459
<b>Sem correção de meio ciclo</b>	80.673
<b>Não aplique intensidade de dose relativa</b>	84.778
<b>Permitir compartilhamento de frascos</b>	80.211
<b>Taxa de desconto anual - custos (0%)</b>	63.836
<b>Taxa de desconto anual - custos (10%)</b>	87.230
<b>Taxa de desconto anual - efeitos (0%)</b>	29.714
<b>Taxa de desconto anual - efeitos (10%)</b>	167.085
<b>Sem custos de AE</b>	80.920

**Legenda:** EA: evento adverso, IC: intervalo de confiança, KM: Kaplan Meier, MD: metástase distante, RCEI: relação custo efetividade incremental, RL: recorrência locorregional, SLE: sobrevida livre de eventos, TDT: tempo de tratamento

### Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Após as 1.000 iterações da análise de sensibilidade probabilística, os custos incrementais médios e os ganhos de QALY para pembrolizumabe associado à quimioterapia versus quimioterapia isolada foram consistentes com os resultados da análise do caso-base. A RCEI probabilística para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada foi de R\$ 82.706 (Tabela 39).

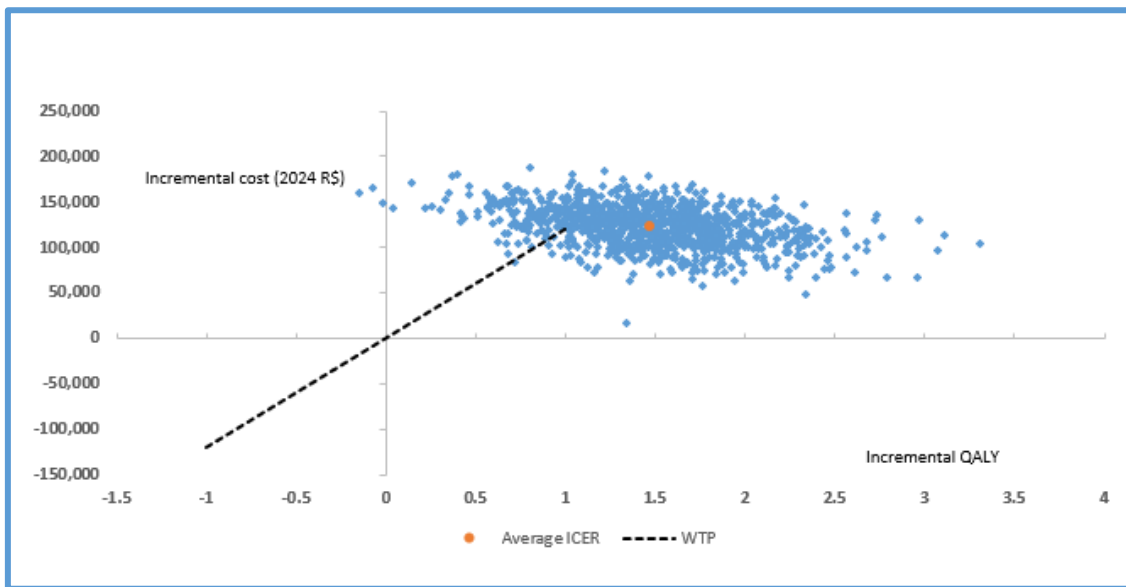
Figura 29 apresenta o gráfico de dispersão do custo incremental por QALY para pembrolizumabe associado à quimioterapia versus quimioterapia isolada e um limite de disposição a pagar de R\$ 120.000 por QALY ganho.

A curva de aceitabilidade de custo-efetividade da Figura 31 mostra a probabilidade de que pembrolizumabe associado à quimioterapia seja custo-efetivo em comparação com a quimioterapia isolada em diferentes limites de disposição a pagar. Em um limite de disposição a pagar de R\$ 120.000 por QALY ganho, a probabilidade de pembrolizumabe associado à quimioterapia ser a terapia mais custo-efetiva foi de aproximadamente 77,9%.

**Tabela 39.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística para pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada no tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial de alto risco.

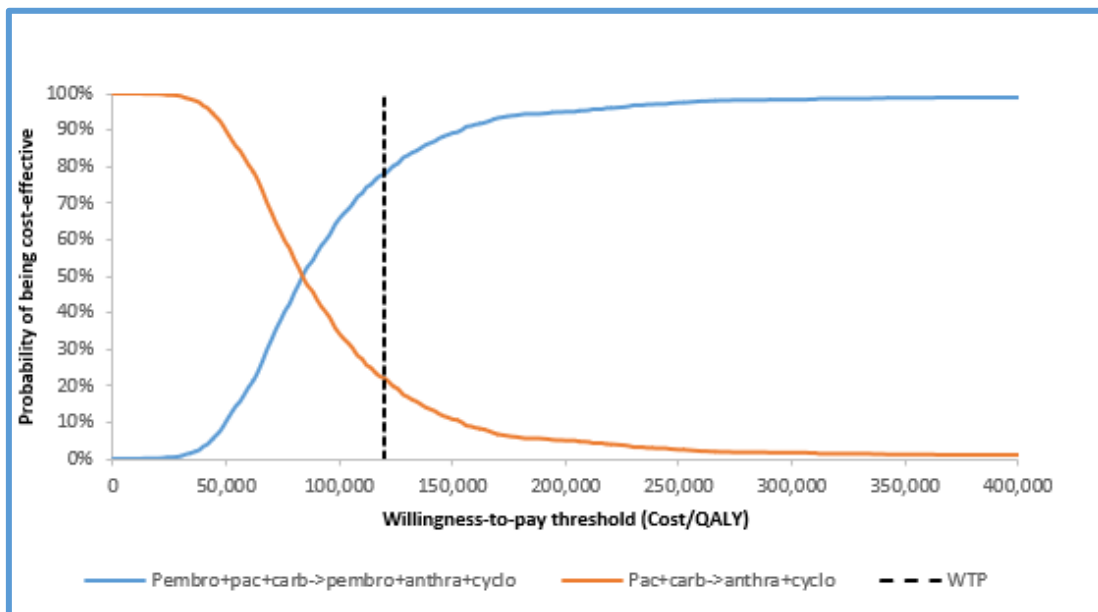
	Custos totais	QALYs totais	Custos incrementais (R\$)	QALYs incrementais	RCEI (R\$) versus baseline (QALYs)
Pembrolizumabe + quimioterapia	271.269	11,32			
Quimioterapia	147.978	9,84	123.291	1,47	83.706

**Legenda:** QALY: *Quality-adjusted life Years*, RCEI: razão de custo-efetividade incremental



**Legenda:** ICER: *Razão de custo-efetividade incremental*, QALY: *Quality-adjusted life Years*, WTP: limite de disposição a pagar

**Figura 30.** Plano incremental de custo-efetividade: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia.



**Legenda:** QALY: Quality-adjusted life Years, WTP: *limite de disposição a pagar*

**Figura 31.** Curva de aceitabilidade de custo-efetividade: pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia.

#### 7.1.4 Discussão

##### Sumário dos resultados

Com base no estudo KEYNOTE-522, esta análise considerou pembrolizumabe neoadjuvante associado à quimioterapia seguida de pembrolizumabe adjuvante após cirurgia em pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco. O comparador foi o braço de controle da quimioterapia do estudo KEYNOTE-522. Ao longo do horizonte de vida modelado, a adição de pembrolizumabe produziu melhorias nos QALYs em relação ao tratamento apenas com quimioterapia.

Os resultados sugerem que, em comparação com a quimioterapia isolada, pembrolizumabe associado à quimioterapia está associado a custos totais incrementais de R\$ 124.058, que foram impulsionados principalmente pelos custos de aquisição de medicamentos nas fases neoadjuvante e adjuvante, e compensados pelos custos de tratamento metastático, custos de gerenciamento da doença, custos de radiação e custos de cuidados terminais. Os QALYs incrementais ao longo do horizonte de vida foram estimados em 1,53, e os AVG incrementais ao longo do horizonte de vida foram

estimados em 1,76. Portanto, a RCEI por QALY ganho e a RCEI por AVG foram estimadas em R\$ 80.927 e R\$70.546, respectivamente, comparando pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística e das análises de cenário apoiam os achados do caso-base, com o RCEI mais sensível à extrapolação do SLE e do horizonte de tempo. Os RCEI probabilísticos em 1.000 iterações são consistentes com os RCEIs do caso-base determinístico. Os resultados das análises de sensibilidade determinística e probabilística confirmam a robustez dos resultados do caso-base.

#### Pontos fortes da avaliação econômica

O modelo de coorte de Markov é uma abordagem de modelagem bem estabelecida e tem sido comumente usado em submissões anteriores de ATS para tratamentos de câncer de mama e outras indicações oncológicas.

O principal ponto forte desta análise é a confiança em dados comparativos diretos do estudo de fase III KEYNOTE-522 para informar a avaliação econômica de pembrolizumabe associado à quimioterapia vs. quimioterapia isolada no tratamento do CMTN. Estes dados facilitaram as extrapolações da SLE para além do período experimental, as quais foram realizadas em conformidade com as diretrizes do NICE DSU (45). A suposição de riscos proporcionais foi verificada para avaliar se modelos de sobrevida independentes deveriam ser explorados em cada grupo de tratamento. A SLE e SG previstas foram validadas usando duas fontes externas que avaliaram os resultados de eficácia em pacientes com CMTN em estágio inicial.

Os valores de utilidade e desutilidade relacionados a EA foram estimados diretamente a partir do ensaio KEYNOTE-522 e foram medidos usando o EQ-5D, ferramenta validada e extensivamente empregada. O decréscimo de QALY associado aos EAs foi considerado em cada braço de tratamento, contabilizando a duração média dos EAs em ambos os braços e as taxas de EA específicos do tratamento. No caso base, os mesmos valores de utilidade foram aplicados para ambos os braços de tratamento com base nos dados agrupados do KEYNOTE-522.

A avaliação econômica contabilizou adequadamente primeira linha e/ou linhas subsequentes de terapias para CMTN metastático por custos de aquisição de medicamentos de incorporação, custos de administração e participação de mercado estimada para cada regime.

#### Limitações da avaliação econômica

Como em qualquer avaliação farmacoeconômica, esse modelo está sujeito a algumas limitações. Uma limitação natural de modelo lifetime foi a incerteza em torno da extrapolação de longo prazo do SLE com base nos dados do KEYNOTE-522. Ainda assim, há que se destacar que dados maduros de 5 anos foram considerados para a extrapolação. Várias análises de cenários foram realizadas para avaliar abordagens alternativas de extrapolação para SLE. A incerteza dos parâmetros associada à extrapolação do caso base SLE também foi testada na ASP. Os resultados das análises de sensibilidade apoiaram a robustez do da RCEI no caso base. Uma outra etapa de validação também foi realizada para explorar essa incerteza. Especificamente, as curvas SLE da literatura publicada foram digitalizadas e ajustadas ao modelo para que o SLE previsto em pontos de tempo específicos pudesse ser comparado com dados externos.

#### 7.1.5 Conclusão

A análise de custo-efetividade comparando pembrolizumabe em associação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante, seguido por pembrolizumabe em monoterapia como tratamento adjuvante versus quimioterapia neoadjuvante em pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco resultou em valores de RCEI de R\$ 80.927 por QALY ganho e de R\$ 70.546 por ano de vida ganho. O limite de disposição a pagar considerado foi de 120.000/QALY e R\$ 105.000/AVG. Os resultados foram confirmados por suposições de teste em análises de cenário e de sensibilidade (determinísticas e probabilísticas), onde os resultados apoiaram a robustez da RCEI do caso base RCEI.

## 7.2 Impacto orçamentário

### 7.2.1 Método

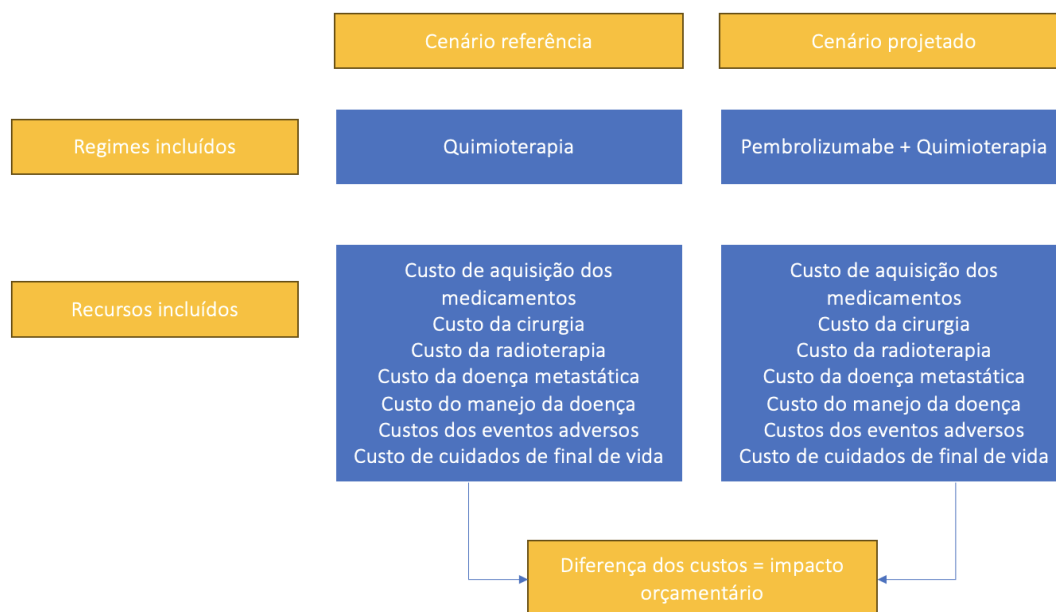
#### Visão geral do modelo

A presente análise teve como objetivo avaliar o impacto orçamentário potencial da introdução de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante e continuado como agente adjuvante após cirurgia em pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco, sob a perspectiva do SUS.

A análise de impacto orçamentário (AIO) é constituída por dois cenários (referência e projetado). A estrutura geral do modelo é mostrada na Figura 31:

1. Cenário referência: Pembrolizumabe não está disponível para pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS. Todas as pacientes elegíveis são tratadas com quimioterapia convencional.
2. Cenário projetado: Pembrolizumabe está disponível para pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS. As pacientes elegíveis podem ser tratadas com quimioterapia ou com pembrolizumabe em associação com quimioterapia na neoadjuvância e em monoterapia na adjuvância.

O impacto orçamentário corresponde aos custos estimados para o cenário projetado menos os custos estimados para o cenário referência.



Pembrolizumabe + quimioterapia: Pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel seguido de ciclofosfamida + doxorrubicina

**Figura 32.** Visão geral esquemática do modelo de impacto orçamentário para CMTN em estágio inicial de alto risco.

### Perspectiva

O modelo adota a perspectiva do SUS.

### Intervenção e comparadores

Foram considerados os seguintes regimes de tratamento para CMTN em estágio inicial de alto risco na presente AIO:

- Pembrolizumabe associado à quimioterapia
  - Fase neoadjuvante: quatro ciclos de infusão intravenosa (IV) de pembrolizumabe (200 mg) uma vez a cada 3 semanas mais paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana) associado à carboplatina (5 mg/ml uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas), seguido por quatro ciclos de pembrolizumabe (200mg) associado à doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) ou epirrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) mais ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes).

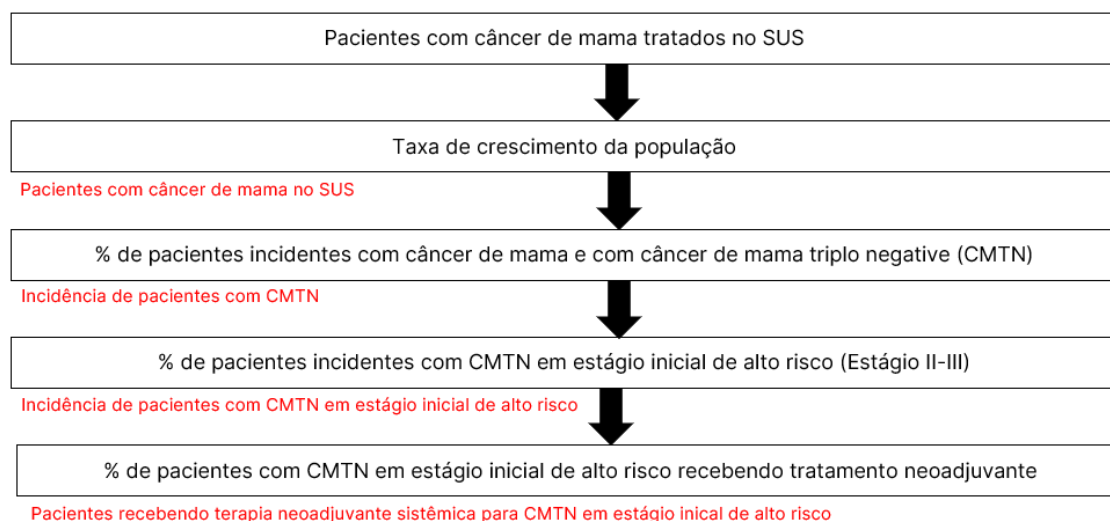
- Cirurgia: cirurgia definitiva 2 a 6 semanas após o último ciclo da fase neoadjuvante.
  - Fase adjuvante: radioterapia conforme indicação e pembrolizumabe (200mg) uma vez a cada 3 semanas por até nove ciclos.
- Quimioterapia isolada
    - O comparador quimioterápico no SUS é baseado em antraciclina, ciclofosfamida e taxano com ou sem platina. A platina começou a ser usada mais recentemente após a publicação do estudo KEYNOTE-522. De acordo com a meta-análise de Cortes et al. (2023), descrita em detalhes no PTC, o regime de quimioterapia do KN-522 é superior ou no mínimo não diferentes dos outros regimes de quimioterapia disponíveis no mercado, de acordo com as estimativas indiretas. Desta forma, julgou-se apropriado utilizar os dados do regime comparador do KN-522 como generalizáveis (inclusive de maneira conservadora, ou seja, potencialmente superestimando os benefícios das demais quimioterapias) para os regimes de quimioterapia que podem ser utilizados na prática clínica nos CACONs e UNACONs.
    - Fase adjuvante: radioterapia conforme indicação.

### Horizonte temporal

A AIO usa um horizonte temporal de 5 anos. O modelo estima e apresenta custos para cada ano do horizonte temporal. de 5 anos. Embora os custos sejam modelados semanalmente no modelo (detalhes explicados no relatório da análise de custo-efetividade na sessão métodos), os resultados são apresentados anualmente neste relatório.

### População

O modelo segue o fluxo mostrado na Figura 32 para estimar o número de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco que são elegíveis para o tratamento com pembrolizumabe no SUS.



**Figura 33.** Fluxo para estimativa da população elegível para o tratamento de CMTN em estágio inicial de alto risco.

A população elegível ao tratamento proposto foi estimada de forma híbrida: os dados de demanda aferida foram coletados através da contagem de pacientes únicas com CID 50 nas bases de quimioterapia do DATASUS. À essa população inicial foram aplicadas as proporções observadas através de coleta de dados no banco de dados do Hospital da Mulher de São Paulo(57).

Dos dados levantados pelo do Hospital da Mulher foram observados mais de 12.000 pacientes com câncer de mama. Destes, 2.585 dos pacientes com câncer de mama foram encontrados com CMTN (21,30%). Além disso, 1.591 das pacientes com CMTN foram identificados como de alto risco em estágio inicial II-III (61,50%). Destes, 688 eram pacientes em estágio inicial de alto risco que recebem tratamento sistêmico (43,20%), conforme mostrado em **Tabela 40**.

**Tabela 40.** Dados epidemiológicos para o câncer de mama coletados no banco de dados do Hospital da Mulher

	Número de pacientes	% pacientes	Filtro aplicado no banco	Fonte
<b>Número total de pacientes com câncer de mama</b>	12.147	100,00	Todos os pacientes disponíveis na planilha de diagnóstico	Banco de dados do Hospital da Mulher
<b>Pacientes com CMTN</b>	2.585	21,30	Filtro (HER2 ('Negativo',0,+1) ou (HER2 (+2) e CishFish	

			(negativo))) e Progesterona (0) e Estrogênio (0)	
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágio II-III)	1.591	61,50	Filtro no campo 'Grupo Estágio (II e III)'	
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágio II-III) que receberam tratamento sistêmico neoadjuvante	688	43,20		

**Legenda:** CMTN: câncer de mama triplo negativo, HER2: *Human epidermal growth factor receptor 2*

Adicionalmente, a taxa anual de crescimento populacional do Brasil de 0,5% ao ano foi aplicada (58).

Com base nos percentuais apresentados na Tabela 41 e nas pacientes tratadas para câncer de mama no SUS, o número estimado de pacientes que recebem tratamento neoadjuvante sistêmico para CMTN em estágio inicial em cada ano é mostrado na Tabela 41.

**Tabela 41.** Número de pacientes estimadas com CMTN em estágio inicial de alto risco no SUS anualmente.

Parâmetros	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes com câncer de mama atendidas no SUS	46.576	46.809	47.043	47.278	47.515
Pacientes com CMTN	9.921	9.970	10.020	10.070	10.121
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco	6.101	6.132	6.162	6.193	6.224
Pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco que recebem tratamento neoadjuvante sistêmico	2.636	2.649	2.662	2.675	2.689

**Nota:** são incluídas apenas novas pacientes (incidentes). **Legenda:** CMTN: câncer de mama triplo negative, SUS: Sistema Único de Saúde

### Market share

Os dados de participação de mercado descrevem a porcentagem de pacientes em cada tratamento na população-alvo com e sem a inclusão da tecnologia em análise no sistema de saúde. Os valores percentuais de market share atuais e projetados com a inclusão do pembrolizumabe são apresentados na Tabela 42.

Para a elaboração dos cenários de impacto orçamentário, foi utilizado o valor inicial de 30% para pembrolizumabe e de 70% para quimioterapia no Ano 1, atingindo 70% para pembrolizumabe no Ano 5, como já vem sendo observado em outros relatórios para a mesma tecnologia por avaliação da Conitec (46). A escolha desse número foi considerada adequada e amparada pela experiência da MSD, com base na observação da demanda aferida no cenário de melanoma metastático, onde a fabricante do pembrolizumabe já possui uma indicação incorporada ao SUS. Embora uma publicação que avaliou o impacto orçamentário da difusão dos imunobiológicos nessa linha de cuidado tenha apontado uma adoção de aproximadamente 10% ao final do terceiro ano após a incorporação, o cenário proposto considera uma trajetória de adoção mais acelerada, refletindo expectativas de maior acesso e engajamento clínico ao longo do tempo (59).

**Tabela 42.** Participações de mercado: proporção de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco nos cenários de referência e projetado.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
<b>Cenário referência</b>					
Pembrolizumabe + quimioterapia	0%	0%	0%	0%	0%
Quimioterapia	100%	100%	100%	100 %	100%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100 %</b>	<b>100%</b>
<b>Cenário projetado</b>					
Pembrolizumabe + quimioterapia	30%	40%	50%	60%	70%
Quimioterapia	70%	60%	50%	40%	30%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100 %</b>	<b>100%</b>

Os pacientes tratados com pembrolizumabe associado à quimioterapia podem receber os seguintes regimes de quimioterapia: carboplatina mais paclitaxel (QW ou Q3W) seguido de ciclofosfamida mais doxorrubicina. A Tabela 43 mostra o número de pacientes tratadas com cada regime nos cenários referência e projetado.

**Tabela 43.** Total de pacientes tratadas com cada regime nos cenários referência e projetado.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
<b>Cenário Referência</b>						
Pembrolizumabe + quimioterapia	0	0	0	0	0	0
Quimioterapia	2.636	5.285	7.947	10.622	13.311	39.800
<b>Cenário Projetado</b>						
Pembrolizumabe + quimioterapia	791	1,850	3,181	4,787	6,669	17,278
Quimioterapia	1,845	3,434	4,765	5,836	6,642	22,523

**Nota:** Pembrolizumabe associado à+ quimioterapia: Pembrolizumabe + carboplatina + paclitaxel seguido de ciclofosfamida + doxorubicina

## Custos

O modelo considerou custos de aquisição para tratamento neoadjuvante e adjuvante, custo de cirurgia, custo de radioterapia, custo de tratamento da doença metastática (incluindo 1L e subsequente custo de 2L, 3L e 4L+), custo de manejo da doença, eventos adversos e custos de cuidados terminais. Todos os custos são informados em R\$ com valores de 2025. Consulte o Apêndice 7 para obter mais detalhes.

## Análise de sensibilidade determinística

As análises de sensibilidade determinística são realizadas variando um parâmetro epidemiológico de cada vez, a fim de testar a robustez dos resultados do modelo. Cada parâmetro epidemiológico considerado na análise de sensibilidade determinística foi variado em 10%. Os resultados são apresentados em um diagrama de tornado.

### 7.2.2 Resultados

Para uma população de 46.576 com CID-C50 provenientes da consulta do banco de dados do DATASUS, aproximadamente 6.163 pacientes serão diagnosticados com CMTN em estágio inicial (estágio II-IIIc) pela primeira vez a cada ano. O número de pacientes que recebem terapia neoadjuvante e adjuvante sistêmica aumentará de 2.636 para 2.689 nos primeiros 5 anos após a introdução do pembrolizumabe no novo cenário.

Esses valores aumentam de acordo com a taxa de crescimento populacional especificada no tópico - População.

O modelo calcula os custos totais dos pacientes com base no custo do tratamento por paciente e no número de pacientes por tratamento. O impacto orçamentário é a diferença de custo entre o cenário novo e o de referência. Os resultados são apresentados para cada ano até 5 anos. A Tabela 44 e a Tabela 45 exibem os resultados anuais e de impacto orçamentário cumulativo, respectivamente, ao adicionar pembrolizumabe para CMTN em estágio inicial de alto risco. Na análise do caso-base, a implementação do cenário projetado aumentaria os custos totais em um valor médio de R\$ 194.822.097 ao ano. A Figura 34 mostra os resultados do impacto orçamentário por ano, após a introdução do pembrolizumabe no SUS como opção de tratamento para pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco.

**Tabela 44.** Impacto orçamentário (Por Ano – Caso Base).

Ano	Cenário de Referência (R\$)	Novo Cenário de Medicamentos (R\$)	Impacto do Orçamento Líquido (R\$)
<b>1º ano</b>	134.509.362	240.351.082	105.841.720
<b>2º ano</b>	198.104.982	356.908.247	158.803.264
<b>3º ano</b>	228.399.472	425.335.264	196.935.792
<b>4º ano</b>	247.140.837	484.029.874	236.889.037
<b>5º ano</b>	266.075.891	541.716.561	275.640.670

**Tabela 45.** Impacto orçamentário (Cumulativo).

Ano	Cenário de Referência (cumulativo) (R\$)	Novo Cenário de Medicamentos (cumulativo) (R\$)	Impacto do Orçamento Líquido (cumulativo) (R\$)
<b>1º ano</b>	134.509.362	240.351.082	105.841.720
<b>2º ano</b>	332.614.344	597.259.328	264.644.984
<b>3º ano</b>	561.013.816	1.022.594.592	461.580.776
<b>4º ano</b>	808.154.653	1.506.624.466	698.469.813
<b>5º ano</b>	1.074.230.544	2.048.341.026	974.110.483

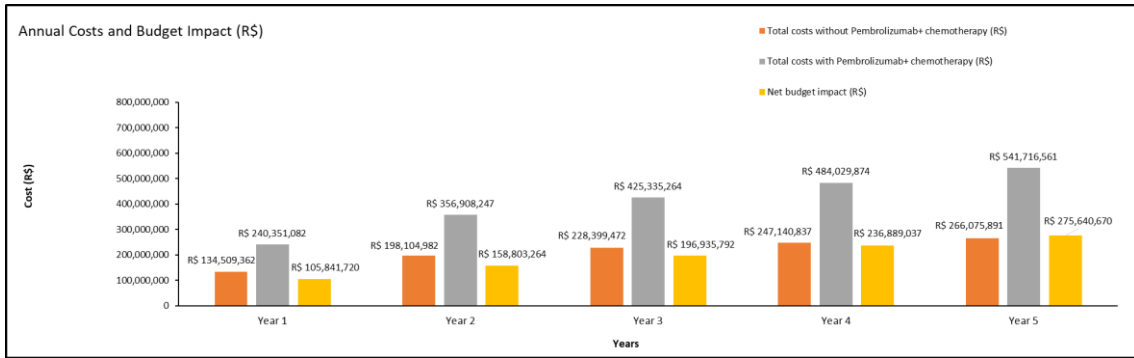


Figura 34. Resultados anuais de custos e impacto orçamentário (por ano).

Análise de sensibilidade determinística

O diagrama de tornado representado na Figura 34 apresenta os parâmetros mais influentes que impactam os resultados do impacto orçamentário. Observa-se que o impacto orçamentário é altamente sensível aos parâmetros epidemiológicos. A mudança na proporção de pacientes tratadas para câncer de mama a cada ano é o parâmetro mais sensível que impulsiona os resultados. Os resultados detalhados para o ASD são apresentados na Tabela 46.

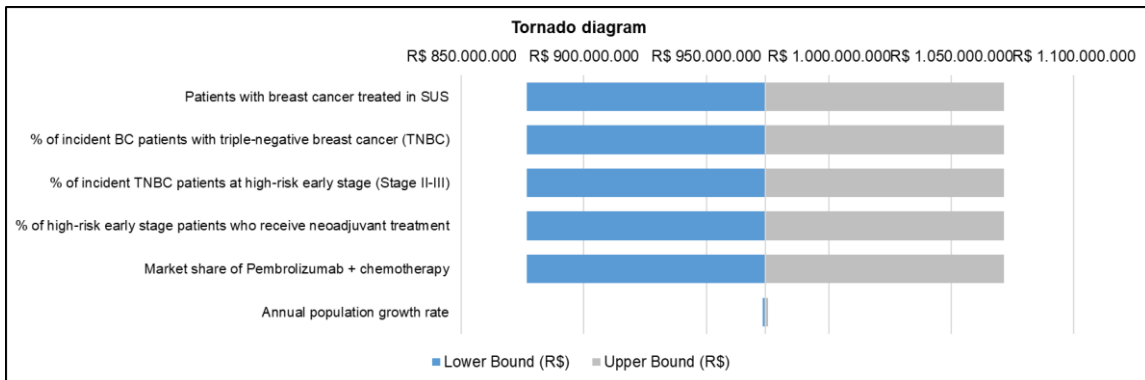


Figura 35. Diagrama tornado para análise de impacto orçamentário.

Tabela 46. Resultados da análise de sensibilidade determinística para análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Impacto orçamentário líquido (por ano) (R\$)		
	Limite inferior	Limite superior	Diferença
Pacientes com câncer de mama atendidas no SUS	876,699,434	1,071,521,531	194,822,097

% de pacientes com câncer de mama incidentes com câncer de mama triplo-negativo (CMTN)	876,699,434	1,071,521,531	194,822,097
% de pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco (Estágios II-III)	876,699,434	1,071,521,531	194,822,097
% de pacientes estágio inicial de alto risco que recebem tratamento neoadjuvante	876,699,434	1,071,521,531	194,822,097
Market share de pembrolizumabe + quimioterapia	876,699,434	1,071,521,531	194,822,097
Taxa de crescimento anual da população	972,960,118	975,262,065	2,301,947

**Legenda:** CMTN: câncer de mama triplo negativo.

### 7.2.3 Discussão

Com base nos dados e premissas descritos acima no tópico - População, estima-se que, em média, 2.662 pacientes recebam tratamento neoadjuvante sistêmico para CMTN em estágio inicial. O resultado da modelagem econômica mostra que a introdução do pembrolizumabe como terapia neoadjuvante e adjuvante para pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco levará a um impacto orçamentário médio de R\$ 193.185.321 ao ano e um impacto orçamentário total de R\$ 965.926.606 em cinco anos.

As planilhas específicas de impacto orçamentário são adicionadas ao modelo de custo-efetividade (CE), que se baseia em fontes de dados robustas. Ele reflete a duração do tratamento, a eficácia clínica e o perfil de segurança dos regimes de tratamento observados no estudo KEYNOTE-522. Todos os pontos fortes do modelo CE também são aplicáveis às planilhas de impacto orçamentário.

As análises específicas de impacto orçamentário passaram por um rigoroso controle de qualidade. A verificação técnica e a avaliação da consistência interna foram realizadas para garantir que não houvesse erros estruturais, de cálculo ou de programação. Isso foi realizado por uma equipe de economistas especialistas em saúde, que verificaram todas as fórmulas, cálculos, ligações entre células e código VBA.

O "teste de estresse" de todos os parâmetros (usando valores extremos) foi realizado para determinar se as saídas do modelo eram as esperadas, para ajudar a identificar quaisquer erros remanescentes. Todos os códigos foram projetados da maneira mais modular possível.

As planilhas são fáceis de usar, bem como transparentes, com referências fornecidas para todas as entradas e quaisquer premissas claramente declaradas. A flexibilidade do modelo de CE permite que o usuário altere todos os valores de entrada usados tanto na análise de custo-efetividade quanto na análise de impacto orçamentário, garantindo a relevância do modelo para diferentes perspectivas e permitindo que as partes interessadas explorem diferentes cenários e suposições. Os valores de participação de mercado (*market share*) para cada cenário no modelo são derivados de relatórios anteriores de análise pela Conitec para a mesma molécula e a magnitude do impacto orçamentário dependerão de suas entradas de participação de mercado.

O usuário pode variar os valores de entrada dos parâmetros e há uma análise de sensibilidade integrada no modelo. O efeito da incerteza em torno dos valores de entrada pode ser investigado variando manualmente as entradas e explorando quaisquer alterações nos resultados encontrados. Os resultados do impacto orçamentário são mais sensíveis à mudança na proporção de pacientes tratadas para câncer de mama a cada ano, que também é o principal impulsionador dos resultados do caso -base.

#### 7.2.4 Conclusão

A presente análise de impacto orçamentário estimou que com a incorporação de pembrolizumabe no SUS para o tratamento de 2.662 pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco, haveria um incremento orçamentário médio estimado de R\$ 194.822.097 ao ano e um impacto orçamentário total de R\$ 974.110.483 em cinco anos.

## 8. ACEITABILIDADE

Adesão terapêutica e conveniência não foram desfechos avaliados neste relatório sobre a segurança, eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da adição do pembrolizumabe à quimioterapia para tratamento de mulheres com CMTN em estágio inicial de alto risco. No entanto, não foram identificadas barreiras para aceitabilidade do pembrolizumabe no SUS pelos pacientes ou partes interessadas. Pembrolizumabe associado à quimioterapia na fase neoadjuvante, seguido de

pembrolizumabe em monoterapia na fase adjuvante foi associado com um aumento significativo na porcentagem de pacientes que obtiveram RpC. A adição de pembrolizumabe ao tratamento padrão também resultou em SG e SLE significativamente mais longa do que quimioterapia neoadjuvante isoladamente. Adicionalmente, o perfil de segurança do pembrolizumabe foi consistente com os perfis conhecidos para o regime (imunoterapia associada à quimioterapia ou apenas quimioterapia). Além disso, a adição de pembrolizumabe ao tratamento manteve a qualidade de vida. Portanto, as pacientes terão acesso a um tratamento mais eficaz que a quimioterapia padrão, sem impactos negativos oriundos da adição do pembrolizumabe ao regime terapêutico. Do ponto de vista do prescritor, estes terão disponível uma alternativa terapêutica à quimioterapia (padrão de tratamento atual) eficaz e tão segura quanto as opções atuais para o tratamento das pacientes com CMTN em estágio inicial de alto risco. Finalmente, do ponto de vista do SUS, agrega-se em equidade, fornecendo maior sobrevida a pacientes acometidas por uma doença grave que acarreta em mortes prematuras.

## 9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

A maior questão referente à implementação diz respeito à necessidade dos pacientes de receberem a assistência em serviço de saúde habilitado como CACON, UNACON, UNACON com serviço de radioterapia ou Serviço de Oncologia Clínica de Complexo Hospitalar. Os centros de saúde precisam estar habilitados para fazer infusão intravenosa. Pembrolizumabe já é uma tecnologia disponível para pacientes com melanoma avançado, ou seja, não é uma tecnologia nova no SUS.

## 10. METODOLOGIAS DE APOIO À TOMADA DE DECISÃO

A MSD Brasil, demandante dessa análise de proposta de incorporação e deste dossiê, reconhece os desafios metodológicos associados à característica de multiplicidade de indicações que a molécula pembrolizumabe possui e os inerentes impactos que a expansão de incorporações que tal molécula pode apresentar do ponto de vista da gestão de saúde na perspectiva do SUS.

Atualmente, as diretrizes locais para a elaboração de pareceres técnicos-científicos não consideram alternativas metodológicas para lidar com situações como a aqui apresentada pelo demandante com sua tecnologia, o pembrolizumabe (60). Todavia, O demandante reconhece que tal limitação se dê em virtude deste tipo de característica - a multiplicidade de indicações - ser uma situação relativamente nova dentro do cenário de avaliação de tecnologias em saúde.

Na literatura científica já é visto um debate em relação à escassez de recursos e a otimização do orçamento. Um artigo analisando a situação nos EUA propõe, nos casos nos quais haja tecnologias com múltiplas indicações, que as recomendações sejam pautadas tanto no preço por indicação como no preço combinado para múltiplas indicações (61). Ademais, várias propostas para agregar valor no contexto de múltiplas indicações vêm sendo adotadas em diversos países. Na Alemanha, França e Austrália o uso de preços ponderados é uma estratégia utilizada (62). Em outros países como Canadá e Reino Unido foram debatidas metodologias para lidar com tecnologias com a mesma natureza de multi-indicações (63,64). Esse tipo de estratégia ponderada para múltiplas indicações pode tornar o cenário atrativo para ambos, fabricante e pagador, propiciando um acesso mais ampliado e a um custo menor (65).

As diretrizes da CDA para avaliação de tumores agnósticos é um exemplo que se aproxima desse cenário. Na elaboração dessas diretrizes, teve-se como intuito desenvolver o conjunto adequado de metodologias que permitam análises econômicas adicionais para aqueles casos específicos em que drogas têm como alvo múltiplos tipos de tumores, que se assemelham na característica comum de possuírem uma mesma mutação genética ou em que a tecnologia em questão consista num mesmo biomarcador

como alvo terapêutico. Assim, o CDA recomenda para esse tipo de situação uma análise das razões de custo-efetividade individualizada por tipo tumoral e um resultado único para RCEI que agregue o total da população e as ponderações de custos de efeitos de cada subpopulação (64).

Em uma experiência do Reino Unido, foram avaliados os resultados de custo-efetividade para tumores que dependem do biomarcador de microinstabilidade de satélites (MSI-H) em tumores como colorretal, endométrio, gástrico, pequenas células intestinais e biliar. Os incrementos de custos e de anos de vida ajustados pela qualidade foram computados para cada subpopulação respectivamente de acordo com o sítio tumoral e os comparadores pertinentes de cada subgrupo. Na sequência, os anos de vida ajustados pela qualidade, anos de vida e custos incrementais foram ponderados de acordo com a prevalência de cada subpopulação. Ao final, uma razão de custo-efetividade ponderada foi calculada e apresentou-se uma única razão de custo-efetividade para o total dessas populações (63).

Ainda, em busca de alternativas respaldadas pela literatura, encontrou-se a publicação de O'Donnell et al (2020) que posiciona a RCEI ponderada como uma ferramenta que enriquece o processo de análise técnica. Os autores desta publicação destacam que a análise poderia ser recomendada para casos em que uma intervenção se estende a múltiplas indicações e há restrições operacionais, éticas ou de equidade no sistema que sugerem a possibilidade de serem analisadas de forma conjunta. Essa metodologia mostra-se especialmente relevante em cenários nos quais a heterogeneidade populacional pode influenciar as decisões de reembolso(66).

Em virtude da análise econômica de tecnologias com múltiplas indicações ser considerada recente, o demandante propõe uma ferramenta de apoio à tomada de decisão, em complemento às análises de impacto econômico: uma análise exploratória denominada RCEI Ponderada, seguindo a metodologia descrita por O'Donnell et al (2020) (66).

Nessa perspectiva, considerando-se por exemplo os impactos de duas populações com câncer (Câncer de Mama Triplo Negativo em Estadio Inicial de Alto Risco e no

Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1), a ponderação da RCEI poderia ser expressa da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 RCEI \text{ Ponderada}_{Pembrolizumabe} &= \frac{\sum_j (Custos_{Pembrolizumabe} - Custos_{Tratamento Padrão SUS}) \cdot n_j}{\sum_j (AVAQS_{Pembrolizumabe} - AVAQS_{Tratamento Padrão SUS}) \cdot n_j} \\
 &= 1,2
 \end{aligned}$$

**Figura 366.** Fórmula baseada no artigo de O'Donnel, 2020 (66) aplicada às populações de pembrolizumabe e tratamento padrão no SUS

Onde j representa as indicações em análise e  $n_j$  representa o tamanho respectivo de cada população elegível às indicações.

Essa fórmula permite calcular o custo por unidade de efeito, considerando as diferentes populações impactadas. A aplicação dessa metodologia nos permitirá apresentar os resultados com base no cenário das populações elegíveis (utilizadas na avaliação de impacto orçamentário) em ambos os dossiês.

Na sequência, apresenta-se a aplicação do método exposto para o cenário no qual são avaliadas a incorporação das indicações de Câncer de Mama Triplo Negativo em Estadio Inicial de Alto Riso e no Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1.

Na elaboração desse cenário foram mantidos constantes todos os parâmetros utilizados individualmente na elaboração das avaliações econômicas de cada indicação de forma isolada. Ressalta-se que o preço proposto para ambas as indicações manteve-se o mesmo (R\$ 7560,00 o frasco ampola de 100 mg de pembrolizumabe).

Como resultado apresenta-se de forma complementar às análises econômicas individuais, uma RCEI única que leva em conta as duas populações e que pode ser avaliada de forma complementar à apresentação do resultado de RCEI convencional, ou seja, de cada indicação individualizada.

**Tabela 47.** Resultado de Custo efetividade incremental ponderada

Indicação	CMTN (KN 522)	PULMÃO (KN 024)	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	6.669	2.340	9.009
% População	74%	26%	100%
Δ AVAQs <sup>b</sup>	1,53	1,14	não aplica
Δ AVAQs * População	10.222,99	2.662,84	12.885,83
Δ Custos <sup>c</sup>	R\$ 124.058	R\$ 263.098	não aplica
Δ Custos * População	R\$ 827.317.764	R\$ 615.687.175	R\$ 1.443.004.939
RECEI (R\$/AVAQ)	R\$ 80.927 <sup>d</sup>	R\$ 231.214 <sup>e</sup>	R\$ 111.984 <sup>f</sup>

**Legenda:** a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para Tecada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Resultado de efetividade incremental apresentado em cada indicação. c) Custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador disponível de cada análise indicação. d) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadios inicial de alto risco. e) Razão de custo-efetividade incremental para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) calculado pelos autores.

O cálculo da ponderação considera o número de pacientes elegíveis para cada população de forma isolada. De forma a garantir consistência com as premissas de cada funil epidemiológico utilizado individualmente em cada indicação, foram selecionadas as populações acumuladas em 5 anos para esse cálculo. Ressalta-se, que os parâmetros utilizados para a difusão da tecnologia ao longo do período de 5 anos foram os mesmos – crescimento populacional de 0,5% e market share aumentando 10% a cada ano, indo de 30% no ano 1 até 70% no ano 5. O market share foi considerado o mesmo em ambas as indicações por não haver motivo clínico ou de gestão que respaldasse a utilização de taxas diferentes para cada tumor, o que também foi verificado ao longo das últimas análises que a Conitec adotou como premissa em relatórios para avaliação de pembrolizumabe (53,67). Uma vez que as taxas de market share se matêm iguais para as indicações ano a ano, a proporção de pacientes entre as indicações mantém-se constante em cada período da análise. Consequentemente, fazer cenários usando a população do ano 1, ano 2, ano 3, ano 4, ano 5, ou até mesmo a média de pacientes, não adiciona variabilidade no resultado de RCEI ponderado acima apresentado, que considerou a população acumulada ao longo dos 5 anos. De forma então a explorar cenários de variabilidade para o racional proposto, considerou-se os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade probabilística de cada indicação de forma individual. Assim foi explorada a metodologia de cálculo da razão de custo-efetividade incremental ponderada com os resultados apresentados nas respectivas análises de sensibilidade

probabilísticas, considerando-se as respectivas médias obtidas para os parâmetros de efetividade incremental, os custos incrementais e as RCEI de cada indicação de forma isolada:

**Tabela 48.** Resultado de Custo efetividade incremental ponderada utilizando dados resultantes dos cenários da análise de sensibilidade probabilística.

Indicação	CMTN (KN 522)	PULMÃO (KN 024)	RCEI ponderada
População <sup>a</sup>	6.669	2.340	9.009
% População	74%	26%	100%
Δ AVAQs <sup>b</sup>	1,47	1,13	não aplica
Δ AVAQs * População	9.822,54	2.652,29	12.474,83
Δ Custos <sup>c</sup>	R\$ 123.291	R\$ 261.308	não aplica
Δ Custos * População	R\$ 822.207.191	R\$ 611.499.104	R\$ 1.433.706.295
RECEI (R\$/AVAQ)	R\$ 83.706 <sup>d</sup>	R\$ 230.555 <sup>e</sup>	R\$ 114.928 <sup>f</sup>

**Legenda:** a) População acumulada de ano 1 a ano 5 de acordo com o funil epidemiológico apresentado para cada indicação nas respectivas análises de impacto orçamentário. b) Média de efetividade incremental apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. c) Média de custos incrementais da introdução de pembrolizumabe versus comparador apresentada na análise de sensibilidade probabilística apresentada em cada indicação. d) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de câncer de mama triplo negativo em estadio inicial de alto risco. e) Média de razão de custo-efetividade incremental resultante da análise de sensibilidade probabilística para a indicação de tratamento de primeira linha de câncer de pulmão não-pequenas células estágio IV com alta expressão de PD-L1. f) calculado pelos autores.

É importante ressaltar que em ambos os cenários avaliados os resultados da metodologia de ponderação para a razão de custo-efetividade incremental recaem dentro do limiar de custo-efetividade incremental de R\$120.000.

Essa análise ponderada sugere que, quando um contexto clínico mais amplo é considerado, uma parcela maior da população pode se beneficiar com o uso da tecnologia, e o orçamento público pode ser usado de maneira mais custo-efetiva, contribuindo para a integralidade do cuidado a saúde. A RCEI ponderada é uma estratégia válida, com respaldo por literatura e implementada em diversos países. Essa análise estabelece uma relação do tipo ganha-ganha no processo de ATS, no qual uma tecnologia pode ter múltiplas indicações (61–64). Esse processo múltiplo evita sobrecarga administrativa, agiliza o processo de tomada de decisão, expande a estratégia de acesso e ratifica a necessidade de aplicação de métodos inovadores no contexto da ATS.

Ademais, sabe-se que existe uma importante discrepância em relação ao acesso às imunoterapias no sistema público de saúde quando comparado à saúde suplementar, mesmo o SUS atendendo a uma população maior (68). Dessa forma, a estratégia de RCEI ponderada corrobora com a expansão do acesso a tecnologias que promovem mais qualidade de vida e aumento da sobrevida; características de suma importância quando o assunto é oncologia, ainda mais considerando o alinhamento com o programa Mais Acesso a Especialistas, propiciando aos profissionais da saúde de CACONS e UNACONS de todo o país um arsenal terapêutico inovador e disruptivo (69,70).

A MSD Brasil considera pertinente a análise da RCEI Ponderada aqui proposta sem que a mesma substitua o caráter individual clínico e econômico de cada indicação de forma isolada e entende que a proposta de ferramenta de suporte à análise pode auxiliar no processo de avaliação de tecnologias em saúde no SUS. Assim, a MSD Brasil reforça o compromisso ético com o processo e diretrizes metodológicas de avaliação de tecnologias em saúde da Conitec, reconhece a importância da independência das indicações em seus pareceres técnico-científicos respectivos, e mantém a proposta de preço apresentada para incorporação independentemente da aceitação da metodologia complementar proposta.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SUS preconiza a equidade, integralidade e universalidade, entretanto, existem barreiras de acesso a assistência especializada de qualidade que representam um desafio de saúde pública, acarretando diagnósticos mais tardios, tratamentos subótimos e mortes prematuras de mulheres brasileiras com CMTN. Um cenário muito parecido pode ser verificado no que diz respeito a homens e mulheres diagnosticados com câncer de pulmão.

Do ponto de vista de gestão de saúde pública também é evidenciado que atualmente os recursos de saúde tem sido majoritariamente empregados na doença metastática. Por outro lado, o cenário curativo do CMTN tem protocolos limitados à quimioterapia, que oferece eficácia reduzida e conseqüentemente, altas taxas de recorrência e de mortalidade.

A indicação de pembrolizumabe objeto deste dossiê demonstra robustez clínica através do estudo Keynote 522, um ECR maduro, com mais de 60 meses de seguimento que adiciona taxa de resposta, sobrevida livre de eventos e sobrevida global, mantendo a qualidade de vida e com perfil de segurança manejável. No contexto de tratamento do câncer de mama no SUS, a adição do pembrolizumabe não requer mudanças no fluxo da jornada das pacientes com CMTN, sendo facilmente incorporada à prática clínica. Adicionalmente, dados de vida real de estudo conduzido na população brasileira comprovam eficácia do esquema proposto após sua adoção pelo setor de saúde suplementar nos últimos 3 anos, com dados de eficácia e segurança alinhados aos observados no estudo pivotal (71).

A robustez dos resultados da análise econômica destaca a oportunidade de melhorar a abordagem de tratamento inicial do CMTN no SUS, em conformidade com as diretrizes de análises de tecnologias em saúde preconizadas pela Conitec. Destaca-se também o aumento de chances de cura e transformar o paradigma da dispersão dos custos entre cenário inicial e metastático na perspectiva do SUS, onde as brasileiras acometidas pelo CMTN morrem precocemente com grande perda social, humanística e econômica dado que são mulheres jovens e economicamente ativas.

Ainda sob o prisma da tomada de decisão por gestores públicos, é trazida à luz uma metodologia que apoie a tomada de decisão de forma ampla, em situações como a

de pembrolizumabe que se trata de uma molécula com múltiplas indicações no tratamento oncológico. Através da metodologia proposta é possível expandir o horizonte de análise de forma objetiva, propondo-se a avaliação concomitante da indicação objeto deste dossiê - câncer de mama triplo negativo em estágio de alto risco – e a proposta de incorporação de pembrolizumabe no tratamento de câncer de pulmão de estadio IV com alta expressão de PDL1. Os resultados obtidos a posicionam a incorporação de pembrolizumabe como viável para ambas as indicações, considerando apropriadamente características populacionais distintas entre si e, dessa forma, suportando a tomada de decisão dentro de um contexto de gestão em saúde mais amplo.

## 12 . REFERÊNCIAS

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. 2023;
2. Cancer Research UK. Triple negative breast cancer [Internet]. [cited 2023 June 3]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/types/triple-negative-breast-cancer>
3. Breastcancer.org. Triple-negative breast cancer [Internet]. [cited 2023 June 3]. Available from: <https://www.breastcancer.org/types/triple-negative>
4. Breastcancer.org. What is triple-negative breast cancer? [Internet]. [cited 2023 June 3]. Available from: <https://www.breastcancer.org/types/triple-negative>
5. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *The Breast*. 2019 Apr;44:113–9.
6. Cancer Research UK. Early stage breast cancer [Internet]. [cited 2023 June 3]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-grades/about>
7. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810–21.
8. Kim JE, Ahn HJ, Ahn JH, Yoon DH, Kim SB, Jung KH, et al. Impact of Triple-Negative Breast Cancer Phenotype on Prognosis in Patients with Stage I Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2012;15(2):197.
9. Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):388.
10. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jan;161(2):279–87.
11. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15):4429–34.
12. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1275–81.
13. Mattar A, Antonini M, Amorim AG, Teixeira MD, De Resende CAA, Cavalcante FP, et al. Overall Survival and Economic Impact of Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Public Health Care: A Real-World Study. *JCO Glob Oncol*. 2025 Feb;(11):e2400340.

14. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria conjunta No 17, de 25 de novembro de 2024. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama. [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama\\_portaria-conjunta-n-5.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt-carcinoma-de-mama_portaria-conjunta-n-5.pdf)
15. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz MDPE, Sant’Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2018 June 21 [cited 2024 Dec 17];34(6). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018000600502&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000600502&lng=pt&tlng=pt)
16. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov;16(11):1362–89.
17. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. Marincola FM, editor. *PLoS Med*. 2010 May 25;7(5):e1000279.
18. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736–50.
19. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5367–74.
20. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(10):1541–57.
21. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485–505.
22. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):497–509.
23. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13–21.

24. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 June;15(7):747–56.
25. Compendium electronic M. KEYTRUDA 25 mg/mL concentrate for solution for infusion [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: [https://www.medicines.org.uk/emc/product/2498/smpc#PHARMACOLOGICAL\\_PROPS](https://www.medicines.org.uk/emc/product/2498/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS)
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consultas Registro de Medicamentos - Pembrolizumabe [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351150453202160/?substancia=25930>
27. Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). Anticorpo monoclonal ou fragmento de anticorpo para o receptor de morte programada humano PD-1, polinucleotídeo e composição compreendendo o referido anticorpo ou fragmento (Pedido: BR 12 2017 025062 0 C8) [Internet]. [cited 2023 Mar 24]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1436806&SearchParameter=BR122017025062 &Resumo=&Titulo=>
28. Cortes J, Haiderali A, Huang M, Pan W, Schmid P, Akers KG, et al. Neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy regimens for the treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Aug 23;23(1):792.
29. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):556–67.
30. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Puztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28;391(21):1981–91.
31. Dent R, Cortés J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2024 Oct 1;116(10):1654–63.
32. Dent RA, et al.,. 135MO - HRQoL with neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early-stage TNBC: Results from KEYNOTE-522 [Internet]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2022/hrqol-with-neoadjuvant-pembrolizumab-chemotherapy-vs-placebo-chemotherapy-followed-by-adjuvant-pembrolizumab-vs-placebo-for-early-stage-tnbc>
33. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Mama: doença localizada adjuvância. 2025.

34. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Mama: doença localizada neoadjuvância. [Internet]. 2025. Available from: <https://sboc.org.br/diretrizes2025>
35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer (TA851) [Internet]. 2022 [cited 2023 June 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/chapter/1-Recommendations>
36. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda®) [Internet]. 2023. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7613/pembrolizumab-keytruda-final-may-2023-for-website.pdf>
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pembrolizumab - For the treatment of adult patients with high-risk early-stage triple-negative breast cancer in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery. [Internet]. 2022 [cited 2023 June 4]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0279%20Keytruda%20TNBC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation%20Final.pdf>
38. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Pembrolizumab-earlyTNBC [Internet]. 2023. Available from: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/pembrolizumab-earlyTNBC-psd-03-2023.docx>
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014. 132 p.
40. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 2022 Jan 11;e067975.
41. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. SIDRA [Internet]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guide to Methods of Technology Appraisal. [Internet]. Available from: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>
43. Brasil, Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)
44. Department of Economic and Social Affairs Population Division. Tábua de Vida Brasileira [Internet]. Available from: <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Mortality/>

45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Decision Support Unit technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials: extrapolation with patient-level data. 2013. Last updated March 2013 [Internet]. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
46. Chow GC. Tests of Equality Between Sets of Coefficients in Two Linear Regressions. *Econometrica*. 1960 July;28(3):591.
47. Walsh EM, Shalaby A, O’Loughlin M, Keane N, Webber MJ, Kerin MJ, et al. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb;174(1):1–13.
48. Sikov WM, Polley MY, Twohy E, Perou CM, Singh B, Berry DA, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15\_suppl):591–591.
49. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999 June;94(446):496–509.
50. Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value Health*. 2012 July;15(5):708–15.
51. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Banlanivimabe/etesevimabe para pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2. 2021:59. p.
52. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/pembrolizumabe-em-monoterapia-ou-associado-a-quimioterapia-para-pacientes-com-cancer-de-pulmao-de-celulas-nao-pequenas-avancado-ou-metastatico-pd-l1-positivo-em-primeira-linha-de-tratamento>
53. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Nivolumabe e pembrolizumabe para o tratamento de primeira linha do carcinoma de esôfago avançado ou metastático em pacientes com maior expressão de PD-L1. 2025. Report No.: 1018.
54. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de Preço em Saúde (BPS) [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>.
55. DataSuS. SIGTAP-Management System of Table of Procedures, Medicines and OPM of the SUS. [Internet]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/>

56. Pembrolizumab first-line treatment in individuals with metastatic colon or rectal cancer (Recommendation report). 2023.
57. DATASUS [Internet]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>
58. The World Bank. Brazil [Internet]. Available from: <https://data.worldbank.org/country/brazil?view=chart>
59. Ribeiro Alves Fernandes R, Zimmerman IR, Cordeiro De Andrade KR. Monitoramento da Incorporação dos medicamentos para melanoma metastático e impacto orçamentário pós incorporação: EIXO 1: SUSTENTABILIDADE NOS SISTEMAS DE SAÚDE. J Assist Farm E Farm [Internet]. 2024 Nov 30 [cited 2025 June 16];9(s. 1). Available from: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/949>
60. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Ministério da Saúde. 2021. 124 p.
61. Vokinger KN, Kesselheim AS. Value-based pricing of drugs with multiple indications or in combinations — lessons from Europe. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Jan;19(1):1–2.
62. Michaeli DT, Mills M, Kanavos P. Value and Price of Multi-indication Cancer Drugs in the USA, Germany, France, England, Canada, Australia, and Scotland. Appl Health Econ Health Policy. 2022 Sept;20(5):757–68.
63. McCarthy G, Young K, Madin-Warburton M, Mantaian T, Brook E, Metcalfe K, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for previously treated MSI-H/dMMR solid tumours in the UK. J Med Econ. 2024 Dec 31;27(1):279–91.
64. Canada's Drug Agency. Guidance for Economic Evaluations of Tumour-Agnostic Products [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/mh0016-cadth-economic-guidance-for-tumor-agnostic-products-rev-june22.pdf>
65. Goldhaber-Fiebert JD, Cipriano LE. Pricing Treatments Cost-Effectively when They Have Multiple Indications: Not Just a Simple Threshold Analysis. Med Decis Making. 2023 Oct;43(7–8):914–29.
66. O'Donnell H, McCullagh L, Barry M, Walsh C. The Interaction between Price Negotiations and Heterogeneity: Implications for Economic Evaluations. Med Decis Making. 2020 Feb;40(2):144–55.
67. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Pembrolizumabe (em monoterapia ou associado à quimioterapia) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático (PD-L1 positivo) em primeira linha de tratamento. 2023. Report No.: 859.
68. Fiocruz. Apenas 3% dos recursos da saúde foram gastos com câncer no SUS: mais dados inéditos no 8º Big Data em Oncologia, em 13/6 [Internet]. 2023. Available

- from: <https://cee.fiocruz.br/?q=Apenas-3-dos-recursos-da-saude-foram-gastos-com-cancer-no-SUS-mais-dados-ineditos-no-8-Big-Data-em-Oncologia>
69. Ministério da Saúde. Programa Mais Acesso a Especialistas [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/balanco-2024/mais-acesso-a-especialistas>
  70. Oncoguia. Novas ações no SUS prometem ampliar o acesso a especialistas [Internet]. 2025. Available from: <https://www.oncoguia.org.br/painel-politicas-publicas/novas-acoes-no-sus-prometem-ampliar-o-acesso-a-especialistas/>
  71. Bonadio RC, De Sousa IM, Balint FC, Comini ACM, Tavares MC, Madasi F, et al. Dose dense versus 3 weekly AC during neoadjuvant chemoimmunotherapy for triple negative breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2024 Aug 14;10(1):73.
  72. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters [Internet]. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>
  73. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
  74. 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*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
  75. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sept 21;j4008.
  76. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 June 19;328(7454):1490.
  77. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I Estratégicos D de C e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE-manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Available from: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grad\\_e.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grad_e.pdf)

## APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

### Critério de elegibilidade

#### População

A população é composta por mulheres  $\geq 18$  anos, com câncer de mama triplo negativo de alto risco em estágio inicial.

#### Intervenção

A intervenção avaliada é pembrolizumabe em combinação com quimioterapia como tratamento neoadjuvante, seguido por pembrolizumabe em monoterapia como tratamento adjuvante.

#### Comparadores

Os comparadores avaliados são quimioterapias convencionais. A escolha do comparador foi validada por um grupo de especialistas clínicos, incluindo 2 mastologistas e 5 oncologistas especializados em mama com experiência no SUS, de todas as regiões do país.

#### Desfechos

##### Primários

- Sobrevida global (SG).
- Sobrevida livre de evento (SLE).
- Resposta patológica completa (RpC).
- Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento.

##### Secundários

- Recorrência à distância.
- Qualidade de vida.
- Evento adverso grau 3 ou superior relacionado ao tratamento.
- Descontinuação por evento adverso relacionado ao tratamento.

Os desfechos para a revisão sistemática foram definidos em conjunto com um grupo de oncologistas especialistas em mama e mastologistas. Este mesmo grupo classificou os desfechos em primários e secundários de acordo com a sua relevância para a tomada de decisão clínica em relação à doença em questão, levando em consideração o momento da doença (estágio inicial).

### Tipos de estudos

Foram considerados ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos randomizados. Não foi feita restrição por data de publicação, idioma, número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas foram excluídas. Resumos de congresso apenas foram incluídos se algum desfecho de interesse não tivesse sido descrito em artigo completo publicado em revista científica.

### Fontes de informações e estratégias de busca

#### Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca, em 16 novembro de 2024 nas seguintes plataformas: Medline e EMBASE, ambas via OVID. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Além dos termos de busca relacionados à câncer de mama e pembrolizumabe, um filtro de busca por ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas também foi usado para capturar estudos potencialmente relevantes.

Foram combinados os termos relacionados à “Neoplasia da mama” e “pembrolizumabe”. Adicionalmente foi utilizado um filtro de busca desenvolvido pela SIGN para recuperar ECR e revisões sistemáticas (72). Estas estratégias de busca objetivaram recuperar todos os ECR e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise que compararam o pembrolizumabe em pacientes com câncer de mama.

## Busca por ensaios clínicos randomizados na base PubMed.

#	Query	Results from 16 Nov 2024
1	Randomized Controlled Trials as Topic/	176.646
2	randomized controlled trial/	628.452
3	Random Allocation/	107.873
4	Double Blind Method/	181.904
5	Single Blind Method/	34.365
6	clinical trial/	540.864
7	clinical trial, phase i.pt.	26.778
8	clinical trial, phase ii.pt.	42.624
9	clinical trial, phase iii.pt.	23.805
10	clinical trial, phase iv.pt.	2.576
11	controlled clinical trial.pt.	95.663
12	randomized controlled trial.pt.	628.452
13	multicenter study.pt.	360.562
14	clinical trial.pt.	540.864
15	exp Clinical Trials as topic/	400.926
16	or/1-15	1.644.586
17	(clinical adj trial\$.tw.	535.837
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	210.361
19	PLACEBOS/	36.036
20	placebo\$.tw.	262.637
21	randomly allocated.tw.	40.188
22	(allocated adj2 random\$.tw.	44.178
23	or/17-22	857.396
24	16 or 23	2.037.377
25	case report.tw.	447.465
26	letter/	1.282.539
27	historical article/	372.868
28	or/25-27	2.081.810
29	24 not 28	1.992.361
30	exp Breast Neoplasms/	362.078
31	pembrolizumab.mp.	11135
32	keytruda.mp.	177
33	31 or 32	11.157
34	29 and 30 and 33	115

## Busca por ensaios clínicos randomizados na base Embase.

#	Query	Results from 16 Nov 2024
1	Clinical Trial/	1.118.729
2	Randomized Controlled Trial/	861.774
3	controlled clinical trial/	475.176
4	multicenter study/	412.347
5	Phase 3 clinical trial/	80.973
6	Phase 4 clinical trial/	8.659
7	exp RANDOMIZATION/	101.129
8	Single Blind Procedure/	57.451
9	Double Blind Procedure/	229.738
10	Crossover Procedure/	81.137
11	PLACEBO/	432.519
12	randomi?ed controlled trial\$.tw.	366.806
13	rct.tw.	60.993
14	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	59.932

15	single blind\$.tw.	34.679
16	double blind\$.tw.	264.208
17	((treble or triple) adj blind\$.tw.	2.331
18	placebo\$.tw.	395.574
19	Prospective Study/	958.177
20	or/1-19	3.195.167
21	Case Study/	114.151
22	case report.tw.	623.133
23	abstract report/ or letter/	1.358.811
24	Conference proceeding.pt.	0
25	Conference abstract.pt.	5.336.612
26	Editorial.pt.	831.925
27	Letter.pt.	1.355.314
28	Note.pt.	1.011.630
29	or/21-28	9.167.790
30	20 not 29	2.289.897
31	exp breast cancer/	629.160
32	exp pembrolizumab/	46.279
33	30 and 31 and 32	561

### Busca por revisões sistemáticas na base PubMed.

#	Query	Results from 16 Nov 2024
1	Meta-Analysis as Topic/	25.515
2	meta analy\$.tw.	326.130
3	metaanaly\$.tw.	2.792
4	Meta-Analysis/	212.396
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	357.261
6	exp Review Literature as Topic/	27.443
7	or/1-6	538.103
8	cochrane.ab.	161.235
9	embase.ab.	187.389
10	(psychlit or psyclit).ab.	919
11	(psychinfo or psycinfo).ab.	69.589
12	(cinahl or cinhal).ab.	55.706
13	science citation index.ab.	4.051
14	bids.ab.	761
15	cancerlit.ab.	644
16	or/8-15	296.190
17	reference list\$.ab.	23.820
18	bibliograph\$.ab.	24.612
19	hand-search\$.ab.	9.214
20	relevant journals.ab.	1.429
21	manual search\$.ab.	6.860
22	or/17-21	59.321
23	selection criteria.ab.	39.003
24	data extraction.ab.	39.373
25	23 or 24	75.526
26	Review/	3.427.227
27	25 and 26	38.848
28	Comment/	1.045.875
29	Letter/	1.282.539
30	Editorial/	715.561
31	animal/	7.566.757
32	human/	22.420.288
33	31 not (31 and 32)	5.254.704

34	or/28-30,33	7.479.292
35	7 or 16 or 22 or 27	641.170
36	35 not 34	611.666
37	exp Breast Neoplasms/	362.078
38	pembrolizumab.mp.	11.135
39	keytruda.mp.	177
40	38 or 39	11.157
41	36 and 37 and 40	25

### Busca por revisões sistemáticas na base Embase.

#	Query	Results from 16 Nov 2024
1	exp Meta Analysis/	341.534
2	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	413.202
3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	426.876
4	or/1-3	669.366
5	cancerlit.ab.	763
6	cochrane.ab.	202.197
7	embase.ab.	231.280
8	(psychlit or psyclit).ab.	1.015
9	(psychinfo or psycinfo).ab.	66.044
10	(cinahl or cinhal).ab.	64.082
11	science citation index.ab.	4.665
12	bids.ab.	957
13	or/5-12	350.294
14	reference lists.ab.	25.499
15	bibliograph\$.ab.	35.531
16	hand-search\$.ab.	11.236
17	manual search\$.ab.	7.990
18	relevant journals.ab.	1.692
19	or/14-18	74.512
20	data extraction.ab.	47.343
21	selection criteria.ab.	48.831
22	20 or 21	93.267
23	review.pt.	3.368.195
24	22 and 23	41.994
25	letter.pt.	1.355.314
26	editorial.pt.	831.925
27	animal/	2.190.604
28	human/	28.654.425
29	27 not (27 and 28)	1.655.937
30	or/25-26,29	3.824.254
31	4 or 13 or 19 or 24	790.942
32	31 not 30	771.786
33	exp breast cancer/	629.160
34	exp pembrolizumab/	46.279
35	32 and 33 and 34	265

### Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o aplicativo *Rayyan*, no qual duplicatas foram identificadas e removidas (73). Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso

de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

### Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; país; número de centros; características gerais da população; critério diagnóstico; alternativas comparadas quanto à dose, frequência e via de administração, tanto para braço experimental como comparador, quando pertinente; co-intervenções; desenho do estudo; método de randomização e de sigilo de alocação; equilíbrio das características de baseline; cegamento de participantes; análise por *Intention-to-treat* (ITT); desvios e desequilíbrio de co-intervenções; desfechos incompletos; cegamento de avaliador; e reporte seletivo de resultado. Sempre que pertinente, as informações relativas ao risco de viés dos estudos foram extraídas segundo desfecho.

ii) Características dos participantes: para cada grupo de intervenção avaliado foram coletadas informações sobre o número de participantes por alternativa comparada, idade, estado da menopausa, status de PD-L1, status de ECOG, estadiamento T, envolvimento nodal, estágio da doença, escore do estado HER2.

iii) Desfechos e resultados: definição e tempo de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos: média, desvio padrão (DP), n e valor de p; e para desfechos dicotômicos: n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p.

### Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés de ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2.0) (74). A avaliação é estruturada em cinco domínios: [1] processo de randomização, [2] desvios das intervenções pretendidas, [3] desfecho incompleto, [4] mensuração do resultado e [5] seleção do resultado reportado. Cada domínio foi classificado como tendo

"baixo risco" (+), "alto risco" (-) ou risco incerto (?) de viés. Como preconizado pelas ferramentas, a avaliação foi feita no nível do estudo, do desfecho e do resultado, quando pertinente, para os desfechos primários da RS (60).

Para avaliar a qualidade metodológica da RS foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2. AMSTAR 2 tem 16 itens e cada item é respondido como "sim", "não", ou "parcialmente sim". Itens críticos que afetam a confiabilidade dos resultados: protocolo de revisão pré-especificado, adequação dos métodos de busca, justificativa para exclusão de estudos, avaliação de risco de viés dos estudos incluídos, apropriação dos métodos meta-analíticos (75).

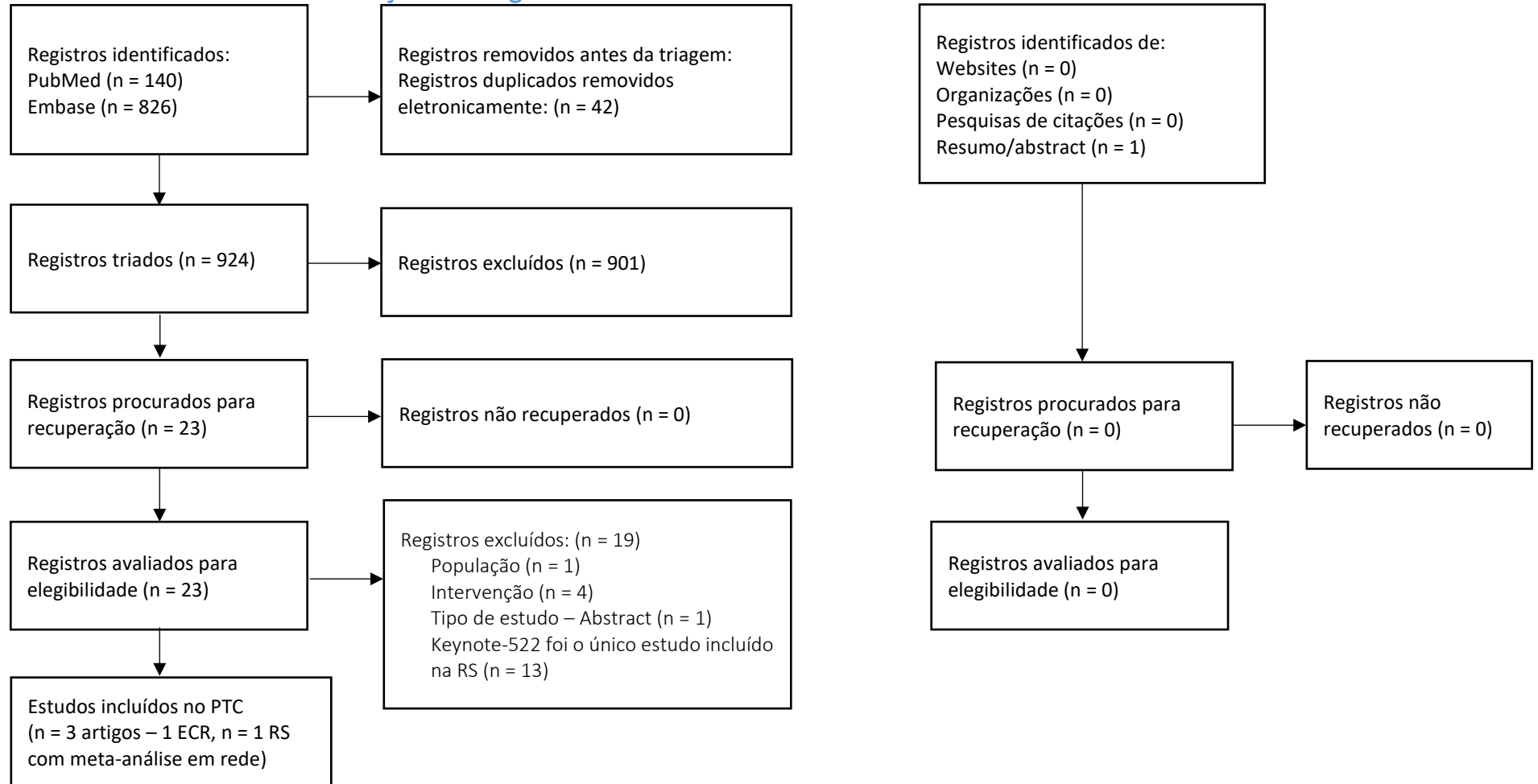
### Síntese e análise dos dados

As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos são apresentadas de forma narrativa. Dados quantitativos foram citados por medida sumária e variabilidade (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana e intervalo interquartil [IIQ], HR e IC95%), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados.

### Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade ou confiança da evidência dos desfechos primários da revisão sistemática foi avaliada considerando a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (76), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (77). Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados como tendo alta, moderada, baixa ou muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

## APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros



Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

## APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

### Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos

Primeiro autor	Título	Motivo de exclusão
Mittal	Immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Huo	Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Intervenção – avaliou somente tratamento neoadjuvante
Elmakaty	Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Nanda	Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial	Intervenção – avaliou somente tratamento neoadjuvante
Cortes	Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer	População
Villacampa	Addition of immune checkpoint inhibitors to chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Intervenção
Zhang	Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis	Intervenção
Chen	Platinum is essential in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: a network meta-analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Ji	Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone for Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Miyashita	Neo-adjuvant therapy for triple-negative breast cancer: Insights from a network meta-analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Azim	Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression predicts response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Qi	Efficacy and safety of PD-1 and PD-L1 inhibitors combined with chemotherapy in randomized clinical trials among triple-negative breast cancer	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Wang	A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Cortes	Neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab for treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: A network meta-analysis	Abstract
Tarantino	Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Balibegloo	Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Ali	Efficacy and safety of pembrolizumab based therapies in triple-negative breast cancer: A systematic review of clinical trials	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Rizzo	Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Early Triple-Negative Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis.	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante
Weng	Neoadjuvant Chemotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Pathological Complete Response	Keynote-522 foi o único estudo que avaliou o uso de pembrolizumabe como neoadjuvante e adjuvante

## APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Caracterização do ensaio clínico randomizado selecionado pela busca estruturada.

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento e desfechos avaliados	Alternativas comparadas	Financiamento
<b>Schmid 2020 - KEYNOTE-522 (NCT03036488)</b>  <b>Tempo de acompanhamento: 15,5 meses</b>	Pacientes com idade ≥ 18 anos com CMTN confirmado conforme definido pelas diretrizes da ASCO–CAP; doença não metastática recém-diagnosticada, não tratada anteriormente (estágio tumoral T1c, estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4, estágio nodal N0-2); ECOG: 0 ou 1 e função adequada dos órgãos.	181 centros em 21 países (incluindo 9 centros no Brasil)	De março de 2017 a setembro de 2018, um total de 1.174 pacientes foram randomizadas para o grupo pembrolizumabe + quimioterapia (784 pacientes) ou para o grupo placebo + quimioterapia (390 pacientes)	<p>Segunda análise interina (corte de dados, 24 de abril de 2019); duração mediana de acompanhamento 15,5 meses (intervalo: 2,7 - 25,0), 1.167 pacientes receberam o primeiro tratamento neoadjuvante, 1.095 pacientes receberam o segundo tratamento neoadjuvante, 1.138 pacientes foram submetidos à cirurgia definitiva e 861 pacientes receberam tratamento adjuvante.</p> <p><b>Desfechos avaliados</b> Os dois desfechos primários foram uma resposta patológica completa, definida como estágio patológico ypT0/Tis ypN0 no momento da cirurgia definitiva, e SLE na população com ITT. Os desfechos secundários incluíram uma resposta patológica completa, definida como ypT0 ypN0 e ypT0/Tis em todos os pacientes e em pacientes com tumores positivos para PD-L1; SLE entre pacientes com tumores positivos para PD-L1 e SG entre todos os pacientes e pacientes com tumores positivos para PD-L1. A segurança durante as fases neoadjuvante e adjuvante foi avaliada em todos os pacientes que receberam pelo menos um medicamento experimental, foram submetidos a cirurgia ou ambos.</p>	<p>Pembrolizumabe ou placebo + quimioterapia (fase neoadjuvante): pembrolizumabe, 200 mg uma vez a cada 3 semanas mais paclitaxel, 80 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana mais carboplatina, 5 mg/ml uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas (primeiro tratamento neoadjuvante), seguido de quatro ciclos de pembro mais doxorubicina, 60 mg/m<sup>2</sup> ou epirrubicina, 90 mg/m<sup>2</sup> mais ciclofosfamida, 600 mg/m<sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes) (segundo tratamento neoadjuvante).</p> <p>Na fase adjuvante, as pacientes receberam radioterapia conforme indicado e pembrolizumabe ou placebo uma vez a cada 3 semanas por até 9 ciclos.</p>	Merck Sharp & Dohme Corp
<b>Schmid 2022 - KEYNOTE-522 (NCT03036488)</b>	Pacientes com idade ≥ 18 anos com CMTN confirmado conforme definido pelas diretrizes da ASCO–CAP; doença não metastática recém-diagnosticada, não	181 locais em 21 países (incluindo 9 centros no Brasil)	De março de 2017 a setembro de 2018, um total de 1.174 pacientes foram randomizadas para o grupo pembro quimio (784 pacientes) ou o	Na quarta análise interina (corte de dados, 23 de março de 2021); duração mediana do acompanhamento, 39,1 meses (intervalo: 30,0 - 48,0), 1.174 pacientes foram randomicamente atribuídos ao grupo pembrolizumabe associado à quimioterapia	Pembro ou placebo + quimio (fase neoadjuvante): pembro, 200 mg uma vez a cada 3 semanas mais paclitaxel, 80 mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana mais carboplatina, 5 mg/ml uma	Merck Sharp & Dohme Corp

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento e desfechos avaliados	Alternativas comparadas	Financiamento
<b>Tempo de acompanhamento: 39,1 meses</b>	tratada anteriormente (estágio tumoral T1c, estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4, estágio nodal N0-2); ECOG: 0 ou 1 e função adequada dos órgãos.		grupo placebo quimio (390 pacientes)	(784 pacientes) ou ao grupo placebo associado à quimioterapia (390 pacientes), analisados por ITT.  <b>Desfechos avaliados</b> O desfecho primário foi a resposta patológica completa, definida como estágio patológico ypT0 – Tis ypN0. Os desfechos secundários incluíram SG entre todos os pacientes e entre pacientes com tumores positivos para PD-L1; SLE entre pacientes com tumores positivos para PD-L1; resposta patológica completa, definida como estágios patológicos ypT0 ypN0 e ypT0 – Tis em todos os pacientes e entre pacientes com tumores positivos para PD-L1. Um desfecho exploratório foi a sobrevida livre de progressão à distância ou livre de recorrência à distância. A segurança foi avaliada em todos os pacientes que receberam pelo menos um medicamento experimental ou foram submetidos a cirurgia.	vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas) (primeiro tratamento neoadjuvante), seguido de quatro ciclos de pembro mais doxorubicina, 60 mg/m <sup>2</sup> ou epirrubicina, 90 mg/m <sup>2</sup> mais ciclofosfamida, 600 mg/m <sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes) (segundo tratamento neoadjuvante).  Na fase adjuvante, as pacientes receberam radioterapia conforme indicado e pembro ou placebo uma vez a cada 3 semanas por até 9 ciclos.	
<b>Schmid 2024 - KEYNOTE-522 (NCT03036488)</b>	Pacientes com idade ≥ 18 anos com CMTN confirmado conforme definido pelas diretrizes da ASCO–CAP; doença não metastática recém-diagnosticada, não tratada anteriormente (estágio tumoral T1c, estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4, estágio nodal N0-2); ECOG: 0 ou 1 e função adequada dos órgãos.	181 centros em 21 países (incluindo 9 centros no Brasil)	De março de 2017 a setembro de 2018, um total de 1.174 pacientes foram randomizadas para o grupo pembrolizumabe + quimioterapia (784 pacientes) ou para o grupo placebo + quimioterapia (390 pacientes)	A sétima análise interina (corte de dados, 22 de março de 2024) foi planejada para ocorrer aproximadamente 84 meses após o primeiro paciente ter sido randomizado. Nesta análise, a duração mediana do acompanhamento foi de 75,1 meses (intervalo: 65,9 a 84,0). A duração mediana da exposição ao tratamento e o número mediano de doses de quimioterapia administradas foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.  <b>Desfechos avaliados:</b> A sobrevida global foi definida como o tempo da randomização até a morte por qualquer causa foi analisada na população com intenção de tratar, que incluiu todos os pacientes submetidos à randomização. A segurança foi avaliada em todos os pacientes que receberam pelo menos um medicamento do estudo ou foram submetidos à cirurgia	Pembrolizumabe ou placebo + quimioterapia (fase neoadjuvante): pembrolizumabe, 200 mg uma vez a cada 3 semanas mais paclitaxel, 80 mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana mais carboplatina, 5 mg/ml uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas) (primeiro tratamento neoadjuvante), seguido de quatro ciclos de pembro mais doxorubicina, 60 mg/m <sup>2</sup> ou epirrubicina, 90 mg/m <sup>2</sup> mais ciclofosfamida, 600 mg/m <sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes) (segundo tratamento neoadjuvante).	Merck Sharp & Dohme Corp

Estudo	Características gerais da população	País ou N. de centros	Período do estudo	Tempo de acompanhamento e desfechos avaliados	Alternativas comparadas	Financiamento
					Na fase adjuvante, as pacientes receberam radioterapia conforme indicado e pembrolizumabe ou placebo uma vez a cada 3 semanas por até 9 ciclos.	
<b>Dent RA, 2022, Resumo sobre a qualidade de vida dos pacientes do estudo KEYNOTE-522</b>	Pacientes com idade ≥ 18 anos com CMTN confirmado conforme definido pelas diretrizes da ASCO–CAP; doença não metastática recém-diagnosticada, não tratada anteriormente (estágio tumoral T1c, estágio nodal N1-2 ou estágio tumoral T2-4, estágio nodal N0-2); ECOG: 0 ou 1 e função adequada dos órgãos.	181 centros em 21 países (incluindo 9 centros no Brasil)	De março de 2017 a setembro de 2018, foram avaliados um total de 1.145 pacientes na fase neoadjuvante (pembro + quimio: 762 pacientes e placebo + quimio: 383 pacientes) e 847 pacientes na fase adjuvante (pembro + quimio: 539 pacientes e placebo + quimio: 308)	Resultado relatado pelo paciente foram avaliados durante as fases de tratamento neoadjuvante e adjuvante e analisados para pacientes que receberam pelo menos 1 tratamento do estudo e completaram ≥1 avaliação do resultado relatado pelo paciente nas fases de tratamento neoadjuvante e adjuvante.  <b>Desfechos avaliados</b> Os resultados relatados pelos pacientes foram medidos com EORTC QLQ-30 e QLQ-BR23 e EQ-5D VAS	Pembrolizumabe ou placebo + quimioterapia (fase neoadjuvante): pembrolizumabe, 200 mg uma vez a cada 3 semanas mais paclitaxel, 80 mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana mais carboplatina, 5 mg/ml uma vez a cada 3 semanas ou 1,5 mg/ml uma vez por semana nas primeiras 12 semanas (primeiro tratamento neoadjuvante), seguido de quatro ciclos de pembro mais doxorubicina, 60 mg/m <sup>2</sup> ou epirubicina, 90 mg/m <sup>2</sup> mais ciclofosfamida, 600 mg/m <sup>2</sup> uma vez a cada 3 semanas nas 12 semanas subsequentes) (segundo tratamento neoadjuvante).  Na fase adjuvante, as pacientes receberam radioterapia conforme indicado e pembrolizumabe ou placebo uma vez a cada 3 semanas por até 9 ciclos.	Merck Sharp & Dohme Corp

**Legenda:** ASCO: American Society of Clinical Oncology, CAP: College of American Pathologists, CMTN: câncer de mama triplo negativo, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EQ-5D: EuroQol 5 dimensões, EORTC QLQ-30: EORTC Core Quality of Life questionnaire, ITT: intenção de tratar, m2: metro quadrado, mg: miligrama, ml: mililitro, Pembro: pembrolizumabe, QLQ-BR23: quality of life questionnaire – breast cancer, quimio: quimioterapia, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, VAS: visual analogic scale

## APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

### Ensaio clínico randomizado

Em resumo, o ECR apresentou um baixo risco de viés (Figura 37).

Análise	Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
ITT	Keynote-522	Pembro + quimio	Placebo + quimio	SG	+	+	+	+	+	+	+
ITT	Keynote-522	Pembro + quimio	Placebo + quimio	SLE	+	+	+	+	+	+	!
ITT	Keynote-522	Pembro + quimio	Placebo + quimio	RPC	+	+	+	+	+	+	+
PP	Keynote-522	Pembro + quimio	Placebo + quimio	EAs	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco  
! Algumas preocupações  
- Alto risco

**Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** EAs: qualquer evento adverso relacionado ao tratamento de qualquer grau, D1: Processo de randomização, D2: Desvio das intervenções pretendidas, D3: Desfecho incompleto, D4: Mensuração do resultado, D5: Seleção do resultado reportado, ITT: Intenção de tratar, Pembro: pembrolizumabe, PP: por protocolo, quimio: quimioterapia; SG: sobrevida global, SLE: Sobrevida livre de evento; RPC: resposta patológica completa.

**Figura 37.** Risco de viés por estudo e desfecho.

### Revisão sistemática com meta-análise

A qualidade metodológica da RS com meta-análise em rede atende a maioria dos critérios do AMSTAR-2, indicando algumas limitações. As principais limitações são a falta de um protocolo registrado e pré-especificado e a impossibilidade de avaliar a heterogeneidade entre os estudos devido à natureza da rede de evidências. No entanto, no geral, os métodos parecem apropriados e as conclusões válidas dentro do contexto das evidências disponíveis (Tabela 51).

**Tabela 49.** Qualidade metodológica da revisão sistemática com meta-análise em rede usando AMSTAR-2.

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Cortes 2023 (28)	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	N	S	NA	S

**Legenda:** NA: não se aplica, N: não, S: sim

1. As questões de pesquisa e critérios de inclusão na revisão incluíram os componentes de PICO? 2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3. Os autores da revisão explicaram a seleção dos delineamentos dos estudos para inclusão na revisão? 4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de busca na literatura? 5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata? 6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? 7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? 8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? 9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos incluídos? 10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11. Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados? 12. Se

uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos estudos individuais sobre os resultados da metanálise? 13. Os autores da revisão consideraram o risco de viés nos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15. Se realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de pequenos estudos) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

## APÊNDICE 6 – Estimativas paramétricas, AIC e BIC associadas a todos os modelos paramétricos

Estimativas paramétricas de sobrevida livre de eventos para pembrolizumabe associado à+ quimioterapia e quimioterapia.

Função	Parâmetro A	Parâmetro B	Parâmetro C
Exponencial	Log(rate)	-	-
Weibull	log(scale)	log(shape)	-
Log-logística	log(scale)	log(shape)	-
log-normal	meanlog	log(sdlog)	-
Gompertz	shape	log(rate)	-
Gama	log(shape)	log(rate)	-
Gama Generalizada	mu	log(sigma)	Q

### Modelo em tempo completo (One-piece)

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-6,861	-	-	1935,8	1940,5	1938,1	-6,393	-	-	1377,1	1381,1	1379,1
Weibull	6,840	0,012	-	1937,8	1947,1	1942,4	6,257	0,106	-	1378,0	1385,9	1382,0
Log-logística	6,654	0,065	-	1934,9	1944,2	1939,6	6,029	0,190	-	1374,8	1382,7	1378,8
Log-normal	6,912	0,601	-	1923,3	1932,6	1927,9	6,164	0,429	-	1367,9	1375,8	1371,9
Gompertz	-0,004	-6,521	-	1931,9	1941,2	1936,6	-0,002	-6,233	-	1378,2	1386,1	1382,1
Gama	0,044	-6,751	-	1937,6	1947,0	1942,3	0,165	-6,058	-	1377,3	1385,2	1381,3
Gama Generalizada	4,847	0,884	-3,934	1902,1	1916,1	1909,1	5,520	0,727	-1,487	1364,7	1376,6	1370,7

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## Modelo piecewise com ponto de corte em 43 semanas

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-6,935	-	-	1303,3	1307,9	1305,6	-6,314	-	-	1040,6	1044,5	1042,6
Weibull	7,622	-0,277	-	1298,0	1307,2	1302,6	6,682	-0,212	-	1038,9	1046,7	1042,8
Log-logística	7,433	-0,239	-	1297,4	1306,6	1302,0	6,421	-0,148	-	1037,2	1045,1	1041,1
Log-normal	8,166	1,015	-	1294,8	1304,1	1299,4	6,695	0,803	-	1032,3	1040,1	1036,2
Gompertz	-0,011	-6,359	-	1293,1	1302,3	1297,7	-0,011	-5,728	-	1031,5	1039,3	1035,4
Gama	-0,289	-7,823	-	1298,4	1307,6	1303,0	-0,220	-6,852	-	1039,5	1047,3	1043,4
Gama Generalizada	8,221	1,184	-0,334	1296,6	1310,5	1303,5	5,768	1,156	-1,620	1030,5	1042,2	1036,3

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## Modelo piecewise com ponto de corte em 50 semanas

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-7,016	-	-	1140,2	1144,8	1142,5	-6,305	-	-	980,9	984,7	982,8
Weibull	7,359	-0,140	-	1140,7	1149,9	1145,3	6,986	-0,353	-	972,6	980,4	976,5
Log-logística	7,215	-0,109	-	1139,9	1149,1	1144,5	6,704	-0,295	-	971,7	979,5	975,6
Log-normal	7,790	0,861	-	1134,6	1143,8	1139,2	7,146	0,994	-	969,9	977,7	973,8
Gompertz	-0,009	-6,525	-	1134,9	1144,1	1139,5	-0,014	-5,627	-	968,5	976,3	972,4
Gama	-0,137	-7,431	-	1140,9	1150,1	1145,5	-0,380	-7,297	-	973,2	980,9	977,0
Gama Generalizada	5,278	1,374	-4,273	1127,4	1141,1	1134,2	7,123	1,075	-0,175	971,9	983,5	977,7

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## Modelo piecewise com ponto de corte em 68 semanas

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-7,091	-	-	892,1	896,6	894,3	-6,472	-	-	704,3	708,1	706,2
Weibull	8,009	-0,310	-	887,9	897,0	892,4	7,122	-0,293	-	701,6	709,2	705,4
Log-logística	7,888	-0,291	-	887,7	896,8	892,3	6,919	-0,253	-	701,0	708,7	704,9
Log-normal	8,970	1,128	-	887,2	896,4	891,8	7,478	0,986	-	699,5	707,2	703,3
Gompertz	-0,012	-6,550	-	886,9	896,0	891,5	-0,014	-5,873	-	698,6	706,2	702,4
Gamma	-0,314	-8,181	-	888,0	897,1	892,6	-0,304	-7,333	-	701,8	709,5	705,6
Gamma Generalizada	8,731	0,945	0,260	889,2	902,9	896,0	7,480	1,092	-0,221	701,4	712,9	707,2

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## Modelo piecewise com ponto de corte em 93 semanas

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-7,265	-	-	564,0	568,5	566,3	-6,676	-	-	431,9	435,6	433,7
Weibull	8,555	-0,361	-	560,7	569,7	565,2	7,340	-0,247	-	431,9	439,4	435,6
Log-logística	8,465	-0,348	-	560,7	569,8	565,2	7,199	-0,221	-	431,6	439,2	435,4
Log-normal	10,220	1,281	-	561,8	570,9	566,4	7,899	0,987	-	429,6	437,2	433,4
Gompertz	-0,013	-6,803	-	562,7	571,8	567,3	-0,016	-6,135	-	430,1	437,6	433,9
Gama	-0,366	-8,743	-	560,7	569,7	565,2	-0,246	-7,471	-	432,0	439,5	435,7
Gama Generalizada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,605	1,486	-5,068	427,6	438,9	433,2

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## Modelo piecewise com ponto de corte em 109 semanas

Função	Pembrolizumabe + quimioterapia						Quimioterapia					
	A	B	C	AIC	BIC	Média	A	B	C	AIC	BIC	Média
Exponencial	-7,445	-	-	373,6	378,1	375,8	-6,920	-	-	271,3	275,0	273,1
Weibull	7,695	-0,072	-	375,5	384,5	380,0	7,822	-0,277	-	271,7	279,2	275,4
Log-logística	7,668	-0,069	-	375,4	384,4	379,9	7,735	-0,263	-	271,7	279,2	275,5
Log-normal	8,892	0,972	-	374,3	383,4	378,9	9,143	1,163	-	272,1	279,5	275,8
Gompertz	-0,009	-7,171	-	374,8	383,8	379,3	-0,009	-6,646	-	272,7	280,1	276,4
Gama	-0,063	-7,693	-	375,5	384,5	380,0	-0,288	-8,006	-	271,7	279,2	275,4
Gama Generalizada	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7,637	0,075	1,226	273,7	284,9	279,3

Legenda: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion

## APÊNDICE 7 – Custos da avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

O cálculo detalhado e o custo obtido a partir do código SIGTAP são apresentados nas tabelas abaixo para cada tipo de custo. Todos os procedimentos do SIGTAP apresentados nas tabelas abaixo foram elaborados em conjunto com líderes de opinião especialistas na doença, incluindo 2 mastologistas e 5 oncologistas especializados em mama com experiência no SUS de todas as regiões do país. Esta seção apresenta valores de custos obtidos diretamente do banco de dados SIGTAP, com os códigos correspondentes listados na coluna ao lado. Esses valores representam os dados de entrada brutos. Observe que todos os custos obtidos do SIGTAP são posteriormente ajustados por um fator de correção de 2,8.

### Custo da cirurgia (Validado por especialistas)

Procedimentos	Quantidade usada	% de uso	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
Consulta com médico especialista	4	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	40,00	0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Consulta com anestesista	1	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	10,00	0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Mamografia	1	100%	R\$ 22,50	R\$ 0,00	Amb	22,50	0,00	02.04.03.003-0	Mamografia
Hemograma	1	100%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	4,11	0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
Dosagem de creatinina	1	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	1,85	0,00	02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina
Tempo de protrombina ativado	1	100%	R\$ 2,73	R\$ 0,00	Amb	2,73	0,00	02.02.02.014-2	Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)
Tempo parcial de tromboplastina	1	100%	R\$ 5,77	R\$ 0,00	Amb	5,77	0,00	02.02.02.013-4	Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP)
Contagem de plaquetas	1	100%	R\$ 2,73	R\$ 0,00	Amb	2,73	0,00	02.02.02.002-9	Contagem de plaquetas
Raio-x do tórax	1	100%	R\$ 9,50	R\$ 0,00	Amb	9,50	0,00	02.04.03.015-3	Radiografia de tórax (PA e perfil)
Eletrocardiograma	1	100%	R\$ 5,15	R\$ 0,00	Amb	5,15	0,00	02.11.02.003-6	Eletrocardiograma
Exame anatomopatológico da mama	1	100%	R\$ 45,83	R\$ 0,00	Amb	45,83	0,00	02.03.02.006-5	Exame anatomo-patológico de mama - biópsia

Ultrassonografia mamária	1	100%	R\$ 24,20	R\$ 0,00	Amb/Hosp	24,20	0,00	02.05.02.009-7	Ultrassonografia mamaria bilateral
<b>Custo total</b>						174,37			

Legenda: Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar

### Custo da cirurgia

Recurso usado	Custo (R\$)	Custos baseados na tabela acima (R\$)	Custo total (R\$)	Fonte	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
Mastectomia parcial	1,913.83	198.57	2,112.40	SIGTAP	04.16.12.005-9:	Segmentectomia mamária/ Quadrectomia/ setorectomia em oncologia
Mastectomia radical	2,462.85	198.57	2,661.42	SIGTAP	04.16.12.002-4:	Mastectomia radical com linfadenectomia axilar em oncologia

### Custos de manejo da doença

Procedimentos	Quantidade usada	% de uso	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
<b>Manejo dos pacientes sem eventos por ano de tratamento (ano 1-3)</b>									
Consulta com médico especialista	4	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 40,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Mamografia	1	100%	R\$ 22,50	R\$ 0,00	Amb	R\$ 22,50	R\$ 0,00	02.04.03.003-0	Mamografia
Ultrassonografia mamária	1	50%	R\$ 24,20	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 12,10	R\$ 0,00	02.05.02.009-7	Ultrassonografia mamaria bilateral
<b>Total</b>						R\$ 74,60			
<b>Manejo dos pacientes sem eventos por ano de tratamento (ano 4-5)</b>									
Consulta com médico especialista	2	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 20,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Mamografia	1	100%	R\$ 22,50	R\$ 0,00	Amb	R\$ 22,50	R\$ 0,00	02.04.03.003-0	Mamografia
Ultrassonografia mamária	1	50%	R\$ 24,20	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 12,10	R\$ 0,00	02.05.02.009-7	Ultrassonografia mamaria bilateral
<b>Total</b>						R\$ 54,60			

Manejo dos pacientes sem eventos por ano de tratamento (ano 6+)									
Consulta com médico especialista	1	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 10,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Mamografia	1	100%	R\$ 22,50	R\$ 0,00	Amb	R\$ 22,50	R\$ 0,00	02.04.03.003-0	Mamografia
Ultrassonografia mamária	1	50%	R\$ 24,20	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 12,10	R\$ 0,00	02.05.02.009-7	Ultrassonografia mamaria bilateral
<b>Total</b>						R\$ 44,60			

Legenda: Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar

### Custo de manejo do estado recorrência locorregional

Procedimentos	Quantidade usada	% de uso	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
Consulta com médico especialista	10	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 100,00	R\$ 000	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	10	100%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	R\$ 41,10	R\$ 0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
Dosagem de glicose	10	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 18,50	R\$ 0,00	02.02.01.047-3	Dosagem de glicose
Dosagem de ureia	10	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 18,50	R\$ 0,00	02.02.01.069-4	Dosagem de ureia
Dosagem de creatinina	10	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 18,50	R\$ 0,00	02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina
Dosagem de fosfatase alcalina	10	100%	R\$ 2,01	R\$ 0,00	Amb	R\$ 20,10	R\$ 0,00	02.02.01.042-2	Dosagem de fosfatase alcalina
Aminotransferase/transaminases	10	100%	R\$ 2,01	R\$ 0,00	Amb	R\$ 20,10	R\$ 0,00	02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutamino-piruvica (GTP)
Tomografia computadorizada de tórax	1	100%	R\$ 136,41	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 136,41	R\$ 0,00	02.06.02.003-1	Tomografia computadorizada de tórax
Tomografia computadorizada de pelve/pelve/abdômen inferior	1	100%	R\$ 138,63	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 138,63	R\$ 0,00	02.06.03.003-7	Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdomen inferior
Cintilografia óssea	1	100%	R\$ 190,99	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 190,99	R\$ 0,00	02.08.05.003-5	Cintilografia de ossos com ou sem fluxo

									sanguíneo (corpo inteiro)
<b>Cirurgia plástica reconstrutiva da mama após mastectomia (CUSTO ÚNICO)</b>	1	10%	R\$ 0,00	R\$ 995,47	Hosp	R\$ 0,00	R\$ 99,55	04.10.01.009-0	Plática mamária reconstrutiva pós mastectomia com implante de prótese. O código SIGTAP foi pesquisado no TABNET DATASUS relativo ao ano de 2022. Foi considerado o valor médio no campo de internação
<b>Radioterapia mamária</b>	1	100%	R\$ 5.904,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 5.904,00	R\$ 0,00	03.04.01.041-3	Radioterapia de mama
<b>Mastectomia radical (CUSTO ÚNICO)</b>	1	40%	R\$ 0,00	R\$ 3.124,19	Hosp	R\$ 0,00	R\$ 1.249,68	04.16.12.002-4	Mastectomia radical com linfaedemectomia axilar em oncologia. O código SIGTAP foi pesquisado no TABNET DATASUS relativo ao ano de 2022. Foi considerado o valor médio no campo de internação
<b>Ressecção local recorrente (CUSTO ÚNICO)</b>	1	40%	R\$ 0,00	R\$ 2.462,85	Hosp	R\$ 0,00	R\$ 985,14	04.16.12.004-0	Ressecção de lesão não palpável de mama com marcação em oncologia (por mama). O código SIGTAP foi pesquisado no TABNET DATASUS relativo ao ano de 2022. Foi considerado o valor médio no campo de internação
<b>Total</b>						R\$ 6.606,83	R\$ 2.334,36		

**Legenda:** Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar

## Custo de manejo do estado metástase à distância

Procedimentos	Quantidade usada	% de uso	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
Consulta com médico especialista	18	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 180,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	18	100%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	R\$ 73,98	R\$ 0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
Dosagem de glicose	2	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 3,70	R\$ 0,00	02.02.01.047-3	Dosagem de glicose
Dosagem de ureia	18	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 33,30	R\$ 0,00	02.02.01.069-4	Dosagem de ureia
Dosagem de creatinina	18	100%	R\$ 1,85	R\$ 0,00	Amb	R\$ 33,30	R\$ 0,00	02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina
Dosagem de fosfatase alcalina	18	100%	R\$ 2,01	R\$ 0,00	Amb	R\$ 36,18	R\$ 0,00	02.02.01.042-2	Dosagem de fosfatase alcalina
Aminotransferase/transaminases	18	100%	R\$ 2,01	R\$ 0,00	Amb	R\$ 36,18	R\$ 0,00	02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutamino-piruvica (GTP)
Tomografia computadorizada de tórax	1	25%	R\$ 5.904,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 1.476,00	R\$ 0,00	03.04.01.041-3	Radioterapia de mama
Tomografia computadorizada de pelve/pelve/abdômen inferior	3	100%	R\$ 138,63	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 415,89	R\$ 0,00	02.06.03.003-7	Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdomen inferior
RM pélvis/pélvis/abdome inferior	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 53,75	R\$ 0,00	02.07.03.002-2	Ressonância magnética debacia/pelve/abdomen inferior
Ressonância do crânio	1	20%	R\$ 268,75	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 53,75	R\$ 0,00	02.07.01.006-4	Ressonância magnética de crânio
Cintilografia óssea	1	40%	R\$ 190,99	R\$ 0,00	Amb/Hosp	R\$ 76,40	R\$ 0,00	02.08.05.003-5	Cintilografia de ossos com ou sem fluxo sanguíneo (corpo inteiro)

<b>Total</b>						R\$ 2.472,43	R\$ 0,00		
--------------	--	--	--	--	--	-----------------	----------	--	--

**Legenda:** Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar

### Eventos adversos

Procedimentos	Quantidade usada	% de uso	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
<b>Neutropenia/contagem de glóbulos brancos/neutrófilos diminuída</b>									
Consulta com especialista	1	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 10,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Consulta com especialista – se persistente	2	15%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 10,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	1	100%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	R\$ 4,11	R\$ 0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
Hemograma – se persistente	2	15%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	R\$ 4,11	R\$ 0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
<b>Total</b>						R\$ 28,22	R\$ 0,00		
<b>Anemia</b>									
Consulta com especialista	3	100%	R\$ 10,00	R\$ 0,00	Amb	R\$ 30,00	R\$ 0,00	03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada
Hemograma	2	100%	R\$ 4,11	R\$ 0,00	Amb	R\$ 8,22	R\$ 0,00	02.02.02.038-0	Hemograma completo
Concentrado de glóbulos vermelhos	1	100%	R\$ 8,09	R\$ 0,00	Amb /Hosp	R\$ 8,09	R\$ 0,00	03.06.02.006-8	Transfusão de concentrado de hemáceas
Ferritina	1	100%	R\$ 15,59	R\$ 0,00	Amb	R\$ 15,59	R\$ 0,00	02.02.01.038-4	Dosagem de ferritina
<b>Total</b>						R\$ 61,90	R\$ 0,00		
<b>Neutropenia febril</b>									
Hospitalização - intercorrência	1	100%	R\$ 0,00	R\$ 488,05	Amb	R\$ 0,00	R\$ 488,05	03.04.10.001-3	Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico. O código SIGTAP foi pesquisado no TABNET DATASUS relativo ao ano de 2022. Foi considerado o valor médio no campo de internação

**Legenda:** Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar

## Custo de cuidados terminais (para todos os três estados de saúde)

Procedimentos	Quantidade usada	% Usado	Custo Ambulatorial	Custo Hospitalar	Tipo	Tipo (Amb) (R\$)	Tipo (Hosp) (R\$)	SIGTAP Código	Procedimento SIGTAP
Tratamento de pacientes sob cuidados de longa duração devido a doenças oncológicas	1	100%	R\$ 0,00	R\$ 1.180,75	Hosp	R\$ 0,00	R\$ 1.180,75	03.03.13.006-7	Tratamento de pacientes sob cuidado prolongados por enfermidades oncológicas. The SIGTAP code was searched in TABNET DATASUS relative to the year 2022. The field mean value of hospitalization was considered
Hospitalização	1	50%	R\$ 0,00	R\$ 1.159,86	Hosp	R\$ 0,00	R\$ 579,93	03.04.10.002-1	Tratamento clínico de paciente oncológico. O código SIGTAP foi pesquisado no TABNET DATASUS relativo ao ano de 2022. Foi considerado o valor médio no campo de internação.
<b>Total</b>						R\$ 0,00	R\$ 1.760,68		

**Legenda:** Amb: ambulatorial, Hosp: hospitalar