

**Dossiê ANS – IBRANCE® (palbociclibe) para o
tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer
de mama avançado ou metastático HR+/HER2-**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – IBRANCE® (palbociclib) para o
tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama
avançado ou metastático HR+/HER2-**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do palbociclib para o tratamento em primeira e segunda linhas, do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
1 CONTEXTO	9
1.1 Questão de estudo.....	9
1.2 Estratégia de busca	10
1.3 Resultados da busca realizada	11
1.4 Considerações sobre as evidências científicas	58
2 ANEXOS	61
3 REFERÊNCIAS.....	66

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: O câncer de mama é uma doença complexa, considerada a mais incidente entre a população feminina, representando a maior causa de mortalidade entre as mulheres. Segundo dados do INCA, em 2018, a incidência deste tipo de câncer foi estimada em 56,33 novos casos para cada 100 mil mulheres no Brasil. Além disto, o câncer de mama metastático permanece uma doença incurável, com grande impacto na rotina de pacientes, familiares e médicos oncologistas. Nesse cenário, apesar das intensas pesquisas, os medicamentos disponíveis para o tratamento do câncer de mama metastático HR positivo, HER2 negativo (HR+/HER2-) até recentemente, como a hormonioterapia e a quimioterapia, apresentaram limitações relevantes, tanto em relação à efetividade quanto à segurança. Após o início do tratamento com letrozol em monoterapia, os pacientes terão progressão da doença em menos de 15 meses e, a partir disso, deverão ser tratados com quimioterapia. A quimioterapia, como mostra a literatura, é menos eficaz e segura do que a hormonioterapia. Diante deste cenário, IBRANCE® (palbociclibe) é uma inovação no tratamento de primeira e segunda linhas do câncer de mama metastático HR+/HER2-, sendo o primeiro agente da classe dos inibidores de CDK 4 e 6 aprovado no Brasil. IBRANCE® (palbociclibe) é um medicamento utilizado em mais de 90 países e está incluído nos principais *guidelines* internacionais, como os guias da NCCN, ASCO e ESMO. (17-19) Este documento apresenta o conjunto de evidências disponíveis para embasar a aprovação e consolidação de IBRANCE® (palbociclibe) no Brasil e no mundo.

Tecnologia: IBRANCE® (palbociclibe) é um antineoplásico, sendo o primeiro medicamento da classe dos inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6. É indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em primeira linha (associado com letrozol) e segunda linha em mulheres na pós-menopausa (associado com fulvestranto).

Pergunta: O uso associado de palbociclibe com letrozol ou com fulvestranto no tratamento de primeira linha ou de segunda linha do câncer de mama metastático HR+/HER2- é mais eficaz e seguro do que o tratamento com letrozol ou fulvestranto em monoterapia, respectivamente?

Busca e análise das evidências científicas: Dois revisores realizaram buscas até janeiro de 2019 nas principais bases de dados eletrônicas, utilizando os descritores apropriados para cada base, com vistas a localizar estudos que respondessem a pergunta de pesquisa, que foi estruturada no formato PICO. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram, adicionalmente, o Google® e

outras ferramentas *online*. Foram incluídas metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. Para corroborar estas evidências, evidências de mundo também foram descritas.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Para responder à pergunta de pesquisa, foram incluídos resultados de 10 (dez) estudos que avaliaram a eficácia do IBRANCE® (palbociclibe) na condição clínica estudada, tanto em primeira quanto em segunda linha de tratamento. (2-12) Em síntese, as evidências indicam que o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- com palbociclibe associado com letrozol (primeira linha) ou com fulvestranto (segunda linha) é, de forma significativa, mais efetivo e seguro do que o tratamento à base de hormonioterapia isolada, mantendo-se o adequado perfil de tolerabilidade. Em primeira linha, a associação de IBRANCE® (palbociclibe) com letrozol, prolongou a SLP de forma significativa, passando de 14,5 meses para 27,6 meses. (7) Da mesma forma, a associação de IBRANCE® (palbociclibe) com fulvestranto, na segunda linha, prolongou a SLP de 4,6 meses para 11,2 meses. (13) Os dados de mundo real mostram que o tratamento de palbociclibe em combinação a um inibidor de aromatase e ao fulvestranto apresenta uma efetividade favorável, com uma taxa de SLP em 12 meses de 84,1% e de 79,8%, respectivamente. (16)

Impacto clínico da incorporação no rol de procedimentos da ANS: A incorporação do IBRANCE® (palbociclibe) no rol de procedimentos da ANS proporcionará ganhos terapêuticos significativos às pacientes diagnosticadas com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, por meio do aumento da SLP, prolongamento do tempo para início da quimioterapia e manutenção ou melhora na qualidade de vida. Retardar o tempo para o início da quimioterapia é um objetivo crítico no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HR + / HER2-, uma vez que esta abordagem terapêutica causa um impacto extremamente negativo na qualidade de vida dos pacientes e contribui para o aumento dos custos relacionados ao tratamento. É importante salientar que a incorporação de IBRANCE® (palbociclibe) não demandará a incorporação de outras tecnologias, visto que a hormonioterapia, usada em combinação com palbociclibe (ex: letrozol fulvestranto), já está inserida no rol, assim como as tecnologias para o diagnóstico deste tipo de câncer.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CDK	Quinases dependentes de ciclinas
EAs	Eventos adversos
ECR	Ensaio clínico randomizado
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	Exame por técnica molecular de hibridização in situ
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
HR	Receptor Hormonal
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
QLQ-BR23	<i>EORTC Breast Cancer Module</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life Core Module</i>
QV	Qualidade de vida
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida livre de progressão
PTC	Parecer técnico científico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em comparação com letrozol (1ª linha) e fulvestranto (2ª linha).	9
Tabela 2.	Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2-, após avaliação do texto completo.	12
Tabela 3.	Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise.	40
Tabela 4.	Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise (continuação).	43
Tabela 5.	Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise (continuação).	46
Tabela 6.	Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise (continuação).	49
Tabela 7.	Descontinuação do tratamento e redução devido a ocorrência de EAs hematológicos. Adaptado de Diéras <i>et al.</i> , 2017. (12).....	53
Tabela 8.	Risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3/4 relacionado às características clínicas das pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol. Adaptado de Diéras <i>et al.</i> , 2017. (12)	54
Tabela 9.	Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.....	61
Tabela 10.	Bases de dados para a busca de evidências científicas.	62
Tabela 11.	Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.....	63
Tabela 12.	Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.	64

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira e segunda linhas do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-..... 12
- Figura 2. Frequência de neutropenia graus 3 e 4 e infecções por todos os tipos durante os seis primeiros ciclos de tratamento nos pacientes tratados com palbociclibe associado com letrozol, segundo Finn e colaboradores, 2016. (4)..... 19
- Figura 3. Resultado da SLP na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama HR+/HER2- tratadas com palbociclibe associado com letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (5)..... 21
- Figura 4. Confirmação, por uma análise central, dos resultados da SLP observada na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama HR+/HER2- tratadas com palbociclibe associado com letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (5)..... 22
- Figura 5. Resultado da SLP observada por análise de intenção de tratar das pacientes tratadas com palbociclibe associado com fulvestranto em relação àquelas tratadas com fulvestranto mais placebo, segundo Cristofanilli e colaboradores, 2016. (7)..... 31

1 CONTEXTO

Considerando-se a metodologia definida pelo Ministério da Saúde, por meio da sua Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos, (1) neste documento são apresentadas as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento do câncer de mama HR+/HER2-, tanto em primeira quanto em segunda linha de tratamento. Para isso, a partir da questão de estudo, foram localizados, selecionados, apresentados e discutidos os estudos clínicos disponíveis nas principais bases científicas de dados da literatura.

1.1 Questão de estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- em comparação com letrozol (1ª linha) e fulvestranto (2ª linha).

População	Mulheres adultas (acima de 18 anos de idade) com câncer de mama avançado ou metastático, HR positivo, HER2 negativo.
Intervenção	Primeira linha: Palbociclibe associado ao letrozol. Segunda linha: Palbociclibe associado ao fulvestranto.
Comparador	Primeira linha: Letrozol em monoterapia. Segunda linha: Fulvestranto em monoterapia.
Desfecho	Sobrevida livre de progressão, qualidade de vida relacionada à saúde e perfil de segurança.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.

HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2; HR: receptor hormonal.

Pergunta: O uso associado de palbociclibe com letrozol ou com fulvestranto no tratamento de primeira linha ou de segunda linha do câncer de mama metastático HR+/HER2- é mais eficaz e seguro do que o tratamento com letrozol ou fulvestranto em monoterapia, respectivamente?

1.1.1. Intervenção

O IBRANCE® (palbociclibe) é a intervenção estudada nas seguintes condições:

- 1ª linha: IBRANCE® (palbociclibe) associado ao letrozol

- 2ª linha: IBRANCE® (palbociclib) associado ao fulvestranto

1.1.2. População

Mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, HR+/HER2-.

1.1.3. Comparação

- Letrozol em monoterapia, na primeira linha de tratamento.
- Fulvestranto em monoterapia, na segunda linha de tratamento.

1.2 Estratégia de busca

1.2.1 Fontes de dados

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (Anexo 2). (1) As buscas eletrônicas foram realizadas até 31 de janeiro de 2019 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

1.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados especificamente para cada base de dado (Anexo 2). Foi planejado que a seleção dos estudos com os comparadores selecionados seria feita após leitura das publicações. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 3.

1.2.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados;
- Estudos envolvendo pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- que fizeram uso de palbociclibe em combinação a letrozol ou fulvestranto, dependendo da linha de tratamento.

Além disso, alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, ensaios fase I estudos de mundo real, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e relatos ou séries de casos. É importante salientar que os estudos de mundo real foram inseridos na seção “Outras evidências”, visto que podem corroborar, na prática clínica, com as informações encontradas nas evidências geradas pelos ensaios clínicos incluídos na análise.

1.3 Resultados da busca realizada

1.3.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 288 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 30 estudos para leitura na íntegra. Desses, 11 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 1 e Tabela 2). A descrição completa dos estudos incluídos está apresentada ao longo do texto.

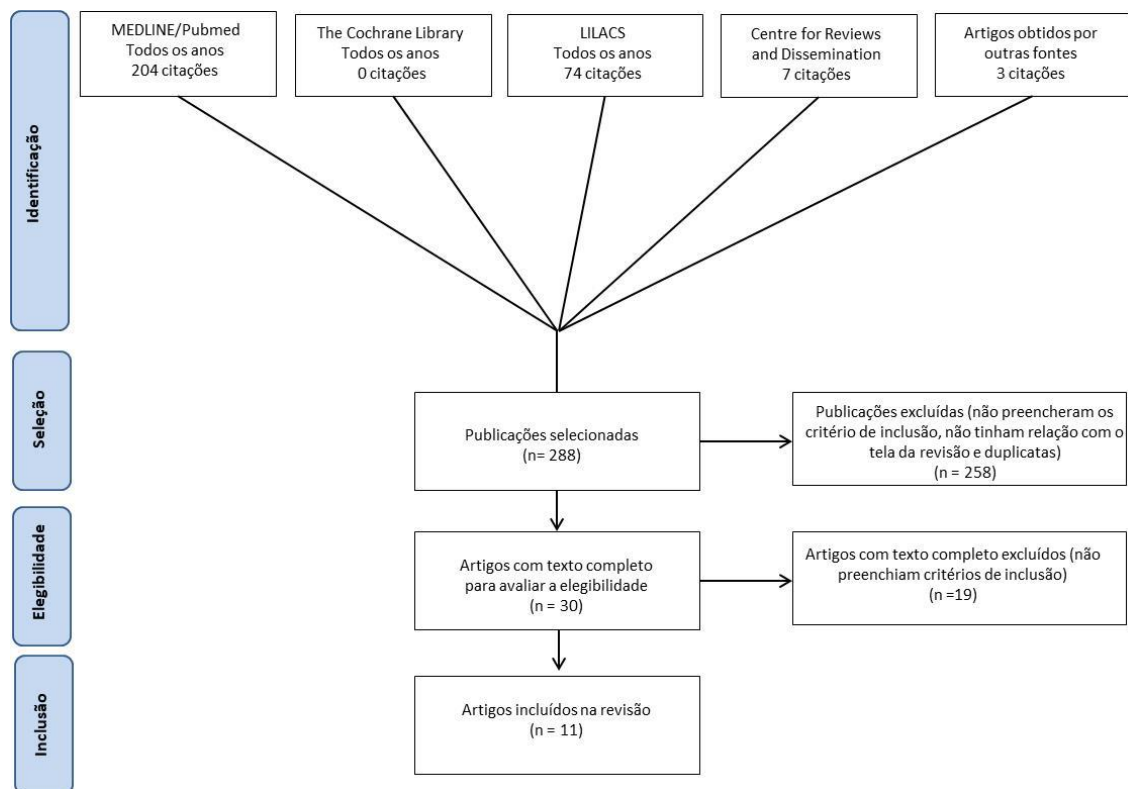


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos de eficácia e segurança do palbociclibe no tratamento de primeira e segunda linhas do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-.

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

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão da literatura sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2-, após avaliação do texto completo.

Autor principal, et al.	Publicação	Ano	Referência
Tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-			
Finn, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2015	(2)
Bell, et al.	<i>Current Medical Research and Opinion</i>	2016	(3)
Finn, et al.	<i>Breast Cancer Research</i>	2016	(4)
Finn, et al.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2016	(5)
Rugo et al.,	<i>Annals of Oncology</i>	2018	(6)
Rugo et al.,	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2019	(7)
Tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-			
Turner, et al.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2015	(8)
Cristofanilli, et al.	<i>Lancet Oncol</i>	2016	(9)
Harbeck, et al.	<i>Annals of Oncology</i>	2016	(10)
Verma, et al.	<i>The Oncologist</i>	2016	(11)
Turner et al.,	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(12)

1.3.2 Descrição dos estudos selecionados

Na sequência estão apresentadas as evidências disponíveis sobre o palbociclibe no tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, considerando os estudos selecionados nesta revisão. Tais evidências foram estratificadas por linha de tratamento (primeira linha e segunda linha).

Ao final das seções a seguir, as Tabelas 3, 4, 5 e 6 apresentam um resumo dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão.

A) Tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

Finn e colaboradores, 2015 - PALOMA 1 (2)

O estudo PALOMA 1, um ensaio clínico de fase II, multicêntrico, aberto, randomizado, conduzido por Finn e colaboradores, 2015, (2) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do palbociclibe em combinação com o letrozol como primeira linha de tratamento em pacientes com câncer de mama avançado, receptor de estrogênio (HR) positivo, HER2 negativo.

Foram elegíveis para esse estudo, mulheres em pós-menopausa (18 anos ou mais) com câncer de mama avançado HR+/HER2- (todos os pacientes deveriam ter doença recidivada localmente, não passível de cirurgia ou com evidência de doença metastática), que nunca tivessem recebido terapia sistêmica como tratamento da doença avançada.

As pacientes elegíveis foram randomizadas em uma razão 1:1 para receber tratamento com palbociclibe (125mg uma vez ao dia por três semanas, seguido por uma semana sem tratamento, em ciclos de 28 dias) mais letrozol (2,5mg uma vez ao dia) ou letrozol em monoterapia (2,5mg uma vez ao dia). O tratamento em estudo continuou até a progressão da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis, descontinuação ou morte. O desfecho primário foi SLP avaliada pelo investigador, definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença radiológica ou morte durante o estudo. Os desfechos secundários incluíram resposta objetiva (por *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST] versão 1.0), benefício clínico (definido pela soma de respostas completas mais parciais e doença estável por 24 semanas ou mais), duração da resposta, SG, segurança e análises de biomarcadores nos tecidos e soro.

No total, 165 mulheres foram randomicamente alocadas para receber palbociclibe mais letrozol (n=84) ou letrozol em monoterapia (n=81). Foram incluídos nos grupos palbociclibe mais letrozol e letrozol em monoterapia, 37 e 43 pacientes com metástase visceral, 17 e 12 pacientes com metástase óssea e 30 e 26 pacientes com metástase não-visceral, respectivamente.

Até a data de corte da análise final, a mediana de seguimento foi de 29,6 meses (intervalo de confiança [IC] 95%: 27,9-36,0) para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 27,9 meses (25,5 a 31,1) para o grupo letrozol, sendo 19 (23%) dos 84 pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol e oito (10%) dos 81 no grupo letrozol remanescentes ao tratamento.

No momento da análise final, 41 eventos de SLP tinham ocorrido no grupo palbociclibe e 59 ocorreram no grupo letrozol. A mediana da SLP foi de 20,2 meses (IC 95%: 13,8 a 27,5) para o grupo palbociclibe mais letrozol e 10,2 meses (5,7 a 12,6) para o grupo letrozol (*hazard ratio*: 0,488; IC 95%: 0,319 a 0,748, p unilateral = 0,0004).

O efeito do tratamento combinado em relação ao letrozol em monoterapia foi consistente em todos os subgrupos demográficos e nos pacientes com fatores prognósticos na linha de base, com exceção dos pacientes com recidiva da doença em 12 meses ou menos ao final do tratamento adjuvante, embora este subgrupo seja limitado por pequenos números em ambos os grupos.

Uma maior proporção de pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em relação ao grupo letrozol apresentou uma resposta objetiva ao tratamento, tanto na população por intenção de tratar (36 [43%, IC 95%: 32 a 54] *versus* 27 [33%, 23 a 45], p=0,13), quanto na população com doença mensurável (36 [55%, 43 a 68] *versus* 26 [39%, 28 a 52]; p unilateral = 0,047). Da mesma forma, uma maior proporção de pacientes na população por intenção de tratar alcançou benefício clínico [68 (81%, IC 95%: 71 a 89) *versus* 47 (58%, 47 a 69), p unilateral = 0,0009]. A mediana de duração da resposta para os pacientes que tiveram uma resposta completa ou parcial foi de 20,3 meses (IC 95%: 13,4 a 25,8) para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 11,1 meses (9,3 a 31,6) para o grupo letrozol. A mediana da SG foi de 37,5 meses (IC 95%: 28,4 a não estimável; 30 eventos) no grupo palbociclibe mais letrozol e 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos) no grupo letrozol (*hazard ratio*: 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; bilateral; p=0,42).

Os eventos adversos (EAs) mais comuns reportados para o grupo palbociclibe mais letrozol foram neutropenia, leucopenia e fadiga. Todos os 83 pacientes que receberam palbociclibe mais letrozol apresentaram pelo menos um EA, em comparação a 65 (84%) dos 77 que receberam letrozol em monoterapia. Em relação aos eventos de todos os graus de neutropenia e leucopenia com o uso de palbociclibe mais letrozol, nenhum caso de neutropenia febril foi reportado. Dos EAs reportados (de qualquer causa), a diferença entre os grupos de tratamento foi significativa para anemia (p bilateral, $<0,0001$) e alopecia (p bilateral; $=0,0002$). EAs sérios que ocorreram em mais de um paciente no grupo palbociclibe mais letrozol foram embolia pulmonar [três (4%) pacientes], dor nas costas [dois (2%)] e diarreia [dois (2%)]. Nenhum EA sério ocorreu em mais de um paciente no grupo letrozol. Interrupções nas doses do tratamento devido a EAs foram realizadas em 27 (33%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em comparação com três (4%) pacientes no grupo letrozol.

Destaca-se que a neutropenia, embora comum, não foi acompanhada de desfechos clínicos sérios. A ausência de complicações sérias decorrentes da neutropenia associada ao palbociclibe reflete, provavelmente, a um efeito citostático, e não citotóxico, do fármaco em células progenitoras da medula óssea.

A principal razão para a descontinuação em ambos os grupos de tratamento foi progressão da doença [42 (50%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* 57 (70%) pacientes no grupo letrozol]. Onze (13%) pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol e dois (2%) pacientes do grupo letrozol descontinuaram do estudo devido a EAs. Dessas descontinuações, seis (7%) pacientes em palbociclibe mais letrozol e dois (2%) pacientes no grupo letrozol descontinuaram devido a EAs relacionados ao tratamento. Uma morte ocorreu durante o estudo no grupo palbociclibe mais letrozol devido à progressão da doença. Não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento.

Os resultados desse estudo demonstraram que palbociclibe utilizado em combinação com letrozol no tratamento de primeira linha de pacientes pós-menopausa, com câncer de mama avançado RE+/HER2- resultou em uma maior SLP quando comparado à terapia apenas com letrozol. O perfil de segurança da combinação foi previsível e manejável. Dessa forma, o estudo clínico sugeriu que palbociclibe mais letrozol se torne uma importante alternativa terapêutica para essa indicação.

Bell e colaboradores, 2016 (3)

Bell e colaboradores, 2016 (3) realizaram uma análise a partir do estudo PALOMA 1 (2), que teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento com palbociclibe mais letrozol *versus* letrozol nos desfechos de dor reportados pelas pacientes. A metodologia do estudo PALOMA 1 (2) foi descrita anteriormente.

Um dos desfechos secundários do estudo foi a avaliação da dor, medida por meio da utilização da ferramenta *Brief Pain Inventory* (BPI), reportada pela paciente. Essa ferramenta é um instrumento validado que consiste em 13 itens, sendo quatro dos itens utilizados para representar a gravidade da dor e sete para interferência da dor. Cada item é baseado em 11 pontos na escala de avaliação numérica de 0 (“sem dor” ou “não interfere”) a 10 (“dor tão forte quanto puder imaginar” ou “interfere completamente”). Os dois itens adicionais descrevem a porcentagem de alívio promovido pelos tratamentos ou medicamentos para dor e as dores que os pacientes experimentam diariamente.

Das 165 pacientes incluídas no estudo PALOMA 1, (2) 76 do grupo palbociclibe mais letrozol e 74 do grupo letrozol completaram a avaliação do BPI no *baseline*, tiveram pelo menos uma dose do tratamento em estudo e completaram pelo menos uma avaliação pós-baseline e, portanto, foram incluídos na análise BPI.

Os escores de gravidade da dor observados na linha de base foram similares em ambos os grupos de tratamento. A média dos escores de gravidade da dor observados pareceu estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, com diminuição substancial no tamanho amostral. A diferença entre os grupos de tratamento na variação média, em relação à linha de base foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo palbociclibe mais letrozol em alguns dos ciclos iniciais (ciclos 5, 6, 7, 8, 10, 12; $p < 0,05$; não foram realizados ajustes para multiplicidade).

A média dos escores de interferência da dor para ambos os grupos de tratamento pareceu ser estável ao longo do tempo até os últimos ciclos, quando o número de pacientes decaiu substancialmente. Os pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol também demonstraram uma redução numérica consistente dos escores de interferência da dor, em relação à linha de base, até os últimos ciclos. No entanto, esses valores não alcançaram significância estatística.

A comparação entre os tratamentos, baseada no modelo de medidas repetidas de efeitos mistos, demonstrou que não houve diferença significativa entre os

dois grupos. Não foi observada diferença significativa nos escores de gravidade e interferência da dor.

Em conclusão, esses resultados suportam o benefício clínico do tratamento do câncer de mama HR+/HER2- com palbociclibe em combinação com letrozol, estando associado a um aumento na eficácia sem afetar negativamente a gravidade ou interferência da dor com as atividades diárias das pacientes.

Finn e colaboradores, 2016 (4)

Finn e colaboradores, 2016 (4) realizaram uma análise a partir do estudo PALOMA 1, (2) que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com palbociclibe mais letrozol em subgrupos de pacientes específicos. Além disso, foram apresentados padrões mais detalhados sobre a neutropenia observada no tratamento com palbociclibe mais letrozol na população geral de segurança.

A partir da população geral do estudo PALOMA 1, (2) descrito anteriormente, foram analisadas as diferenças em SLP para as subpopulações divididas por idade, tipo histológico, histórico ou tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio e sítios de metástases distantes.

De acordo com os resultados, foi observada uma melhora clinicamente significativa na mediana da SLP e da taxa de resposta referente ao benefício clínico com o uso de palbociclibe mais letrozol em cada subgrupo avaliado.

Em pacientes com menos de 65 anos de idade, a SLP mediana foi de 18,8 meses (IC 95%: 12,8 a 26,1) com palbociclibe mais letrozol e 7,7 meses (IC 95%: 2,8 a 10,9) com letrozol em monoterapia (*hazard ratio*: 0,315; IC 95%: 0,184 a 0,539 $p<0,00001$). Em pacientes com idade ≥ 65 anos, a SLP mediana foi de 26,2 meses (IC 95%: 12,6 a não estimável) com palbociclibe mais letrozol e 12,9 meses (IC 95%: 5,7 a 22,2) com letrozol (*hazard ratio*: 0,505; IC 95%: 0,269 a 0,948; $p=0,0155$).

Para a avaliação por tipo histológico, palbociclibe mais letrozol aumentou a mediana da SLP em pacientes com carcinoma ductal e carcinoma lobular. A mediana da SLP na população ductal foi de 24,4 meses (IC 95%: 13,1 a 35,3) no grupo palbociclibe mais letrozol e de 11,1 meses (IC 95%: 7,3 a 13,3) no grupo letrozol (*hazard ratio*: 0,393; IC 95%: 0,239 a 0,647; $p=0,00007$). O subgrupo com carcinoma lobular foi limitado pelo pequeno número de pacientes em cada braço ($n=18$ no grupo palbociclibe, $n=19$ no grupo letrozol). A mediana da SLP neste subgrupo foi de 9,4

meses (IC 95%: 7,8 a 18,8) e 4,8 meses (IC95% 1,9 a 16,4), respectivamente (*hazard ratio*: 0,626; IC 95%: 0,282 a 1,391; $p=0,123$).

Resultados favoráveis para palbociclibe também foram observados independente da realização de terapia sistêmica prévia. A mediana da SLP dos pacientes sem tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio foi de 24,4 meses (95% IC: 13,1 a 35,3) com palbociclibe mais letrozol e de 8,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,5) com letrozol (*hazard ratio*: 0,341; IC 95%: 0,194 a 0,599; $p=0,00004$). Para pacientes com tratamento sistêmico prévio, os resultados foram de 16,1 meses (IC 95%: 11 a não estimável) *versus* 10,9 meses (IC 95%: 3,5 a 16,6), respectivamente (*hazard ratio*: 0,539; IC 95%: 0,302 a 0,962; $p=0,0169$).

A mediana da SLP em pacientes com tratamento anti-hormonal prévio (65,5% das pacientes com tratamento sistêmico prévio) foi de 18,8 meses (IC 95%: 9,7 a não estimável) no grupo palbociclibe e de 12,9 meses (IC 95%: 2,1-21,8) no grupo letrozol (*hazard ratio*=0,460, IC 95%: 0,222 a 0,956; $p=0,0165$).

Em relação ao perfil de segurança, neutropenia, leucopenia, fadiga e anemia foram os EAs mais comuns em todos os subgrupos no grupo tratado com palbociclibe mais letrozol. No perfil, a neutropenia foi o EA mais comum no grupo palbociclibe mais letrozol. A análise da frequência de neutropenia, por grau, durante os primeiros seis ciclos de tratamento demonstrou que houve uma tendência decrescente na neutropenia de graus 3 a 4 ao longo do tempo.

Como geralmente a neutropenia aumenta o risco de infecção, o estudo avaliou a presença de infecção de qualquer grau ou infecção de graus 3 e 4 nos pacientes tratados com palbociclibe associado com letrozol e que apresentaram neutropenia durante os primeiros seis ciclos de tratamento. Os resultados mostraram que, dentre aqueles que apresentaram neutropenia de grau 3 e 4, 71,7% não tiveram infecções de qualquer grau e não houve infecções de grau 3 ou 4.

Portanto, os autores concluíram que não há associação entre a presença de neutropenia de graus 3 e 4 e a presença de infecções de qualquer grau nos pacientes tratados com palbociclibe e letrozol, conforme demonstrado na Figura 2. Além disso, não foram observados casos de neutropenia febril neste grupo de pacientes.

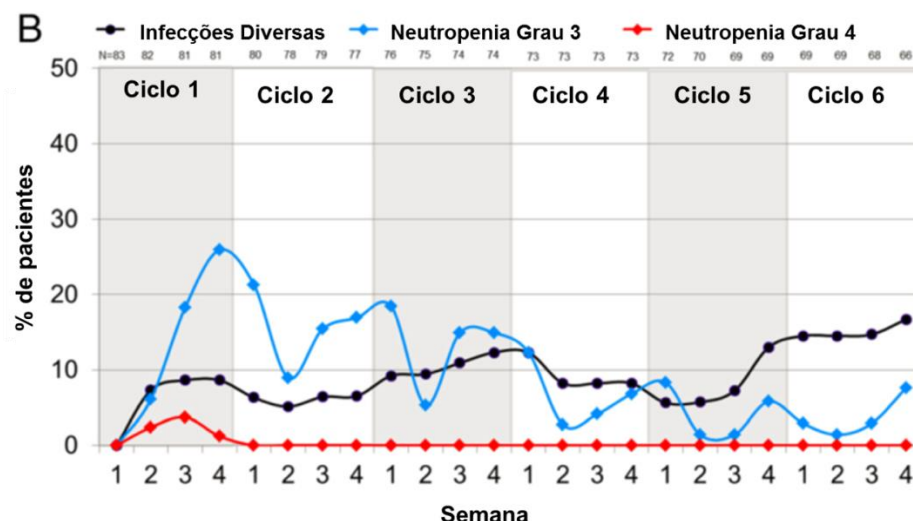


Figura 2. Frequência de neutropenia graus 3 e 4 e infecções por todos os tipos durante os seis primeiros ciclos de tratamento nos pacientes tratados com palbociclibe associado com letrozol, segundo Finn e colaboradores, 2016. (4)

Desta forma, conclui-se que a mielossupressão associada ao tratamento com palbociclibe é diferente da mieloablação causada pela quimioterapia, caracterizada por neutropenia de início agudo e supressão prolongada de todas as linhas celulares. Além disso, estudos clínicos que avaliaram a eficácia e segurança do palbociclibe demonstraram que a neutropenia associada ao medicamento é de fácil manejo, conduzido por meio de atraso do ciclo de tratamento, interrupção temporária ou redução de dose, sem haver a necessidade do uso rotineiro de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). Diante de tal fato, sugere-se que leucócitos já maduros seguem presentes na medula óssea durante o tratamento com palbociclibe, e podem atingir rapidamente a corrente sanguínea quando o nível de concentração sérica do medicamento é reduzido.

De forma geral, o estudo concluiu que a magnitude do benefício clínico observado previamente para a combinação de palbociclibe mais letrozol foi consistente entre os subgrupos analisados, com resultados obtidos na população global. A frequência de neutropenia grau 3-4 na população de segurança diminuiu ao longo do tempo. Além disso, a neutropenia não foi associada com infecções sérias ou complicações infecciosas.

Finn e colaboradores, 2016 - PALOMA 2 (5)

PALOMA 2, um estudo clínico fase III, duplo-cego, randomizado, foi conduzido por Finn e colaboradores, 2016 (5) com o objetivo de confirmar e expandir os dados de eficácia e segurança para a combinação de palbociclibe e letrozol para pacientes com câncer de mama avançado, HR+/HER2-.

Os critérios de elegibilidade foram pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2-, consideradas com pós-menopausa. Além disso, tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante com um inibidor de aromatase não-esteroidal foi permitido a menos que a doença tenha recidivado enquanto a paciente estava recebendo a terapia ou em 12 meses após completar o tratamento.

As pacientes selecionadas para o estudo foram randomizadas em uma razão 2:1 para receber 125 mg de palbociclibe por dia, administrado oralmente em ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamento, seguido por 1 semana sem), ou placebo equivalente. Todos os pacientes receberam 2,5 mg de letrozol por dia, administrado oralmente (tratamento contínuo). A dose foi recebida até a observação da progressão objetiva da doença, de acordo com os critérios do RECIST versão 1.1.8, desenvolvimento de efeitos tóxicos inaceitáveis ou a retirada do consentimento.

O desfecho primário foi a SLP avaliada pelo investigador, sendo definida como tempo entre a randomização e a progressão da doença confirmada radiologicamente, de acordo com a versão 1.1 do RECIST ou a morte durante o estudo.

Os desfechos secundários incluíram a SG, a resposta objetiva (definida como uma resposta completa confirmada ou resposta parcial), duração da resposta, resposta de benefício clínico (definido como uma resposta completa confirmada, uma resposta parcial ou doença estável por ≥ 24 semanas), resultados reportados pelo paciente, efeitos farmacocinéticos, segurança e avaliação de biomarcadores teciduais. Os resultados reportados pelos pacientes foram avaliados pelos escores de QV do EQ-5D e do *Functional Assessment of Cancer Therapy- Breast* (os dados dessas avaliações não foram incluídos nesta publicação).

De fevereiro de 2013 a julho de 2014, 666 mulheres em 186 centros de 17 países foram randomicamente alocadas para receber palbociclibe mais letrozol (n=444) ou placebo mais letrozol (n=222). Em relação à localização da metástase, foram incluídos nos grupos de palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, 214 e

110 pacientes com metástase visceral, 230 e 112 com metástase não visceral e 103 e 48 com metástase óssea, respectivamente.

Até a data de corte para a análise final, ocorreram 331 eventos de progressão da doença ou morte [194 (43,7%) eventos no grupo palbociclibe mais letrozol e 137 (61,7%) no placebo mais letrozol]. Até aquele momento do estudo, 199 pacientes (44,8%) ainda estavam recebendo palbociclibe mais letrozol e 61 (27,5%) ainda recebiam placebo mais letrozol. O principal motivo para descontinuação permanente do tratamento do estudo foi a progressão da doença, que ocorreu em 172 pacientes (38,7%) no grupo palbociclibe mais letrozol e em 125 pacientes (56,3%) no grupo placebo mais letrozol. A descontinuação permanente do medicamento em estudo como resultado de EAs ocorreu em 33 pacientes (7,4%) no grupo palbociclibe mais letrozol e em 10 pacientes (4,5%) no grupo placebo mais letrozol.

A mediana da SLP foi de 24,8 meses (IC 95%: 22,1 a não estimável) no grupo palbociclibe mais letrozol, em comparação com 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) no grupo placebo mais letrozol (*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; $p < 0,001$ bilateral), conforme mostrado na Figura 3. Esses dados foram suportados em uma avaliação central e estão mostrados na Figura 4.

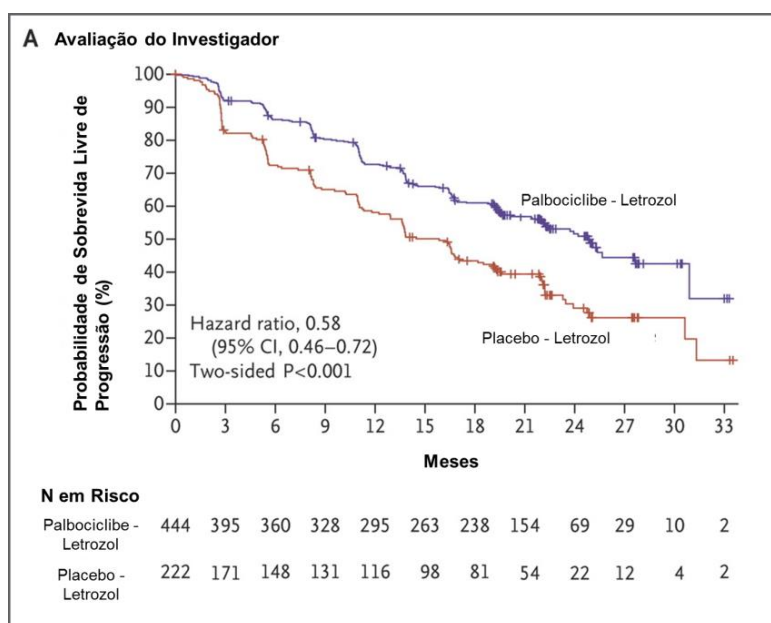


Figura 3. Resultado da SLP na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama HR+/HER2- tratadas com palbociclibe associado com letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (5)

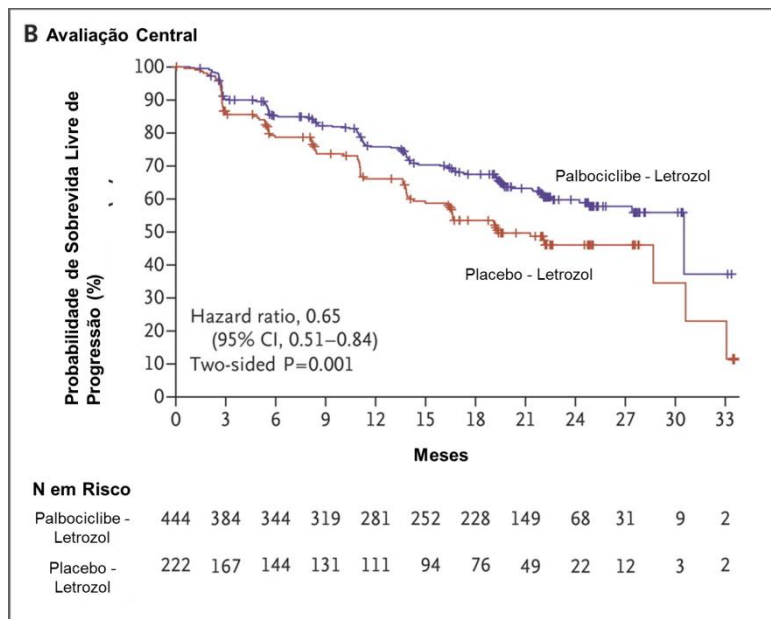


Figura 4. Confirmação, por uma análise central, dos resultados da SLP observada na análise por intenção de tratar das pacientes com câncer de mama HR+/HER2- tratadas com palbociclibe associado com letrozol em comparação às pacientes tratadas com letrozol e placebo, segundo Finn e colaboradores, 2016. (5)

A mediana do tempo de acompanhamento foi de 23 meses. As análises de SLP para subgrupos, de acordo com fatores de estratificação e outras características de linha de base, confirmaram um benefício consistente de palbociclibe em todos os subgrupos.

Com relação ao intervalo de tempo livre de doença, o risco de progressão ou morte também foi menor no grupo palbociclibe do que no grupo placebo mais letrozol entre os pacientes que tiveram um intervalo livre de doença menor ou igual a 12 meses (22,3% *versus* 21,6%, *hazard ratio*: 0,50; IC 95%: 0,33 a 0,76) e entre aqueles que tiveram um intervalo livre de doença de mais de 12 meses (40,1% *versus* 41,9%, *hazard ratio*: 0,52; IC 95%: 0,36 a 0,73). No subgrupo de pacientes com doença metastática recente, os pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol também apresentaram um risco significativamente menor de progressão ou morte do que aqueles no grupo placebo mais letrozol (37,6% *versus* 36,5%, *hazard ratio*: 0,67; IC 95%, 0,46 a 0,99).

A taxa de resposta objetiva confirmada de todos os pacientes que tinham sido randomizados para o grupo palbociclibe mais letrozol foi de 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9) e entre os do grupo palbociclibe mais letrozol que apresentaram doença mensurável de acordo com RECIST, a taxa de resposta objetiva confirmada foi de

55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7); as taxas correspondentes para o grupo placebo mais letrozol foram de 34,7% (IC 95%, 28,4 a 41,3) e 44,4% (IC 95%, 36,9 a 52,2), respectivamente.

A taxa de resposta do benefício clínico foi de 84,9% (IC 95%: 81,2 a 88,1) dentre todos os pacientes randomizados para o grupo palbociclibe mais letrozol e 70,3% (IC 95%: 63,8 a 76,2) entre os pacientes randomizados no grupo placebo mais letrozol.

Os dados de SG não foram apresentados, pois eles estavam imaturos no momento da análise do desfecho primário, sendo que a análise da SG final foi programada para quando um total de 390 óbitos ocorresse por protocolo e em acordo com as agências regulatórias.

Os EAs mais comuns no grupo palbociclibe associado com letrozol foram neutropenia, leucopenia, fadiga, náusea, artralgia e alopecia. Excluindo a neutropenia e a leucopenia, 57,0% dos pacientes relataram EAs com grau máximo de 1 ou 2 e 39,2% dos pacientes reportaram eventos de grau 3 ou mais.

Os EAs hematológicos de qualquer grau incluíram neutropenia (ocorrendo em 79,5% dos pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol *versus* 6,3% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol), leucopenia (39,0% *versus* 2,3%), anemia (24,1% *versus* 9,0%) e trombocitopenia (15,5% *versus* 1,4%).

Os EAs não hematológicos mais comuns foram fadiga (ocorrendo em 37,4% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* 27,5% no grupo placebo mais letrozol), náusea (35,1% *versus* 26,1%) e artralgia (33,3% *versus* 33,8%).

EAs sérios de qualquer causa ocorreram em 19,6% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e em 12,6% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol. A neutropenia febril foi reportada como EAs sério em sete pacientes (1,6%) no grupo palbociclibe mais letrozol.

Durante o período de tratamento, 10 óbitos ocorreram no grupo palbociclibe mais letrozol (2,3%) e 4 no grupo placebo mais letrozol (1,8%). Uma morte no grupo placebo mais letrozol foi considerada relacionada ao tratamento do estudo.

O estudo PALOMA 2 concluiu que dentre as pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2-, que não foram tratadas previamente, o palbociclibe combinado ao letrozol resultou em uma SLP significativamente maior do que com

letrozol isolado, embora as taxas de efeitos mielotóxicos fossem maiores com palbociclibe mais letrozol. Contudo, até o momento, esses efeitos foram manejáveis por meio de interrupções e/ou reduções de dose do palbociclibe, sem afetar a eficácia do medicamento.

Rugo e colaboradores, 2018 (6)

Rugo *et al.*, 2018 (6) realizaram uma subanálise do ensaio clínico PALOMA 2 (5), cujo principal objetivo foi avaliar o impacto da combinação entre palbociclibe e letrozol na qualidade de vida (QV) de pacientes com câncer de mama avançado/metastático RH+/HER2-.

A metodologia completa do ensaio clínico PALOMA 2 (5) foi descrita previamente. Para essa subanálise, especificamente, a QV relacionada à saúde (QVRS) reportada pelos pacientes, um desfecho secundário do estudo PALOMA 2 (5), foi avaliada por meio de questionários completos e validados: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* (FACT-B)¹ e *EuroQOL 5 dimensions* (EQ-5D)². Os questionários foram aplicados no *baseline*, no primeiro dia dos ciclos 2 e 3 e no primeiro dia de cada ciclo alternado, a partir do ciclo 5.

No estudo PALOMA 2 (5) foram incluídos 444 pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e 222 no grupo placebo mais letrozol, totalizando em 666 pacientes incluídos no estudo. No período entre o *baseline* e o ciclo 37, a porcentagem de pacientes que completou, pelo menos, uma questão do FACT-B variou entre 95% e 100% em cada grupo de tratamento, exceto para o ciclo 33 no grupo placebo mais letrozol, onde foi observada uma taxa de 80%.

Para o questionário FACT-B, a média dos escores totais no *baseline* (\pm desvio padrão [DP]) foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ($101,5 \pm 19,1$ versus $103,2 \pm 18,7$) e comparável a indivíduos saudáveis. A variação total dos escores de FACT-B, em relação ao *baseline*, não foi significativamente diferente ($p=0,782$) entre o grupo palbociclibe mais letrozol ($-0,11$

¹ O questionário FACT-B mede a QVRS multidimensional específica para o câncer de mama, utilizando 37 itens que contém 27 questões da avaliação FACT-Geral (FACT-G) mais 10 questões adicionais relacionadas ao câncer de mama. Escores mais altos no FACT-B indicam melhor QV. Uma variação significativa na QV foi definida como a diferença dos escores obtidos no *baseline* igual ou maior a: FACT-G = 5 a 6 pontos e FACT-B = 7 a 8 pontos.

² O questionário EQ-5D é composto de cinco itens referentes ao estado de saúde e de uma escala visual analógica (EVA), aplicada separadamente. Os escores EQ-5D são baseados nas respostas do questionário, que avaliam a mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Escores mais altos de EQ-5D indicam melhor QV.

[IC 95%: -1,42 a 1,21]) e placebo mais letrozol (0,22 [IC 95%: -1,68 a 2,12]). A variação em relação ao valor obtido no *baseline* não atingiu o limite pré-estabelecido de sete pontos em ambos os grupos de tratamento, indicando que a adição de palbociclibe ao letrozol não gera um impacto adverso, clinicamente significativo, na QV dos pacientes.

Assim como no questionário FACT-B, a média dos escores totais do questionário FACT-G obtidos no *baseline* (\pm DP) foi similar para os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol ($77,7 \pm 15,5$ versus $79,1 \pm 15,4$). A variação total, em relação ao *baseline*, dos escores de FACT-G não foi significativamente diferente ($p=0,883$) entre os grupos palbociclibe mais letrozol ($-0,39$ [IC 95%: $-1,46$ a $0,68$]) e placebo mais letrozol ($-0,53$ [$-2,08$ a $1,02$]). Similarmente, não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação total, desde o *baseline*, na subescala de câncer de mama ($0,19$ [IC 95%: $-0,18$ a $0,56$] versus $0,83$ [IC 95%: $0,29$ a $1,37$]) e nos escores de FACT-B *Trial Outcome Index* (TOI)³ ($-0,10$ [IC 95%: $-1,00$ a $0,81$] versus $0,71$ [$-0,61$ a $2,02$]) entre os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, respectivamente. Os escores obtidos para os itens que avaliaram a dor nas partes do corpo avaliadas apresentaram melhora significativa em relação ao *baseline* ($-0,256$ [IC 95%: $-0,33$ a $-0,18$] versus $-0,098$ [IC 95%: $-0,21$ a $0,01$]; $p=0,018$).

Uma análise de tempo para deterioração da QVRS no FACT-B demonstrou uma tendência positiva (*hazard ratio* [HR] <1), favorecendo palbociclibe mais letrozol, porém esse resultado não foi estatisticamente significativo (HR: $0,883$ [IC 95%: $0,673$ a $1,158$]; p unilateral= $0,1900$).

A análise pelo *status* da progressão, avaliada pelo escore total de FACT-B, demonstrou que o tempo para deterioração da QVRS nos pacientes que não apresentaram progressão é significativamente maior, comparado àqueles que apresentaram, tanto no grupo palbociclibe mais letrozol (HR: $0,53$; p unilateral $<0,001$), quanto no grupo placebo mais letrozol (HR: $0,57$; p unilateral= $0,009$). Ao comparar os pacientes que apresentaram uma resposta objetiva àqueles que não apresentaram, a análise demonstrou que os pacientes respondedores apresentam um tempo para deterioração da QVRS significativamente maior (grupo palbociclibe mais letrozol HR: $0,410$; p unilateral $<0,0001$ e grupo placebo mais letrozol HR: $0,553$; p unilateral= $0,0064$).

³ TOI foi definido como o resultado da soma dos escores da subescala de câncer de mama, subescala de bem-estar físico e de bem-estar funcional.

A partir do questionário de avaliação do estado de saúde EQ-5D, observou-se que a porcentagem de pacientes reportando “problemas extremos” para qualquer descritor foi baixa em ambos os grupos de tratamento no *baseline* e não apresentou mudança significativa ao longo do tratamento. Os escores de EQ-5D no *baseline* foram similares entre ambos grupos de tratamento e não foi observada diferença estatisticamente significativa no escore total EQ-5D obtido nos grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol (0,74 [IC 95%: 0,72 a 0,75] *versus* 0,71 [IC 95%: 0,69 a 0,73]; $p=0,093$). Os escores de EVA EQ-5D obtidos no *baseline* também foram similares entre os grupos de tratamento e não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos palbociclibe mais letrozol e placebo mais letrozol, ao longo do período de tratamento (75,07 [IC 95%: 73,87 a 76,27] *versus* 75,25 [73,51 a 76,99]).

Adicionalmente, foi realizada uma análise dos escores de FACT-B e EQ-5D entre os pacientes que apresentaram ou não neutropenia no grupo que recebeu tratamento com palbociclibe mais letrozol. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao *baseline* dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia. Da mesma forma, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 ($p<0,05$), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.

Em conclusão, a adição de palbociclibe ao letrozol melhora significativamente a SLP das pacientes (5), enquanto mantém a QVRS e o estado geral de saúde em mulheres pós-menopausa com câncer de mama HR+/HER2-, que não foram tratadas previamente.

Rugo e colaboradores, 2019 (7)

Rugo e colaboradores, 2019 (7) reportaram uma atualização do estudo PALOMA 2 (5), cujo objetivo foi apresentar os resultados de eficácia e segurança de palbociclibe mais letrozol em pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2-, em um maior tempo de acompanhamento. A metodologia completa do estudo PALOMA 2 foi descrita previamente, em detalhes. (5)

Após uma mediana de acompanhamento de, aproximadamente, 38 meses, a mediana da SLP observada foi de 27,6 meses para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 14,5 meses para placebo mais letrozol ($n=222$) (HR: 0,563; p

unilateral<0,0001). Adicionalmente, foi observado que todos os subgrupos de pacientes foram beneficiados com o tratamento com palbociclibe. A melhora na SLP com o tratamento de palbociclibe mais letrozol foi mantida nas duas linhas subsequentes de terapia e, além disso, seu uso prorrogou a necessidade de quimioterapia (40,4 *versus* 29,9 meses para palbociclibe mais letrozol *versus* placebo mais letrozol, respectivamente).

Mesmo com 15 meses adicionais de acompanhamento, não foram observados novos achados de segurança para palbociclibe mais letrozol. Ao longo de todo o período do estudo, a taxa de descontinuação permanente devido a qualquer EA decorrente do tratamento foi de 12,2% para o grupo palbociclibe mais letrozol e de 5,9% para placebo mais letrozol. A neutropenia foi o EA de qualquer grau mais frequentemente reportado no tratamento de palbociclibe mais letrozol (81,8% *versus* 6,3% com placebo mais letrozol). Contudo, no grupo palbociclibe mais letrozol, os eventos de neutropenia raramente levaram à descontinuação permanente do tratamento (1,8%) sendo que a neutropenia febril foi considerada rara (2,0%). EAs sérios, por qualquer causa, decorrentes do tratamento ocorreram em 23,6% dos pacientes no braço palbociclibe e em 15,3% no braço placebo. A infecção foi o EAs sério mais comum em ambos os braços (5,2% e 4,1%, respectivamente).

A qualidade de vida reportada pelos pacientes, avaliada por meio dos escores totais do questionário FACT-B, foi mantida com o tratamento de palbociclibe mais letrozol. A variação total dos escores, em relação ao *baseline*, não foi significativamente diferente ($p=0,629$) entre os grupos de tratamento.

Os autores concluíram que, com aproximadamente 15 meses de extensão do acompanhamento, palbociclibe mais letrozol continua demonstrando melhora na SLP, enquanto o perfil de segurança continua favorável e a qualidade de vida mantida nestes pacientes.

B) Tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-

Turner e colaboradores, 2015 - PALOMA 3 (8)

PALOMA 3 foi um estudo clínico de fase III, duplo-cego, conduzido por Turner e colaboradores, 2015 (8) que teve como objetivo avaliar a eficácia e

segurança da terapia combinada de palbociclibe e fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado.

Foram elegíveis mulheres acima de 18 anos de idade, com câncer de mama avançado HR+/HER2-, caso elas apresentassem progressão ou recidiva durante a terapia endócrina prévia. As pacientes foram elegíveis independentemente do *status* menopáusico. Aquelas com câncer de mama pós-menopausa deveriam apresentar progressão da doença durante a terapia prévia com inibidor de aromatase, definida como progressão durante ou em um mês após o final do tratamento no contexto da doença metastática ou progressão durante 12 meses após completar ou descontinuar a terapia adjuvante. Mulheres com câncer de mama pré-menopausa ou peri-menopausa deveriam apresentar progressão durante a terapia endócrina prévia, definida como progressão durante ou em um mês após o final da terapia no contexto da doença metastática ou progressão durante 12 meses após a descontinuação do tratamento adjuvante com tamoxifeno. Foi permitido que as pacientes elegíveis tivessem sido tratadas previamente com uma linha de quimioterapia no contexto da doença avançada.

As pacientes incluídas no estudo foram randomicamente alocadas em uma proporção 2:1 para receber palbociclibe (125 mg por dia, por via oral, por três semanas, seguido por uma semana sem tratamento) e fulvestranto (500 mg por via intramuscular a cada 14 dias para as primeiras três injeções e depois a cada 28 dias) ou placebo e fulvestranto. O tratamento continuou até a demonstração da progressão objetiva da doença, efeitos tóxicos inaceitáveis ou retirada do consentimento. Não foi permitido o *cross-over* em caso de progressão da doença.

O desfecho primário incluiu SLP avaliada pelo investigador, de acordo com o RECIST versão 1.1. Os desfechos secundários incluíram SG, probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelos pacientes, farmacocinética e segurança. Desfechos reportados pelas pacientes incluiu qualidade de vida, reportado por meio do EQ-5D, do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e *Quality of Life Core Module* (QLQ-C30) e EORTC *Breast Cancer Module* (QLQ-BR23).

Um total de 521 pacientes de 144 centros de pesquisa em 17 países foi randomizado para o grupo de palbociclibe e fulvestranto (n=347) ou placebo e fulvestranto (n=174). Foram incluídos nos grupos palbociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, um total de 206 e 105 pacientes com metástase visceral, respectivamente.

Até a data de corte do estudo, na análise interina, 195 eventos de progressão da doença ou morte ocorreram (102 no grupo de palbociclibe mais fulvestranto e 93 no grupo de placebo mais fulvestranto, com randomização 2:1). Duzentos e trinta e oito pacientes (68,6%) continuaram recebendo tratamento com palbociclibe mais fulvestranto e 75 pacientes (43,1%) com placebo mais fulvestranto. A principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença, ocorrendo em 85 pacientes (24,5%) incluídos no grupo de palbociclibe mais fulvestranto e em 87 (50,0%) dos que foram designados para receber o tratamento com placebo mais fulvestranto. A descontinuação do tratamento com palbociclibe mais fulvestranto ou placebo mais fulvestranto em decorrência de EAs ocorreu em nove (2,6%) e em três pacientes (1,7%), respectivamente.

Em relação aos resultados de eficácia, foi observado que a mediana da SLP foi de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável) com o tratamento de palbociclibe mais fulvestranto e de 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) com placebo mais fulvestranto (*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; $p < 0,001$). Os resultados avaliados pelo comitê de revisão independente para esse desfecho foram consistentes com os obtidos pela avaliação do investigador.

Além disso, a SLP também foi consistente com os resultados nas análises de subgrupos de acordo com fatores de estratificação e demográficos ou prognósticos. Em particular, a diferença relativa na SLP entre o palbociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto foi similar nas pacientes com pré-menopausa ou perimenopausa e pós-menopausa (*hazard ratio* para progressão da doença ou morte: 0,44 e 0,41, respectivamente; $p = 0,94$ para interação entre o medicamento em estudo e o *status* de menopausa).

Até a data de corte dos dados, 31,7% das pacientes continuaram a receber o medicamento em estudo com menos 24 semanas de seguimento. A mediana de duração do acompanhamento das pacientes foi de 5,6 meses. As taxas de resposta objetiva global foram de 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1) com palbociclibe mais fulvestranto e 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) com placebo mais fulvestranto ($p = 0,16$).

A taxa de benefício clínico (resposta ou doença estável prolongada) na análise interina foi de 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3) com palbociclibe mais fulvestranto e 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) com placebo mais fulvestranto ($p < 0,001$). No momento da análise interina, os dados de SG estavam imaturos, com um total de 28 mortes (19 pacientes [5,5%] no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 9 [5,2%] no grupo placebo mais fulvestranto).

Os EAs mais comuns relatados para o grupo palbociclibe mais fulvestranto foram neutropenia, leucopenia, fadiga e náusea. Os EAs hematológicos foram frequentes no grupo que recebeu terapia baseada em palbociclibe. A neutropenia (de qualquer grau) ocorreu em 78,8% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto *versus* 3,5% dos que receberam placebo mais fulvestranto, leucopenia foi reportada em 45,5% *versus* 4,1%, anemia em 26,1% *versus* 9,9% e trombocitopenia em 19,4% *versus* 0%, respectivamente. Os eventos não hematológicos mais comuns foram fadiga (38,0% no grupo palbociclibe mais fulvestranto *versus* 26,7% no grupo placebo mais fulvestranto), náusea (29,0% *versus* 26,2%) e cefaleia (21,2% *versus* 17,4%). EAs sérios (por qualquer causa) ocorreram em 9,6% dos pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 14,0% dos pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.

A qualidade de vida global foi geralmente mantida com o tratamento baseado em palbociclibe, mas foi deteriorada significativamente com o tratamento placebo mais fulvestranto (média da mudança global a partir da linha de base no escore de QLQ-C30 [variação de 0 a 100, com maiores escores indicando melhor QV]: -0,9 pontos *versus* -4,0 pontos; $p=0,03$).

Em conclusão, o estudo PALOMA 3 demonstrou que palbociclibe, em combinação ao fulvestranto, resultou em uma maior SLP e qualidade de vida relativamente maior do que o tratamento com fulvestranto em monoterapia nas pacientes com câncer de mama avançado HR+/HER2-, que tiveram progressão da doença durante terapia endócrina prévia, independente do *status* de menopausa.

Cristofanilli e colaboradores, 2016 (9)

Os resultados finais do estudo PALOMA 3 (8) foram publicados por Cristofanilli e colaboradores, 2016 (9) com o intuito de confirmar os achados prévios, porém em um intervalo de tempo de acompanhamento prolongado. Além disso, esta publicação teve como objetivo analisar biomarcadores e avaliar os resultados em subgrupos de pacientes. A metodologia adotada para o estudo PALOMA 3 (8) foi descrita anteriormente.

Até março de 2015, ocorreram 259 eventos de SLP, sendo 145 ($n=347$) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 144 ($n=174$) no grupo comparador. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 8,9 meses (interquartil: 8,7 a 9,2), para a qual 191 pacientes (55%) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 51 pacientes (29%) no

grupo comparador permaneceram em tratamento. No total, 37% (128 de 347) dos pacientes no grupo palbociclibe descontinuaram o tratamento por conta da progressão da doença, comparado a 61% (107 de 174) dos pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.

A mediana da SLP foi de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado a 4,6 meses (3,5 a 5,6) no grupo placebo mais fulvestranto (*hazard ratio*: 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral $p < 0,0001$) na análise por intenção de tratar, por meio da avaliação do investigador. Esses dados estão mostrados na Figura 5.

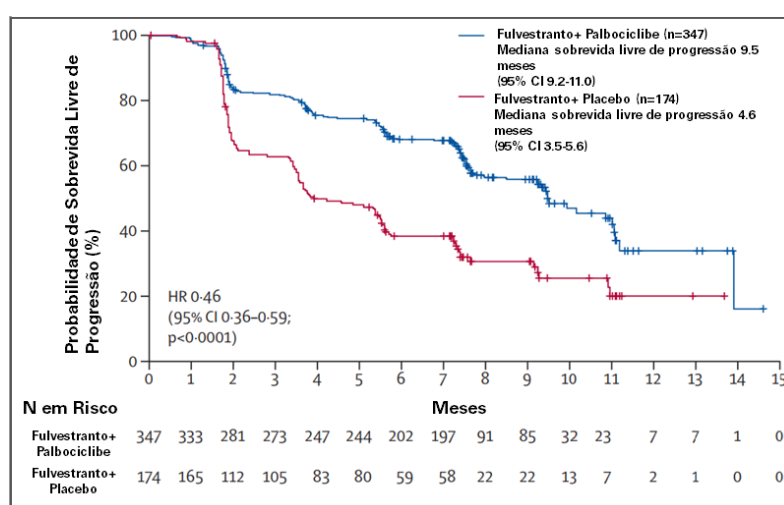


Figura 5. Resultado da SLP observada por análise de intenção de tratar das pacientes tratadas com palbociclibe associado com fulvestranto em relação àquelas tratadas com fulvestranto mais placebo, segundo Cristofanilli e colaboradores, 2016. (8)

Das pacientes com doença mensurável na linha de base, 66 (24,6%; IC 95%: 19,6 a 30,2) do grupo palbociclibe mais fulvestranto demonstraram uma resposta objetiva (resposta parcial confirmada ou resposta completa) *versus* 15 (10,9%; 6,2 a 17,3) no grupo placebo mais fulvestranto (*odds ratio* [OR] 2,69; IC 95%: 1,43 a 5,26; bilateral $p = 0,0012$). A taxa de benefício clínico foi de 64% (IC 95%: 57,7 – 69,6%) para a combinação palbociclibe e fulvestranto *versus* 40% (IC95%: 28,2 – 44,8%) para fulvestranto e placebo.

A mediana de tempo para resposta foi de 112 dias (interquartil 58 a 160) para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e 57 dias (52 a 106) para o grupo placebo mais fulvestranto. No momento da análise foram observadas 57 mortes, sendo 36 no

grupo palbociclibe mais fulvestranto e 21 no grupo placebo mais fulvestranto (29% dos 197 eventos necessários para uma análise de SG).

O estudo mostrou que a combinação de fulvestranto com palbociclibe está associada com uma melhora significativa na resposta objetiva, nas taxas de benefício clínico e na SLP, tanto na população total estudada quanto na análise de diversos subgrupos.

Em relação à segurança, a neutropenia (todos os graus) foi substancialmente mais frequente no grupo palbociclibe mais fulvestranto [registrado em 279 (81%) dos 345 pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo] do que no grupo controle [6 (3%) de 172 pacientes]. Leucopenia (todos os graus) também foi substancialmente mais comum no palbociclibe mais fulvestranto do que no grupo controle [171 (50%) dos 345 *versus* 7 (4%) dos 172]. Infecções, fadiga, náusea, anemia, trombocitopenia, alopecia, erupção cutânea e estomatite, entre outros, também foram mais comuns no grupo palbociclibe associado com fulvestranto.

EAs sérios (todas as causas) ocorreram em 44 (13%) dos 345 pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 30 (17%) dos 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto. Não ocorreram mortes em ambos os grupos como resultado de efeitos tóxicos relacionados ao tratamento durante o estudo ou em 28 dias de acompanhamento após a última dose do medicamento em estudo.

A análise em uma mediana de 8,9 meses de acompanhamento demonstrou que a combinação de palbociclibe e fulvestranto está associada a uma melhora significativa nos parâmetros de eficácia, tanto na população global, quanto em subpopulações. Além disso, o perfil de segurança do palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente com os resultados prévios do estudo.

Harbeck e colaboradores, 2016 (10)

Harbeck e colaboradores, 2016 (10) realizaram uma análise da qualidade de vida a partir do estudo PALOMA 3, (8) comparando os desfechos reportados pelas pacientes entre o grupo de tratamento com palbociclibe mais fulvestranto e o grupo de placebo mais fulvestranto.

A metodologia adotada para o estudo PALOMA 3 foi descrita anteriormente. Especificamente para a análise de QV, os desfechos reportados pelas

pacientes foram avaliados no primeiro dia dos ciclos 1 a 4 e todos os outros ciclos subsequentes, iniciando com o ciclo 6, utilizando o EORTC QLQ-C30 e seu módulo de câncer de mama, o QLQ-BR23. As respostas a todos os itens foram convertidas para uma escala 0 a 100 utilizando um algoritmo de pontuação padrão. Para escalas funcionais e globais de qualidade de vida, as pontuações mais altas representam um melhor nível de funcionamento/qualidade de vida do que escores menores. Para escalas orientadas por sintomas, os escores mais altos representam maior gravidade dos sintomas.

Da linha de base até o ciclo 14, $\geq 96,9\%$ dos pacientes no grupo palbociclíbe mais fulvestranto e $\geq 95,8\%$ no grupo placebo mais fulvestranto, respectivamente, completaram ≥ 1 questão do EORTC QLQ-C30 e $93,8\%$ e $\geq 95,8\%$ completaram ≥ 1 questão no EORTC QLQ-BR23.

A média dos escores de qualidade de vida na linha de base (IC 95%) foi similar para o grupo palbociclíbe mais fulvestranto e no grupo placebo mais fulvestranto [65,9 (63,5 a 68,2) *versus* 65,3 (61,9 a 68,6), respectivamente]. A diferença entre os grupos de tratamento nos escores estimados da qualidade de vida global foi significativamente favorável ao grupo palbociclíbe mais fulvestranto [66,1 (IC 95%: 64,5 a 67,7) *versus* 63,0 (IC 95%: 60,6 a 65,3); $p=0,0313$]. Observou-se um atraso significativamente maior na deterioração da qualidade de vida no grupo palbociclíbe mais fulvestranto *versus* o grupo controle (mediana não atingida, *hazard ratio*: 0,641; IC 95%: 0,451 a 0,910; unilateral $p=0,0065$).

Os escores da linha de base para as cinco escalas funcionais QLQ-C30 foram semelhantes entre os grupos com níveis de função elevados em ambos. Para as escalas funcionais (QLQ-C30), a diferença em relação aos escores da linha de base entre os grupos de tratamento foi significativa somente para a função emocional [2,7 (IC 95%: 1,1 a -4,3) *versus* -1,9 (IC 95%: -4,2 a 0,5); $p=0,0016$], favorecendo palbociclíbe mais fulvestranto. A variação global nos escores em relação à linha de base para função física, cognitiva, social e desempenho de papéis não teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento. Dentro de cada braço, variações em relação à linha de base indicaram melhora significativa com o tratamento de palbociclíbe mais fulvestranto na função emocional. Em contraste, houve piora significativa com placebo mais fulvestranto no desempenho de papéis, piora significativa para ambos os grupos no funcionamento cognitivo e nenhuma mudança significativa em relação à linha de base nas outras escalas funcionais.

Os resultados médios da linha de base para os sintomas do EORTC QLQ-C30 foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento para todos os sintomas, exceto insônia (26,3 *versus* 32,9 para palbociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto). Os escores dos sintomas na linha de base estavam na extremidade inferior do intervalo da pontuação de 0 a 100, indicando baixa gravidade dos sintomas em ambos os grupos. Observou-se uma diminuição significativa na dor, em relação à linha de base, com o tratamento de palbociclibe mais fulvestranto em comparação ao placebo mais fulvestranto [-3,3 (IC 95%: -5,1 a -1,5) *versus* 2,0 (IC 95%: -0,6 a 4,6); $p=0,0011$], sendo que uma deterioração significativamente menor em relação à linha de base foi observada para náuseas/vômitos [1,7 (IC 95%: 0,4 a 3,0) *versus* 4,2 (IC 95%: 2,3 a 6,1); $p=0,0369$]. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos na variação global em relação aos valores da linha de base em quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30.

Os escores médios da linha de base para as escalas funcionais de imagem corporal, do funcionamento sexual, do prazer sexual e da perspectiva futura, foram geralmente semelhantes em ambos os grupos de tratamento. No entanto, o tamanho amostral para o prazer sexual foi menor em comparação às outras escalas, pois os pacientes foram solicitados a responder esta pergunta apenas se eles tivessem respondido que eram sexualmente ativos na pergunta anterior. Não foi observada diferença significativa entre os grupos na variação global dos escores de qualquer uma das escalas funcionais de QLQ-BR23, em relação aos valores da linha de base. Baseada na interpretação dos IC 95% da variação global em relação à linha de base dentro de cada grupo de tratamento foi observada uma melhora significativa na imagem corporal e perspectiva futura no grupo palbociclibe. Foi verificada uma deterioração significativa no prazer sexual em ambos os grupos.

Na escala de sintomas específicos para o câncer de mama (QLQ-BR23), a queda de cabelo foi reportada por um número menor de pacientes do que o observado para as outras escalas, pois essa questão foi direcionada apenas aos pacientes que apresentaram esse sintoma. A queda de cabelo foi reportada por 14,8% *versus* 5,8% dos pacientes *por Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 4.0. Praticamente todos os eventos foram de grau 1 (adelgaçamento do cabelo). Além disso, 1,2% dos pacientes receberam palbociclibe mais fulvestranto e nenhum paciente que recebeu placebo mais fulvestranto reportou grau 2 (completa queda do cabelo). Foi observada uma deterioração significativamente maior, em relação à linha de base, no grupo palbociclibe para tristeza por conta da queda de cabelo [2,9 (IC 95%: -1,7 a 7,4) *versus* -6,0 (IC 95%: -12,3 a 0,3); $p=0,0255$]. Nenhuma diferença

significativa entre os tratamentos foi observada em qualquer dos outros sintomas específicos para o câncer de mama. As mudanças globais dentro de cada grupo, baseada na interpretação dos IC 95% da mudança em relação à linha de base (não ajustado para múltiplas comparações), indicaram uma melhora significativa nos sintomas da mama no grupo palbociclibe, melhora significativa nos sintomas dos braços em ambos os grupos e uma piora significativa dos EAs da terapia sistêmica em ambos os grupos.

O estudo concluiu que a adição de palbociclibe a um agente endócrino bem tolerado (fulvestranto) permitiu que as pacientes mantivessem uma boa qualidade de vida, além de um substancial atraso na progressão da doença.

Verma e colaboradores, 2016 (11)

Verma e colaboradores, 2016 (11) realizaram uma análise mais aprofundada em relação à segurança dos pacientes incluídos no estudo PALOMA 3, (8) dando ênfase na neutropenia por ter sido o EA mais frequentemente associado ao tratamento com palbociclibe. A metodologia do estudo PALOMA 3 (8) foi descrita anteriormente.

Dos 521 pacientes randomizados, as populações de segurança (tratadas) compreenderam 345 pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto. Na data de corte da análise, a mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 8,9 meses (variação interquartil, 8,7 a 9,2) para a população por intenção de tratar.

Para todos os ciclos de tratamento, a taxa de incidência reportada para EA de qualquer grau e grau 3 a 4 foi de 99% e 73%, respectivamente, no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 90% e 22%, respectivamente, no grupo placebo mais fulvestranto. Uma diferença significativa (>10%) na incidência dos seguintes EAs emergentes ao tratamento ou por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclibe mais fulvestranto comparado ao grupo placebo mais fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e *rash* (todos com $p < 0,005$), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com $p < 0,02$). A descontinuação devido a EAs foi baixa nos grupos palbociclibe (4%) e placebo mais fulvestranto (2%).

A incidência de EAs sérios de qualquer causa foi de 12,8% no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 17,4% no grupo placebo mais fulvestranto. O tipo de EAs sério mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe foi infecção.

No grupo palbociclibe mais fulvestranto foram observadas toxicidades hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) por dados laboratoriais. Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4.

A mediana de tempo desde a primeira dose de palbociclibe mais fulvestranto até o aparecimento do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 dias (variação: 13 a 140 dias), e do primeiro episódio de neutropenia de grau 3 foi de 16 dias (variação: 13- 293 dias). A mediana de tempo desde a primeira dose até a primeira ocorrência de anemia de grau 3 ou mais ou trombocitopenia foi de 39,5 dias (variação, 15 a 225 dias) e 26,5 dias (variação, 15 a 92 dias), respectivamente. A duração mediana dos episódios de neutropenia, anemia e trombocitopenia de grau ≥ 3 foi de 7,0 dias para cada evento, com intervalos de 1 a 98, 1 a 141 e 1 a 27 dias, respectivamente.

Para o grupo palbociclibe mais fulvestranto, 28% dos pacientes tiveram uma redução de dose (de 125 a 100 mg ou de 125 mg diretamente para 75 mg) e 6% fizeram duas reduções de dose. A modificação da dose pareceu ser efetiva na redução do risco de neutropenia de grau 3 e 4 subsequente. Dentre os 21 (6%) pacientes que tiveram a dose reduzida devido a neutropenia de grau 4 nos ciclos 1 e 2, apenas um paciente desenvolveu neutropenia grau 4 subsequente. Entre os pacientes [215 (62%) de 345] que desenvolveram neutropenia grau 3 a 4 nos ciclos 1 até o 6, 56 (26%) apresentaram neutropenia grau 3 e 2 (0,9%) neutropenia grau 4 após o ciclo 6.

Neutropenia e modificações de dose devido a neutropenia não apresentaram um efeito prejudicial na eficácia entre as pacientes que haviam sido tratadas com palbociclibe mais fulvestranto por mais de 3 ciclos. Não houve diferença na SLP entre os pacientes que tiveram neutropenia de grau ≥ 3 *versus* de grau ≤ 2 (mediana da SLP foi de 11,1 *versus* 11,0 meses, respectivamente, *hazard ratio*: 0,98 [IC95%: 0,64 a 1,51], teste de *log-rank* bilateral, $p=0,93$).

A SLP não diferiu entre os pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto que tiveram, pelo menos, uma redução de dose por conta da neutropenia *versus* pacientes que não tiveram redução de dose (mediana da SLP de 9,5 meses cada; *hazard ratio*: 0,87 [IC 95%: 0,61 a 1,25] teste de *log-rank* bilateral, $p=0,45$). Além disso, a SLP não diferiu entre os pacientes tratados com palbociclibe mais fulvestranto que tiveram pelo menos uma redução de dose devido a qualquer AE *versus* aqueles que não tiveram redução da dose (10,2 *versus* 9,5 meses, respectivamente, *hazard ratio*: 0,74 [IC 95%: 0,52 a 1,05]; teste *log-rank* de bilateral, $p=0,09$). Para os pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto que não fizeram redução da dose, mas uma interrupção da dose ou atraso do ciclo devido à neutropenia, não houve efeito na SLP (mediana da SLP de 9,5 *versus* 9,9 meses, *hazard ratio*: 0,84 [IC 95%: 0,61 a 1,17] teste de *log-rank* bilateral, $p=0,31$).

Embora a neutropenia de grau 3 e 4 tenha ocorrido em 221 (65%) dos 340 pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto, a neutropenia febril foi reportada em apenas três (0,9%) dos pacientes desse grupo de tratamento e em dois (0,6%) de 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto. Houve maior incidência de infecções de todos os graus no grupo palbociclibe mais fulvestranto (42%) do que no grupo placebo mais fulvestranto (30%). Contudo, as infecções foram principalmente de grau 1 e 2 em relação à gravidade. A frequência de eventos grau 3 e 4 foi similar entre os grupos. Menos de 2% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto apresentaram neutropenia grau 3 e 4 e infecções de grau 3 e 4 simultaneamente.

Essa análise a partir do estudo PALOMA 3 (8) indicou um perfil de segurança consistente e previsível para o tratamento com palbociclibe mais fulvestranto, com a neutropenia sendo, predominantemente, sem complicações e com baixo risco associado para neutropenia febril. Além disso, foi concluído que a neutropenia induzida por palbociclibe mais fulvestranto é reversível e pode ser manejável pela redução da dose diária, interrupção ou modificação da dose, sem afetar a eficácia.

Turner e colaboradores, 2018 (12)

Turner *et al.*, 2018 (12) publicaram resultados adicionais do estudo PALOMA 3, (8) um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego que comparou o tratamento da combinação de palbociclibe mais fulvestranto com placebo mais fulvestranto em pacientes mulheres com câncer de mama avançado HR+/HER2- que

progrediram após terapia endócrina prévia. A metodologia detalhada do estudo PALOMA 3 (8) foi descrita previamente neste dossiê.

O desfecho primário do estudo foi a SLP avaliada pelo investigador, cujos resultados foram reportados anteriormente. (8) Para esta publicação, foi considerado o desfecho secundário pré-especificado de sobrevida global (SG), definido como o tempo desde a randomização até o óbito por qualquer causa. Adicionalmente, dados de segurança foram atualizados com um maior tempo de acompanhamento.

No estudo PALOMA-3 foram incluídos 521 pacientes. A população de segurança, que considerou apenas pacientes que receberam pelo menos uma dose da intervenção, incluiu 345 pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 172 no grupo placebo mais fulvestranto.

Os dados referentes à SG foram analisados até a data de corte de abril de 2018, com uma mediana de acompanhamento de 44,8 meses. Ao todo, 201 óbitos ocorreram no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 109 ocorreram no grupo placebo mais fulvestranto. A mediana da SG foi de 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6) no grupo placebo mais fulvestranto. De acordo com a análise de Kaplan-Meier, a taxa estimada da SG em três anos foi de 50% (IC 95%: 44 a 55) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 41% (IC 95%: 33 a 48) no grupo placebo mais fulvestranto.

Adicionalmente, foi realizada uma análise por subgrupos, que estratificou as pacientes por presença ou ausência de sensibilidade à terapia endócrina prévia, presença ou ausência de metástase visceral e *status* menopausal. Os resultados de SG para o grupo de pacientes com sensibilidade à terapia endócrina prévia foram consistentes aos reportados na população geral do estudo. Já para aquelas que não apresentavam sensibilidade à terapia endócrina prévia documentada (n=111), a mediana da SG foi de 20,2 meses (IC 95%: 17,2 a 26,4) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 26,2 meses (IC 95%: 17,5 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,14; IC 95%: 0,71 a 1,84; p=0,12 para interação). Quando estratificado por metástase visceral, observou-se uma mediana da SG de 27,6 meses (IC 95%: 24,4 a 31,2) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 24,7 meses (IC 95%: 20,8 a 31,8) no grupo placebo mais fulvestranto para os pacientes que apresentavam metástase visceral (n=311) (HR para óbito: 0,85; IC 95%: 0,64 a 1,13). Para os pacientes sem metástase visceral (n=210), a mediana da SG foi de 46,9 meses (IC 95%: 39,3 a não estimado) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 35,4 meses (IC 95%: 24,6 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 0,69; IC 95%: 0,46 a 1,04;

p=0,44 para interação). Dentre as pacientes na pós-menopausa, os resultados de SG foram similares aos reportados pela população geral e para as pacientes na fase pré-menopausa ou perimenopausa (n=108), a mediana da SG foi de 38,0 meses (IC 95%: 24,4 a não estimado) para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 38,0 meses (IC 95%: 22,2 a não estimado) no grupo placebo mais fulvestranto (HR: 1,07; IC 95%: 0,61 a 1,86; p=0,25 para interação).

A mediana do número de ciclos de terapia recebidos pelos pacientes foi de 12 (intervalo interquartil: 4 a 21) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e 5 (intervalo interquartil: 2 a 12) no grupo placebo mais fulvestranto. A análise de Kaplan-Meier estimou a taxa de pacientes que continuaram a intervenção do estudo por 24 meses em 23% (IC 95%: 19 a 28) no grupo palbociclibe mais fulvestranto e em 10% (IC 95%: 6 a 15) no grupo placebo mais fulvestranto e a taxa estimada para 36 meses foi de 14% (IC 95%: 11 a 18) e 5% (IC 95%: 3 a 9), respectivamente. No momento da análise, 10% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto continuavam recebendo o tratamento (mediana da duração: 45,4 meses; variação de 44,2 a 51,4), comparado a 3% dos pacientes do grupo placebo mais fulvestranto (mediana da duração: 44,7 meses; variação: 44,2 a 45,6).

O perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado na análise primária. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e esse evento não foi observado em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto, a anemia de grau 3 ou 4 ocorreu em 4% e em 2% dos pacientes, respectivamente, e a trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 3% dos pacientes do grupo palbociclibe mais fulvestranto em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto. A neutropenia febril se manteve incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum que recebeu placebo mais fulvestranto. EAs não hematológicas de grau 3 ou 4 também foram incomuns dentre ambos grupos de tratamento.

Concluiu-se, portanto, que os dados combinados do estudo PALOMA-3 demonstram que o tratamento com palbociclibe mais fulvestranto leva a uma prolongação de 6,9 meses na SG das pacientes com câncer de mama avançado, HR+/HER2- que progrediram após terapia endócrina prévia. Além disso, o perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado com menos tempo de acompanhamento.

Tabela 3. Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise.

Autor, data	Finn et al., 2015 (2)	Bell et al., 2016 (3)	Finn et al., 2016 (4)
País onde estudo foi realizado	Canadá, França, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália; Rússia, África do Sul, Coreia do Sul, Espanha, Ucrânia e EUA.	Idem PALOMA 1. (2)	Idem PALOMA 1. (2)
Desenho	PALOMA 1: Estudo clínico de fase II, aberto e randomizado.	Subanálise do estudo PALOMA 1. (2)	Subanálise do estudo PALOMA 1. (2)
População	Mulheres em pós menopausa (18 anos ou mais) com câncer de mama avançado RE positivo, HER2 negativo, que nunca tiveram recebido terapia sistêmica como tratamento da doença avançada.	Idem PALOMA 1. (2)	Subgrupos de pacientes do estudo PALOMA 1 (33), divididos por idade, tipo histológico, histórico ou tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio e sítios de metástases distantes.
Intervenção e comparadores	125 mg de palbociclibe por dia mais 2,5 mg de letrozol ou 2,5 mg de letrozol por dia. N total = 165 N grupo palbociclibe mais letrozol = 84 N grupo letrozol = 81	Idem PALOMA 1. (2) N grupo palbociclibe mais letrozol = 76 N grupo letrozol = 74	Idem PALOMA 1.(2)
Desfechos	Desfecho primário: SLP Desfechos secundários: resposta objetiva, benefício clínico, duração da resposta, SG, segurança e análises de biomarcadores nos tecidos e soro.	Medida através da utilização da ferramenta BPI, reportada pela paciente.	Idem PALOMA 1. (2)
Resultados	O tempo mediano de acompanhamento foi de 29,6 meses (IC 95%: 27,9-36,0) para o grupo palbociclibe e de 27,9 meses (25,5 a 31,1) para o grupo letrozol. Permaneceram no tratamento do estudo: 23% do grupo palbociclibe mais letrozol; 10% no grupo letrozol. Eficácia SLP: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 20,2 meses (IC 95%: 13,8 a 27,5). Letrozol: mediana de 10,2 meses (5,7 a	Os escores de gravidade da dor observados na linha de base foram similares em ambos grupos de tratamento. A média dos escores de gravidade da dor observados pareciam ser estáveis ao longo do tempo até os últimos ciclos, com diminuição substancial no tamanho amostral. A diferença entre os grupos de tratamento na variação média, em relação a linha de base, foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo palbociclibe em alguns	Eficácia Pacientes com menos de 65 anos de idade: SLP: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 18,8 meses (IC 95%: 12,8 a 26,1) Letrozol: 7,7 meses (IC 95%: 2,8 a 10,9) (<i>hazard ratio</i> 0,315; IC 95%: 0,184 a 0,539 p<0,00001). Pacientes com ≥65 anos de idade: SLP: Palbociclibe mais letrozol: mediana de 26,2 meses (IC 95%: 12,6 a não estimável) Letrozol: mediana de 12,9 meses (IC 95%: 5,7 a

12,6) (hazard ratio 0,488; IC 95% 0,319 a 0 748, unilateral, p=0,0004).

Resposta objetiva:

- População por intenção de tratar: Palbociclíbe mais letrozol: 36 (43%, IC 95%: 32 a 54).

Letrozol: 27 (33%, 23 a 45), p=0,13.

- População com doença mensurável:

Palbociclíbe mais letrozol: 36 (55%, 43 a 68).

Letrozol: 26 (39%, 28 a 52); unilateral, p=0,047.

Benefício clínico:

- População por intenção de tratar: Palbociclíbe mais letrozol: 68 (81%, IC 95%: 71 a 89).

Letrozol: 47 (58%, 47 a 69), unilateral p=0,0009.

Duração da resposta:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 20,3 meses (IC 95%: 13,4 a 25,8).

Letrozol: 11,1 meses (9,3 a 31,6).

SG:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 37,5 meses (IC 95% 28,4 a não estimável; 30 eventos).

Letrozol: 33,3 meses (26,4 a não estimável; 31 eventos; hazard ratio 0,813; IC 95% 0,492 a 1,345; bilateral; p=0,42).

Segurança

EAs mais comuns reportados para o grupo palbociclíbe foram neutropenia, leucopenia e fadiga.

Dos EAs reportados (de qualquer causa),

dos ciclos iniciais.

A média dos escores de interferência da dor para ambos grupos de tratamento pareceram ser estáveis ao longo do tempo até os últimos ciclos, quando o número de pacientes decaiu substancialmente.

Os pacientes no grupo palbociclíbe também demonstraram, geralmente, uma redução numérica consistente dos escores de interferência da dor, em relação a linha de base, até os últimos ciclos. No entanto, esses valores não alcançaram significância estatística em qualquer ciclo.

Não há diferença significativa no tratamento global entre os dois grupos.

Nenhuma diferença significativa foi observada nos escores de gravidade e interferência da dor.

22,2) (hazard ratio=0,505; IC 95%: 0,269 a 0,948; p=0,0155).

População ductal:

SLP:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana na foi de 24,4 meses (IC 95%: 13,1 a 35,3).

Letrozol: mediana de 11,1 meses (IC 95%: 7,3 a 13,3) (hazard ratio=0,393; IC 95%: 0,239 a 0,647; p=0,00007).

Carcinoma lobular:

SLP:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 9,4 meses (IC 95%: 7,8 a 18,8).

Letrozol: mediana de 4,8 meses (IC95% 1,9 a 16,4) (hazard ratio=0,626; IC 95%: 0,282 a 1,391; p=0,123).

Pacientes sem tratamento sistêmico neoadjuvante/adjuvante prévio:

SLP:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 24,4 meses (95% IC: 13,1 a 35,3).

Letrozol: 8,2 meses (IC 95%: 5,7 a 12,5) (hazard ratio=0,341; IC 95%: 0,194 a 0,599; p=0,00004).

Pacientes com tratamento sistêmico:

SLP:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 16,1 meses (IC 95%: 11 a não estimável).

Letrozol: 10,9 meses (IC 95%: 3,5 a 16,6) (hazard ratio= 0,539; IC 95%: 0,302 a 0,962; p=0,0169).

Pacientes com tratamento anti-hormonal prévio:

SLP:

Palbociclíbe mais letrozol: mediana de 18,8 meses (IC 95%: 9,7 a não estimável).

Letrozol: mediana de 12,9 meses (IC 95%: 2,1-

a diferença entre os grupos de tratamento foi significativa para anemia (bilateral, $p<0,0001$) e alopecia (bilateral, $p=0,0002$). EAs sérios que ocorreram em mais de um paciente no grupo palbociclibe foram: embolia pulmonar (três [4%] pacientes), dor nas costas (dois [2%]) e diarreia (dois [2%]). Nenhum EA sério ocorreu em mais de um paciente no grupo letrozol. Interrupções nas doses do tratamento devido a EAs foram realizadas em 27 (33%) pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol em comparação com três (4%) pacientes no grupo letrozol. A principal razão para a descontinuação em ambos os grupos de tratamento foi progressão da doença (42 [50%] pacientes no grupo palbociclibe versus 57 [70%] pacientes no grupo letrozol).

21,8) no grupo letrozol (*hazard ratio*=0,460, IC 95%: 0,222 a 0,956; $p=0,0165$).

Segurança

Com o uso de palbociclibe mais letrozol, a neutropenia de grau 3 e 4 foi o EA mais comum em todos os subgrupos.

A análise da frequência de neutropenia por grau durante os primeiros seis ciclos de tratamento demonstrou que houve uma tendência decrescente na neutropenia de graus 3 a 4 ao longo do tempo. Dentre aqueles que apresentaram neutropenia de grau 3 e 4, 71,7% não tiveram infecções de qualquer grau e não houve infecção de grau 3 e 4.

Limitações	É um estudo <i>open-label</i> e não utilizou revisão central de radiologia.	Os resultados não foram ajustados para o uso concomitante de opioides ou outros medicamentos utilizados para controlar a dor.	ND
-------------------	---	---	----

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EA: evento adverso; QV: qualidade de vida; BPI: *Brief Pain Inventory*; ND: não disponível; RE: receptor de estrogênio.

Tabela 4. Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise (continuação).

Autor, data	Finn et al., 2016 (5)	Rugo et al., 2018 (6)	Turner et al., 2015 (8)
País onde estudo foi realizado	ND.	ND.	Foram incluídos 17 países no estudo.
Desenho	PALOMA 2: estudo clínico de fase III, duplo-cego, randomizado.	Idem PALOMA 2. (5)	PALOMA 3: estudo clínico de fase III, duplo-cego, randomizado.
População	Pacientes com câncer de mama avançado RE positivo, HER2 negativo, consideradas com pós-menopausa. Além disso, tratamento prévio neoadjuvante ou adjuvante com um inibidor de aromatase não-esteroide foi permitido a menos que a doença tenha recidivado enquanto o paciente estava recebendo a terapia ou em 12 meses após o cumprimento da terapia.	Idem PALOMA 2. (5)	Mulheres acima de 18 anos de idade, com câncer de mama avançado, HR positivo e HER-2 negativo caso elas apresentassem progressão ou recidivada da doença após tratamento prévio. Não foi permitido o <i>cross-over</i> em caso de progressão da doença.
Intervenção e comparadores	125 mg de palbociclibe por dia mais 2,5 mg de letrozol ou placebo mais 2,5 mg de letrozol. N total=666. N palbociclibe mais letrozol=444. N placebo mais letrozol=222.	Idem PALOMA 2. (5)	125mg de palbociclibe mais 500 mg de fulvestranto ou placebo mais fulvestranto. N total=521. N palbociclibe e fulvestranto=347. N placebo e fulvestranto=174.
Desfechos	Desfecho primário: SLP. Desfechos secundários: SG, a resposta objetiva, duração da resposta, resposta de benefício clínico, resultados reportados pelo paciente, efeitos farmacocinéticos, segurança, avaliação de biomarcadores teciduais e QV.	QV reportada pelos pacientes do estudo PALOMA 2. (5)	Desfecho primário: SLP avaliada pelo investigador. Desfechos secundários: SG, probabilidade de sobrevida em 1, 2 e 3 anos, resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelos pacientes, farmacocinética e segurança. O desfecho autorreportado pelas pacientes incluiu QV.
Resultados	O principal motivo para descontinuação permanente do tratamento do estudo foi a progressão da doença, que ocorreu em 172 pacientes (38,7%) no grupo palbociclibe em 125 pacientes (56,3%) no	QV: Varição total dos escores de FACT-B (comparado ao baseline): Palbociclibe: -0,11 (IC 95%: -1,42 a 1,21) Letrozol: 0,22 (IC 95%: -1,68 a 2,12)	238 pacientes (68,6%) continuaram recebendo tratamento com palbociclibe-fulvestranto e 75 pacientes (43,1%) com placebo mais fulvestranto. A duração mediana do acompanhamento dos

grupo placebo mais letrozol.	p=0,782	pacientes foi de 5,6 meses.
<p>Eficácia</p> <p>Progressão da doença ou morte: Palbociclibe mais letrozol: 194 (43,7%). Letrozol: 137 (61,7%).</p> <p>SLP: Palbociclibe: mediana de 24,8 meses (IC 95%: 22,1 a não estimável). Letrozol: mediana de 14,5 meses (IC 95%: 12,9 a 17,1) (<i>hazard ratio</i> para progressão da doença ou morte: 0,58; IC 95%: 0,46 a 0,72; p <0,001 bilateral). O tempo de duração mediano do acompanhamento foi de 23 meses.</p> <p>Risco de progressão ou morte: Pacientes que tiveram um intervalo livre de doença menor ou igual a 12 meses: Palbociclibe: 22,3% Letrozol: 21,6%, <i>hazard ratio</i>: 0,50; IC 95%: 0,33 a 0,76 Intervalo livre de doença de mais de 12 meses: Palbociclibe: 40,1%. Letrozol: 41,9%, <i>hazard ratio</i>: 0,52; IC 95%: 0,36 a 0,73.</p> <p>Taxa de resposta objetiva: Palbociclibe (total): 42,1% (IC 95%: 37,5 a 46,9). Palbociclibe (apenas com doença mensurável): 55,3% (IC 95%: 49,9 a 60,7). Letrozol (total): 34,7% (IC 95%, 28,4 a 41,3). Letrozol (apenas com doença mensurável): 44,4% (IC 95%, 36,9 a 52,2).</p> <p>Taxa de resposta de benefício clínico:</p>	<p>Variação total dos escores de FACT-G (comparado ao <i>baseline</i>): Palbociclibe: -0,39 (IC 95%: -1,46 a 0,68) Letrozol: -0,53 (-2,08 a 1,02) p=0,883</p> <p>Variação dos escores de dor (comparado ao <i>baseline</i>): Palbociclibe: -0,256 (IC 95%: -0,33 a -0,18) Letrozol: -0,098 (IC 95%: -0,21 a 0,01) p=0,018</p> <p>Escore total de EQ5D: Palbociclibe: 0,74 (IC 95%: 0,72 a 0,75) Letrozol: 0,71 (IC 95%: 0,69 a 0,73) p=0,093</p> <p>QV dos pacientes que apresentaram ou não neutropenia: Não foi observada diferença estatisticamente significativa na variação em relação ao <i>baseline</i> dos escores totais de FACT-B obtidos pelos pacientes com ou sem neutropenia.</p> <p>Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos escores EQ-5D em qualquer ciclo de tratamento, exceto nos ciclos 11, 13 e 15 (p<0,05), onde os escores foram mais altos para os pacientes com neutropenia.</p>	<p>Eficácia</p> <p>SLP: Palbociclibe: mediana de 9,2 meses (IC 95%: 7,5 a não estimável). Fulvestranto: 3,8 meses (IC 95%: 3,5 a 5,5) (<i>hazard ratio</i> para progressão da doença ou morte: 0,42; IC 95%: 0,32 a 0,56; p<0,001).</p> <p>Taxas de resposta objetiva global: Palbociclibe: 10,4% (IC 95%: 7,4 a 14,1). Fulvestranto: 6,3% (IC 95%: 3,2 a 11,0) (p=0,16).</p> <p>Taxa de benefício clínico: Palbociclibe: 34,0% (IC 95%: 29,0 a 39,3). Fulvestranto: 19,0% (IC 95%: 13,4 a 25,6) (p<0,001).</p> <p>SG (dados imaturos): Palbociclibe: 19 mortes (5,5%). Fulvestranto: 9 mortes (5,2%).</p> <p>Segurança:</p> <p>Neutropenia (de qualquer grau): Palbociclibe: 78,8%. Fulvestranto: 3,5%.</p> <p>Leucopenia: Palbociclibe: 45,5%. Fulvestranto: 4,1%.</p> <p>Anemia: Palbociclibe: 26,1%. Fulvestranto: 9,9%.</p> <p>Trombocitopenia: Palbociclibe: 19,4%. Fulvestranto: 0%.</p> <p>EAs sérios: Palbociclibe: 9,6%. Fulvestranto: 14,0%.</p>

Palbociclib: 84,9% (IC 95%: 81,2 a 88,1).
Letrozol: 70,3% (IC 95%: 63,8 a 76,2).

Segurança:

Os EAs mais comuns no grupo palbociclibe foram neutropenia, leucopenia, fadiga, náusea, artralgia e alopecia.

Excluindo a neutropenia e a leucopenia, 57,0% dos pacientes relataram EAs com grau máximo de 1 ou 2 e 39,2% dos pacientes reportaram eventos de grau 3 ou superior.

Os EAs hematológicos de qualquer grau incluíram neutropenia (ocorrendo em 79,5% dos pacientes do grupo palbociclibe *versus* 6,3% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol), leucopenia (39,0% *versus* 2,3%), anemia (24,1% *versus* 9,0%) e trombocitopenia (15,5% *versus* 1,4%).

Os EAs não hematológicos mais comuns foram a fadiga (ocorrendo em 37,4% dos pacientes no grupo palbociclibe *versus* 27,5% no grupo placebo mais letrozol), náusea (35,1% *versus* 26,1%) e artralgia (33,3% *versus* 33,8%).

EAs sérios de qualquer causa ocorreram em 19,6% dos pacientes no grupo palbociclibe e em 12,6% dos pacientes no grupo placebo mais letrozol.

A neutropenia febril foi reportada como EAs sério em sete pacientes (1,6%) no grupo palbociclibe.

QV:

Média da mudança global da linha de base no escore de QLQ-C30:

Palbociclibe: -0,9 pontos.

Fulvestranto: -4,0 pontos; p=0,03

Limitações	ND.	ND.	ND.
-------------------	-----	-----	-----

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; QV: qualidade de vida; EA: evento adverso; ND: não disponível; RE: receptor de estrogênio; QLQ-C30: *Quality of Life Core Module*; ITT: intenção de tratar; OR: *odds ratio*.

Tabela 5. Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2-incluídos nesta análise (continuação).

Autor, data	Cristofanilli <i>et al.</i> , 2016 (9)	Harbeck <i>et al.</i> , 2016 (8)	Verma <i>et al.</i> , 2016 (11)
País onde estudo foi realizado	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)
Desenho	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)
População	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)
Intervenção e comparadores	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 3. (8)
Desfechos	Idem PALOMA 3. (8)	QV reportada pelos pacientes do estudo PALOMA 3. (8)	Segurança, com ênfase em neutropenia.
Resultados	<p>O tempo mediano de acompanhamento foi de 8,9 meses. 128 (37%) dos 347 pacientes no grupo palbociclibe descontinuaram o tratamento por conta da progressão da doença, comparado a 107 (61%) dos 174 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.</p> <p>Eficácia: SLP: Palbociclibe: 145 (de 347 pacientes) eventos. Fulvestranto: 144 (de 174 pacientes) eventos. População ITT: Palbociclibe: mediana de 9,5 meses (IC 95%: 9,2 a 11,0). Fulvestranto: mediana de 4,6 meses (3,5 a 5,6) (<i>hazard ratio</i> 0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; bilateral $p < 0,0001$). Resposta objetiva: Pacientes com doença mensurável: Palbociclibe: 66 (24,6%; IC 95%: 19,6 a 30,2).</p>	<p>Da linha de base até o ciclo 14, $\geq 96,9\%$ dos pacientes no grupo palbociclibe mais fulvestranto e $\geq 95,8\%$ no grupo placebo mais fulvestranto, respectivamente, completaram ≥ 1 questão do EORTC QLQ-C30 e 93,8% e $\geq 95,8\%$ completaram ≥ 1 questão no EORTC QLQ-BR23.</p> <p>QV global: Palbociclibe: 66,1 (IC 95%: 64,5 a 67,7). Fulvestranto: 63,0 (IC 95%: 60,6 a 65,3) $p = 0,0313$. Observou-se um atraso significativamente maior na deterioração da QV no palbociclibe mais fulvestranto versus controle (mediana não atingida, <i>hazard ratio</i>: 0,641; IC 95%: 0,451 a 0,910; unilateral $p = 0,0065$).</p> <p>Escalas funcionais (QLQ-C30) (diferença para linha de base): Os escores da linha de base para as cinco escalas funcionais QLQ-C30 foram semelhantes entre os grupos com níveis de função elevados em ambos.</p>	<p>Mediana do acompanhamento dos pacientes foi de 8,9.</p> <p>Taxa de incidência de EA de qualquer grau: Palbociclibe: 99% Fulvestranto: 73%</p> <p>Taxa de incidência de EA de grau 3 e 4: Palbociclibe: 90% Fulvestranto: 22%</p> <p>Uma diferença significativa ($>10\%$) na incidência dos seguintes EAs decorrentes do tratamento ou por qualquer causa (todos os graus) foram reportados no grupo palbociclibe comparado ao grupo placebo mais fulvestranto: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite, alopecia e rash (todos com $p < 0,005$), bem como todas as infecções e fadiga (ambos com $p < 0,02$).</p> <p>A descontinuação devido a EAs foi similarmente baixa nos grupos palbociclibe mais fulvestranto (4%) e placebo mais fulvestranto (2%).</p> <p>Incidência de EAs sérios de qualquer causalidade: Palbociclibe: 12,8%. Fulvestranto: 17,4%.</p> <p>O tipo de EAs sério mais frequentemente reportado no grupo palbociclibe mais fulvestranto foi infecção (2,0% versus 4,1% no grupo placebo mais fulvestranto).</p> <p>No grupo palbociclibe, foram observadas toxicidades</p>

Fulvestranto: 15 (10,9%; 6,2 a 17,3) (OR 2,69; IC 95% 1,43 a 5,26; bilateral p=0,0012).

Tempo para resposta:

Palbociclibe: 112 dias (interquartil 58 a 160).

Fulvestranto: 57 dias (52 a 106).

Segurança:

Neutropenia (todos os graus):

Palbociclibe: 81%

Fulvestranto: 3%

Leucopenia (todos os graus):

Palbociclibe: 50%

Fulvestranto: 4%.

EAs sérios (todas causalidades):

Palbociclibe: 13%

Fulvestranto: 17%.

Não ocorreram mortes em ambos grupos como resultado de efeitos tóxicos relacionados ao tratamento durante o estudo ou em 28 dias de acompanhamento após a última dose do medicamento em estudo.

Palbociclibe: 2,7 (IC 95%: 1,1-4,3).

Fulvestranto: -1,9 (IC 95%: -4,2 a 0,5); p=0,0016.

Escalas de sintomas (QLQ-C30) (diferença para linha de base):

Os resultados médios da linha de base para os sintomas do EORTC QLQ-C30 foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento para todos os sintomas exceto insônia (26,3 *versus* 32,9 para palbociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto).

Palbociclibe: -3,3 (IC 95%: -5,1 a -1,5).

Fulvestranto: 2,0 (IC 95%: -0,6 a 4,6); p=0,0011.

Náuseas/vômitos:

Palbociclibe: 1,7 (IC 95%: 0,4 a 3,0).

Fulvestranto: 4,2 (IC 95%: 2,3 a 6,1); p=0,0369.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em quaisquer outros sintomas do EORTC QLQ-C30.

Escalas funcionais QLQ-BR23:

Os escores médios da linha de base para as escalas funcionais de imagem corporal, do funcionamento sexual, do prazer sexual e da perspectiva futura, foram geralmente semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

Não foi observada diferença significativa entre os grupos na variação global dos escores de qualquer uma das escalas em relação aos valores da linha de base. Baseada na interpretação das ICs 95% da mudança global em relação a linha de

hematológicas de grau 3 e 4 para neutropenia (55,3% e 9,7%, respectivamente), leucopenia (41,5% e 1,2%), anemia (2,9% e 0%) e trombocitopenia (2,1% e 0,9%) por dados laboratoriais. Dentre os pacientes que apresentaram neutropenia de grau 3 a 4, apenas 3,2% reportaram anemia de grau 3 a 4 e 3,2% tinham trombocitopenia de grau 3 a 4.

O tempo mediano desde a primeira dose de palbociclibe mais fulvestranto até o aparecimento do primeiro episódio de neutropenia de qualquer grau foi de 15 (variação, 13 a 140) dias e do primeiro episódio de neutropenia de grau 3 foi de 16 (variação, 13- 293) dias. O tempo mediano desde a primeira dose até a primeira ocorrência de anemia de grau 3 ou trombocitopenia foi de 39,5 (variação, 15 a 225) e 26,5 (variação, 15 a 92) dias, respectivamente.

Para o braço palbociclibe, 28% dos pacientes tiveram uma redução de dose (de 125 a 100 mg ou de 125 mg diretamente para 75 mg) e 6% fizeram duas reduções de dose.

A modificação da dose pareceu ser efetiva na redução do risco de subsequente neutropenia de graus 3 e 4.

Não houve diferença na SLP entre os pacientes que tiveram neutropenia de grau ≥ 3 *versus* de grau ≤ 2 (mediana da SLP foi de 11,1 *versus* 11,0 meses, respectivamente, hazard ratio: 0,98 [IC95%: 0,64 a 1,51], teste de log-rank bilateral, p=0,93).

Para os pacientes do grupo palbociclibe que não fizeram redução da dose, mas uma interrupção da dose ou atraso do ciclo devido à neutropenia, não houve efeito na SLP (mediana da SLP de 9,5 *versus* 9,9 meses, hazard ratio 0,84 [IC 95%: 0,61 a 1,17] teste de log-rank bilateral, p=0,31).

Embora a neutropenia de grau 3 a 4 tenha ocorrido em 221 (65%) dos 340 pacientes no grupo palbociclibe, a neutropenia febril foi reportada em apenas três (0,9%) dos pacientes desse grupo de tratamento e em dois (0,6%) de 172 pacientes no grupo placebo mais fulvestranto.

Incidência de infecções de todos os graus:

Palbociclibe: 42%.

Fulvestranto: 30%.

		<p>base em cada grupo de tratamento, foi observada uma melhora significativa na imagem corporal e perspectiva futura no grupo palbociclibe.</p> <p>Foi verificada uma deterioração significativa no prazer sexual em ambos grupos.</p> <p>Escala de sintomas específicos para o câncer de mama (QLQ-BR23):</p> <p><i>Queda de cabelo:</i> Palbociclibe: 14,8%. Fulvestranto: 5,8%.</p> <p><i>Adelgaçamento do cabelo:</i> Palbociclibe: 1,2% Fulvestranto: 0%</p> <p><i>Tristeza por conta da queda de cabelo:</i> Palbociclibe: 2,9 (IC 95%: -1,7 a 7,4). Fulvestranto: -6,0 (IC 95%: -12,3 a 0,3); p=0,0255.</p>	<p>As infecções foram principalmente de grau 1 e 2 em gravidade.</p> <p>Menos de 2% dos pacientes do grupo palbociclibe apresentaram neutropenia grau 3 e 4 e infecções de grau 3 e 4 simultaneamente.</p>
Limitações	<p>Fulvestranto pode não ser considerado um padrão de tratamento para mulheres pré-menopáusicas ou pós-menopáusicas. Entretanto, não há tratamento padrão reconhecido para esses pacientes, exceto algumas opções minimamente efetivas.</p>	ND.	ND.

SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; QV: qualidade de vida; EA: evento adverso; ND: não disponível; QLQ-C30: *Quality of Life Core Module*

Tabela 6. Resumo dos estudos de eficácia e segurança sobre a eficácia e segurança do IBRANCE® (palbociclibe) no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- incluídos nesta análise (continuação).

Autor, data	Turner et al., 2018 (12)	Rugo e colaboradores, 2019 (7)
País onde estudo foi realizado	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 2. (5)
Desenho	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 2. (5)
População	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 2. (5)
Intervenção e comparadores	Idem PALOMA 3. (8)	Idem PALOMA 2. (5)
Desfechos	SG e dados de segurança atualizados.	Atualização dos dados de eficácia (SLP), QV reportada pelos pacientes (FACT-B) e segurança.
Resultados	<p>Eficácia: SG: Palbociclibe: 34,9 meses (IC 95%: 28,8 a 40,0) Fulvestranto: 28,0 meses (IC 95%: 23,6 a 34,6)</p> <p>Taxa estimada da SG em três anos: Palbociclibe: 50% (IC 95%: 44 a 55) Fulvestranto: 41% (IC 95%: 33 a 48)</p> <p>Segurança: O perfil de segurança da combinação palbociclibe mais fulvestranto se manteve consistente ao observado na análise primária. A neutropenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 70% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e esse evento não foi observado em nenhum paciente do grupo placebo mais fulvestranto. A neutropenia febril se manteve incomum, ocorrendo em 1% dos pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto e em nenhum que recebeu placebo mais fulvestranto. EAs não hematológicas de grau 3 ou 4 também foram incomuns dentre ambos grupos de tratamento.</p>	<p>Eficácia: SLP: Palbociclibe: 27,6 meses Letrozol: 14,5 meses (HR: 0,563; p unilateral<0,0001)</p> <p>Tempo para início da quimioterapia: Palbociclibe: 40,4 meses Letrozol: 29,9 meses</p> <p>Segurança: Mesmo com 15 meses adicionais de acompanhamento, não foram observados novos achados de segurança para palbociclibe mais letrozol.</p> <p>Taxa de descontinuação permanente por conta de qualquer EA emergente do tratamento: Palbociclibe: 12,2% Letrozol: 5,9%</p> <p>Neutropenia: A neutropenia foi o EA de qualquer grau mais frequentemente</p>

		<p>reportado no tratamento de palbociclibe mais letrozol (81,8% versus 6,3% com placebo mais letrozol). Contudo, no grupo palbociclibe mais letrozol, raramente os eventos de neutropenia levaram à descontinuação permanente do tratamento (1,8%) e a neutropenia febril foi rara (2,0%).</p> <p>QV: A QV reportada pelos pacientes foi mantida com o tratamento de palbociclibe mais letrozol. A variação total dos escores, em relação ao <i>baseline</i>, não foi significativamente diferente ($p=0,629$) entre os grupos de tratamento.</p>
Limitações	ND.	ND.

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; QV: qualidade de vida; IC: intervalo de confiança; ND: não disponível.

1.3.3 Outras evidências

Nesta seção foram incluídos dois estudos que não respondem completamente à pergunta PICO; porém, seus resultados foram considerados relevantes para demonstrar as vantagens clínicas do palbociclibe em pacientes com câncer de mama HR+/HER2- avançado ou metastático.

Turner e colaboradores, 2016 (13)

Turner e colaboradores, 2016 (13), apresentaram uma extensão dos resultados de eficácia e segurança do estudo PALOMA 3 (8) no Simpósio San Antonio de Câncer de Mama, cuja metodologia foi descrita previamente em detalhes. As pacientes foram acompanhadas por nove meses seguintes, logo após a participação no estudo PALOMA 3 (8).

Até o momento da análise, a mediana do acompanhamento foi de 15,8 meses para o grupo palbociclibe mais fulvestranto e de 15,3 meses para o grupo placebo mais fulvestranto. A mediana da SLP foi de 11,2 meses para o braço palbociclibe *versus* 4,6 meses no braço placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,497 [IC 95%: 0,398 a 0,620]; $p < 0,0001$). A mediana do tempo para início da quimioterapia subsequente (desde a randomização até o início do tratamento com quimioterapia pós-estudo) foi mais longa com palbociclibe mais fulvestranto (252 dias) do que com placebo mais fulvestranto (132 dias).

Os autores concluíram que a eficácia do tratamento com palbociclibe mais fulvestranto se mantém na pós-progressão e que a progressão após o uso de palbociclibe não afeta o benefício terapêutico de tratamentos subsequentes.

Diéras e colaboradores, 2017 (14)

Diéras e colaboradores, (14) apresentaram um estudo na 42ª edição do congresso da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), em setembro de 2017, que teve como objetivo avaliar e descrever os padrões clínicos da neutropenia e outros EAs hematológicos em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado HR+/HER2-, que receberam palbociclibe mais letrozol como primeira linha de tratamento no estudo PALOMA 2. (5) O desenho do estudo PALOMA 2 (5) e a

metodologia utilizada, incluindo os critérios de elegibilidade das pacientes, foram descritos anteriormente neste documento.

Foram realizadas análises de segurança dos EAs hematológicos baseadas nos dados laboratoriais de todas as pacientes tratadas com uma ou mais doses do tratamento do estudo. Para avaliação da neutropenia, foram utilizados os resultados dos testes laboratoriais de neutrófilos (porcentagens ou contagem absoluta). Análises relacionadas às descontinuações e reduções de dose causadas pela neutropenia e outros EAs hematológicos também foram realizadas, baseadas em dados de EAs reportados nos formulários de relato de caso para todos os pacientes tratados com uma ou mais doses do tratamento do estudo. Infecções (qualquer grau ou graus 3 e 4) também foram analisadas e consideradas sobrepostas a neutropenia caso tivessem ocorrido no primeiro dia do evento de neutropenia ou durante o período em que o evento de neutropenia (qualquer grau ou graus 3 e 4) ocorreu. A relação entre as características do baseline e o tratamento emergente da neutropenia de graus 3 e 4 foi analisada para pacientes no braço palbociclíbe mais letrozol utilizando testes qui-quadrado. Também foram realizadas análises para avaliar a influência da redução de dose do palbociclíbe, independentemente da causa, na SLP das pacientes recebendo palbociclíbe mais letrozol.

No total, foram incluídas 666 pacientes no estudo PALOMA 2, (5) no período entre fevereiro de 2013 e julho de 2014 (n = 444, palbociclíbe mais letrozol; n=222, placebo mais letrozol). As características demográficas e do *baseline* das pacientes foram geralmente equilibradas em ambos os grupos de tratamento. A duração mediana do tratamento foi significativamente maior no grupo palbociclíbe mais letrozol *versus* placebo mais letrozol (603,0 [intervalo, 1,0–1.037,0] *versus* 413,0 [10,0–1071,0] dias, respectivamente).

A frequência de neutropenia de qualquer grau foi maior no grupo palbociclíbe mais letrozol *versus* placebo mais letrozol (95,3% *versus* 18,9%), com achados similares para neutropenia de grau 3/4 (67,1% *versus* 1,4%, respectivamente).

O tempo mediano desde a primeira dose até a menor contagem de neutrófilos foi de 85,0 dias (intervalo, 13–930) para o grupo palbociclíbe mais letrozol, e de 128,0 (13–958) dias para o grupo placebo mais letrozol (dados não mostrados).

Similar à neutropenia, anemia de qualquer grau e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente no grupo palbociclíbe mais letrozol. Entretanto, a

incidência global desses EAs foi menor do que a incidência da neutropenia e sua gravidade foi geralmente leve (principalmente grau 1/2).

A descontinuação permanente do tratamento do estudo devido à ocorrência de neutropenia por todas as causas (1,1%) ou devido à diminuição da contagem de neutrófilos (0,5%) ocorreu somente no grupo palbociclibe mais letrozol (Tabela 7). A redução de dose devido à ocorrência de neutropenia por todas as causas (24,3% *versus* 0,5%) ou devido à diminuição da contagem de neutrófilos (5,2% *versus* 0%) ocorreu mais frequentemente no grupo palbociclibe mais letrozol *versus* grupo placebo mais letrozol (Tabela 7). Entre as pacientes do grupo palbociclibe mais letrozol que tiveram redução de dose devido aos EAs por todas as causas, 67,5% e 14,4% tiveram redução de dose associada com neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos, respectivamente. A redução de dose devido aos EAs hematológicos, excluindo neutropenia, ocorreu em uma porção substancialmente menor de pacientes (Tabela 7).

Tabela 7. Descontinuação do tratamento e redução devido a ocorrência de EAs hematológicos. Adaptado de Diéras *et al.*, 2017. (14)

	Palbociclibe + Letrozol (N=444)	Placebo + Letrozol (N=222)
Características		
Descontinuação permanente, n (%)		
Neutropenia	5 (1,1)	0
Diminuição na contagem de neutrófilos	2 (0,5)	0
Descontinuação temporária, n (%)		
Neutropenia	243 (54,7)	2 (0,9)
Diminuição na contagem de neutrófilos	59 (13,3)	1 (0,5)
Leucopenia	28 (6,3)	0
Diminuição na contagem de células brancas	17 (3,8)	0
Anemia	9 (2,0)	0
Neutropenia febril	7 (1,6)	0
Trombocitopenia	5 (1,1)	1 (0,5)
Diminuição na contagem de plaquetas	2 (0,5)	0
Redução de dose, n (%)		
Neutropenia	108 (24,3)	1 (0,5)
Diminuição na contagem de neutrófilos	23 (5,2)	0
Neutropenia febril	6 (1,4)	0
Leucopenia	5 (1,1)	0
Diminuição na contagem de células brancas	4 (0,9)	0
Anemia	2 (0,5)	0
Trombocitopenia	1 (0,2)	0
Diminuição na contagem de plaquetas	1 (0,2)	0

Com relação às características do *baseline* que influenciam no risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3 e 4, a análise univariada identificou que características como raça branca, etnia asiática e contagem absoluta de neutrófilos no *baseline* de $<3,68 \times 10^3/\text{mm}^3$, são fatores de riscos potenciais para o desenvolvimento de neutropenia grau 3/4, no grupo palbociclibe mais letrozol (Tabela 8).

Infecções (qualquer grau) sobrepostas a neutropenia ocorreram em 219 (51,8%) pacientes com neutropenia (todos os graus) no grupo palbociclibe mais letrozol, sendo que a maior parte das infecções sobrepostas (96,5%) foi de grau 1/2. Infecções sobrepostas de grau 3/4 ocorreram somente em 15 (3,5%) pacientes com neutropenia (todos os graus), e, entre esses 15 pacientes, as infecções de grau 3/4 foram relacionadas a infecções urinárias (grau 3 – $n=4$), celulite ($n=3$), gripe ($n=2$), apendicite, celulite mamária, bronquite, gastroenterite viral, pneumonia, sinusite e urosepse grau 4 (cada um com $n=1$).

Tabela 8. Risco de desenvolvimento de neutropenia grau 3/4 relacionado às características clínicas das pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol. Adaptado de Diéras *et al.*, 2017. (14)

	Palbociclibe + letrozol Com neutropenia grau 3/4	Palbociclibe + letrozol Sem neutropenia grau 3/4	Odds Ratio	Valor de p
Características clínicas	(n=298)	(n=146)		
Raça, n (%)				
Branca	214 (71,8)	130 (89,0)		
Não branca	84 (28,2)	16 (11,0)	0,314	<0,0001
Etnia, n (%)				
Asiática	58 (19,5)	7 (4,8)		
Não asiática	240 (80,5)	139 (95,2)	4,799	0,0002
Contagem absoluta de neutrófilos no baseline, n (%)				
≥ valor mediano	112 (37,6)	111 (76,0)		
≤ valor mediano	186 (62,4)	35 (24,0)	0,19	<0,0001

Neutropenia incluiu os testes laboratoriais de neutrófilos (contagem absoluta ou porcentagem). Mediana de contagem absoluta de neutrófilos = $3.68 \times 10^3/\text{mm}^3$

Entre os 298 pacientes recebendo palbociclibe mais letrozol com neutropenia grau 3/4, 93 (31,2%) pacientes tiveram infecções sobrepostas (todos os graus), e seis (2%) pacientes tiveram infecções sobrepostas de grau 3/4. Infecções (todos os graus) que ocorreram com uma incidência de $\geq 5\%$ nos pacientes com neutropenia grau 3/4 incluíram infecção do sistema respiratório superior (19,4%), Nasofaringite (18,3%), infecção do trato urinário (11,8%), herpes oral (10,8%), sinusite (9,7%), herpes zoster (6,5%) e rinite (5,4%). Todas as infecções sobrepostas foram grau < 3. Neutropenia febril foi reportada em 1,8% dos pacientes no grupo palbociclibe mais letrozol e não resultou em descontinuação permanente do tratamento.

A análise do impacto da redução de dose na SLP, considerando três diferentes pontos de referência no tempo do estudo (3, 6 e 9 meses), demonstrou que a SLP foi similar entre os pacientes que experimentaram a redução de dose *versus* aqueles que não experimentaram redução de dose, no grupo palbociclibe mais letrozol.

De acordo com o estudo, foi possível concluir que os perfis de neutropenia após o uso de palbociclibe mais letrozol foram geralmente consistentes com os observados no estudo Paloma 1. (2) Mesmo que a incidência de neutropenia tenha sido maior no grupo palbociclibe mais letrozol, ela foi manejável com a modificação de dose e raramente permitiu uma descontinuação permanente do tratamento. A taxa de neutropenia febril foi baixa (1,8%) e não resultou em descontinuação permanente do tratamento. Anemia e trombocitopenia também ocorreram mais frequentemente no grupo palbociclibe mais letrozol, porém, com uma incidência menor do que a neutropenia, e foram na sua maioria de grau 1/2. Embora aproximadamente dois terços das reduções de dose de palbociclibe tenham sido atribuídos à neutropenia, essas reduções parecem não comprometer a eficácia do medicamento, medida pela SLP.

Stearns e colaboradores, 2018 (15)

Stearns *et al.*, 2018 (15) conduziram uma análise a partir do programa de acesso expandido para palbociclibe em combinação ao letrozol, para o tratamento de primeira linha do câncer de mama HR+/HER-. Além do objetivo primário de permitir acesso ao medicamento antes da comercialização, o objetivo secundário do programa foi de fornecer dados adicionais de segurança e QV do tratamento com palbociclibe mais letrozol.

Os critérios de elegibilidade incluíram mulheres de 18 anos ou mais, na pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama metastático HR+/HER2-. O tratamento com palbociclibe mais letrozol continuou até progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou disponibilidade comercial do palbociclibe.

Entre setembro de 2014 a maio de 2016, um total de 334 pacientes foi incluído no referido programa. A mediana da duração de tratamento com palbociclibe ao longo do estudo foi de 77 dias (variação de 2 a 245 dias). Pelo menos uma redução de dose ocorreu em 24,3% das pacientes e 3,6% delas descontinuaram

permanentemente o tratamento com palbociclibe por conta de EAs relacionados ao tratamento. Os EAs mais comuns (>20%) de qualquer grau incluíram neutropenia (66,5%), fadiga (38%), infecção (25,4%) e náusea (22,5%). EAs de graus 3/4 incluiu neutropenia (54,5%), leucopenia (8,1%), fadiga (4,2%), anemia (3,9%), trombocitopenia (3,6%), infecção (3,3%) e neutropenia febril (2,1%).

Adicionalmente, o estado de saúde relativo à QVRS foi avaliada por meio dos desfechos reportados pelos pacientes, utilizando o questionário EQ-5D. A porcentagem de pacientes que completaram pelo menos uma questão do EQ-5D no *baseline* e no ciclo 6 variou de 95% a 100%. A porcentagem de pacientes com “problema extremo” foi baixa no *baseline* para mobilidade, cuidado pessoal, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. A maioria dos pacientes reportou “sem problema” no *baseline* para mobilidade, cuidado pessoal e atividades usuais; no entanto, 50% reportaram “algum problema” em relação à dor/desconforto e ansiedade/depressão. O estado geral de saúde, avaliado pelos escores do índice EQ-5D e a EVA foi mantido durante o tratamento, com diferenças mínimas em relação ao *baseline*.

Os autores concluíram que, em mundo real, o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2- com palbociclibe associado com letrozol foi bem tolerado, sendo que o perfil de segurança foi consistente ao previamente reportado nos ensaios clínicos publicados anteriormente.

Taylor-Stokes e colaboradores, 2018 (16)

IRIS foi um estudo retrospectivo, conduzido por Taylor-Stokes *et al.*, 2018 (16), cujo objetivo foi avaliar o uso de palbociclibe em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, em um ambiente de mundo real.

As pacientes elegíveis deveriam ter 18 anos ou mais, com diagnóstico confirmado de câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. Todas as pacientes receberam tratamento com palbociclibe, combinado a um inibidor de aromatase, como terapia endócrina inicial, ou com fulvestranto, naquelas que apresentaram progressão da doença após receberem terapia endócrina. Os desfechos incluíram TRO, taxa de benefício clínico (TBF), SLP e taxa de sobrevida em 6, 12, 18 e 24 meses.

Foram extraídos dados de 652 pacientes, sendo 55,2% tratadas em primeira linha com palbociclibe mais inibidor de aromatase e 44,8% com palbociclibe

mais fulvestranto. Os inibidores de aromatase mais comumente prescritos foram letrozol (79,4%), anastrozol (15,3%) e examestano (5,3%).

No momento da extração dos dados, dentre o grupo que recebeu palbociclibe mais inibidor de aromatase, 78,9% ainda estavam recebendo o tratamento e, no grupo palbociclibe mais fulvestranto, 80,1%. Dentre as pacientes que receberam combinação palbociclibe mais inibidor de aromatase, 19,7% realizaram ajuste de dose, sendo a maioria com um único ajuste (84,5%). O tratamento foi descontinuado em 76 pacientes (21,1%), mais frequentemente devido a progressão da doença (73,7%). Para o grupo que recebeu palbociclibe mais fulvestranto, foram observados ajustes de dose em 14,4% das pacientes, sendo 80,9%, um único ajuste. A descontinuação do tratamento foi observada em 19,9% das pacientes, majoritariamente por conta de progressão da doença (48,3%).

Para o grupo palbociclibe mais inibidor de aromatase, após uma média de acompanhamento de 9,9 meses (desvio padrão [DP]: 5,2), 15,6% das pacientes apresentaram progressão da doença. A taxa de SLP em 12 meses foi de 84,1%, sendo 64,3% permaneceram livres de progressão por 24 meses. No momento da extração dos dados, 5,9% das pacientes havia falecido e as taxas de sobrevida em 12 e 24 meses foram de, respectivamente, 95,1% e 90,1%. Respostas objetivas foram obtidas por 79,5% das pacientes, incluindo 11,0% que apresentou resposta completa e 68,5%, resposta parcial. A taxa de benefício clínico, excluindo pacientes que apresentaram doença estável por menos de 24 semanas, foi de 93,8%.

Para as pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto, a taxa de SLP em 12 meses foi de 79,8%. No momento da extração dos dados, 5,1% das pacientes foram a óbito, sendo observada uma taxa de sobrevida em 12 meses de 87,9%. Dentre as pacientes avaliáveis, 74,0% apresentaram respostas objetivas, sendo 8,5% respostas completas e 65,5%, respostas parciais. A taxa de benefício clínico, excluindo as pacientes com doença estável, foi de 93,2%.

Em conclusão, o estudo IRIS demonstra que, em um ambiente de mundo real, o tratamento de palbociclibe em combinação a um inibidor de aromatase ou ao fulvestranto apresenta uma efetividade favorável em relação ao tratamento com hormonioterapia isolada.

1.4 Considerações sobre as evidências científicas

Como informado anteriormente, o câncer de mama metastático permanece uma doença incurável. Os objetivos mais importantes dos oncologistas em relação aos cuidados com os pacientes são retardar a progressão da doença, melhorar ou manter a qualidade de vida e gerenciar os sintomas de maneira eficaz. .

Em combinação com a hormonioterapia, IBRANCE® (palbociclibe) demonstrou melhora significativa na SLP, mantendo a qualidade de vida dos pacientes, sendo que sua eficácia e segurança foram complementados e corroborados por dados de mundo real. Em comparação com a hormonioterapia isolada, a associação de IBRANCE® com hormonioterapia retardou o tempo para início da quimioterapia, tanto em primeira quanto em segunda linha, postergando a deterioração da qualidade de vida e utilização de recursos de saúde.

Diante deste cenário, IBRANCE® (palbociclibe) é uma inovação no tratamento de primeira e segunda linhas do câncer de mama metastático, HR positivo, HER2 negativo, sendo o primeiro representante da classe dos inibidores de CDK4 e 6 aprovado no Brasil. É um medicamento já utilizado em mulheres em mais de 90 países e já está incluído nos principais *guidelines* internacionais, como os guias da NCCN, ASCO e ESMO. (17-19) Esse avanço no tratamento do câncer de mama HR+/HER2- foi possível somente pela qualidade das evidências disponíveis.

Assim, para a elaboração deste PTC, realizou-se uma ampla revisão da literatura, empregando-se métodos robustos de análise da qualidade dos estudos encontrados, considerando as recomendações metodológicas do Ministério da Saúde. (1) Foram selecionados 10 estudos clínicos que preencheram os critérios de elegibilidade para responder a pergunta PICO e que avaliaram o uso do palbociclibe em primeira linha (2-6) e segunda linhas de tratamento (8-12) do câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-. Em síntese, essas evidências demonstram:

- a) O benefício na primeira linha de tratamento do câncer de mama metastático HR+/ HER2- foi demonstrado por meio do estudo clínico Fase III denominado PALOMA 2. (5) Nesse estudo, a SLP mediana para mulheres tratadas com Ibrance® associado ao letrozol foi de 24,8 meses (IC 95%, 22,1 - não estimável) em comparação com 14,5 meses (IC 95%, 12,9-17,1) para mulheres tratadas com letrozol mais placebo (HR = 0,58 [IC 95%, 0,46-0,72], p <0,001), o que resultou em redução de 42% no risco de progressão da doença. Dados atualizados do

estudo demonstraram que a mediana da SLP de palbociclibe mais letrozol é maior ainda do que os observados inicialmente, chegando a 27,6 meses, em comparação com os mesmos 14,5 meses para mulheres tratadas com letrozol mais placebo (HR: 0,563; p unilateral<0,0001). A SLP mediana com a utilização de IBRANCE® (palbociclibe) em associação ao letrozol ultrapassou o período de dois anos, tornando-se o primeiro tratamento a atingir tal desfecho para essa população de mulheres em um estudo Fase III.

- b) IBRANCE® (palbociclibe) foi avaliado na segunda-linha de tratamento por meio do ensaio clínico PALOMA 3 (8), no qual 521 mulheres com câncer de mama metastático HR+/HER2-, antes ou pós a menopausa e uso prévio de hormonioterapia na doença inicial ou metastática, foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo utilizou IBRANCE® (palbociclibe) associado ao fulvestranto, enquanto o segundo grupo utilizou fulvestranto associado ao placebo. A combinação de IBRANCE® (palbociclibe) e fulvestranto dobrou o tempo para a progressão da doença, atingindo uma mediana de 9,5 meses para os pacientes que utilizaram IBRANCE® (palbociclibe) associado ao fulvestranto (95% CI 9,2–11,0) e de 4,6 meses para os pacientes que utilizaram fulvestranto associado ao placebo (HR 0,46; IC 95% 0,36–0,59, p<0,0001). Dados atualizados do estudo PALMOA 3 (8) demonstraram que a mediana da SLP para os pacientes que receberam palbociclibe mais fulvestranto foi ainda maior, de 11,2 meses, comparado aos mesmos 4,6 meses para o braço placebo mais fulvestrando (*hazard ratio* [HR]: 0,497 [IC 95%: 0,398 a 0,620]; p<0,0001). (13)
- c) De acordo com a literatura, IBRANCE® (palbociclibe) apresenta um perfil de segurança tolerável e manejável. O principal evento adverso do medicamento é a neutropenia; porém, a mesma não provoca desfechos clínicos sérios, sendo reversível e sem complicações, supondo-se que a sua presença denota do reflexo de um efeito citostático, e não citotóxico, do fármaco em células progenitoras da medula óssea. (4, 9, 11)
- d) As subanálises dos estudos PALOMA 1 (3, 4), PALOMA 2 (6) e PALOMA 3 (9-12) confirmaram o benefício clínico do IBRANCE® (palbociclibe), tanto em primeira quanto em segunda linha de tratamento, associando com o aumento de eficácia sem afetar

negativamente a gravidade ou interferência da dor com as atividades diárias (3), a um perfil adequado de segurança (4, 9, 11) e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. (9, 11)

- e) Destaca-se ainda que, a população dos estudos PALOMA 1 (3, 4), PALOMA 2 (6) e PALOMA 3 (9-12) incluíram pacientes com metástase óssea exclusiva e metástase visceral, demonstrando que palbociclibe é eficaz em diferentes categorias de pacientes.

Além dessas evidências principais, dados de vida real têm reforçado os excelentes resultados encontrados nos ensaios clínicos, tanto em termos de eficácia, segurança e na qualidade de vida dos pacientes, conforme descritos anteriormente. (14, 15, 16)

Assim, considerando o conjunto de evidências apresentadas neste documento sobre a eficácia, segurança e qualidade de vida do palbociclibe, tanto em primeira como em segunda linha de tratamento, conclui-se que a incorporação de IBRANCE® (palbociclibe) no Rol de procedimentos da ANS, proporcionará ganhos terapêuticos significativos às pacientes diagnosticadas com câncer de mama avançado ou metastático HR+/HER2-, por meio do aumento da SLP, prolongamento do tempo para início da quimioterapia e manutenção ou melhora na qualidade de vida.

2 ANEXOS

ANEXO 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Os estudos avaliados na íntegra e que foram excluídos, assim como os motivos para a exclusão estão apresentados na Tabela abaixo.

Tabela 9. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
DeMichele <i>et al.</i>	2015	(20)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
Vuppalanchi <i>et al.</i>	2016	(21)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
Turner <i>et al.</i>	2016	(13)	Pôster publicado em congresso. Não possui artigo publicado.
Diéras <i>et al.</i>	2017	(14)	Pôster publicado em congresso. Não possui artigo publicado.
Ma <i>et al.</i>	2017	(22)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
Iwata <i>et al.</i>	2017	(23)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA 3 (8)
Polk <i>et al.</i>	2017	(24)	Revisão sistemática de estudos clínicos já incluídos e descritos na íntegra neste documento.
Loibl <i>et al.</i>	2017	(25)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA 3 (8)
Chirila <i>et al.</i>	2017	(26)	Revisão sistemática de estudos clínicos já incluídos e descritos na íntegra neste documento.
Wilson <i>et al.</i>	2017	(27)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO.
Kassem <i>et al.</i>	2018	(28)	Revisão sistemática de estudos clínicos já incluídos e descritos na íntegra neste documento.
Shohdy <i>et al.</i>	2018	(29)	Revisão sistemática de estudos clínicos já incluídos e descritos na íntegra neste documento.
Masuda <i>et al.</i>	2018	(30)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
Diéras <i>et al.</i>	2018	(31)	Pool de estudos já incluídos nas evidências principais.
Watson <i>et al.</i>	2018	(32)	Desenho e desfecho não estão de acordo com a pergunta PICO.
Mukai <i>et al.</i>	2018	(33)	Análise de subgrupo dos resultados para os mesmos desfechos do estudo PALOMA-2 (5)
Lynce <i>et al.</i>	2018	(34)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
Stearns <i>et al.</i>	2018	(15)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.
Taylor-Stokes <i>et al.</i>	2018	(16)	Desenho não está de acordo com a pergunta PICO.

ANEXO 2. BASES DE DADOS

Tabela 10. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
Medline (via PubMed)	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

ANEXO 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Tabela 11. Termos utilizados nas estratégias de busca em cada uma das bases de dados pesquisadas.

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Linha do comparador
BIBLIOTECA COCHRANE	"Breast Neoplasms"	"palbociclib"	Primeira linha de tratamento: "letrozol" OR "femara" Segunda linha de tratamento: "fulvestrant" OR "faslodex"
PUBMED	"Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Tumors, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human"	"palbociclib" [Supplementary Concept] OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991"	Primeira linha de tratamento: "Letrozole"[Mesh] OR "4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)" OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR "Femara" OR "Fémara" Segunda linha de tratamento: "fulvestrant" [Supplementary Concept] OR "7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol" OR "ICI 182780" OR "ICI 182,780" OR "ICI-182780" OR "ZM 182780" OR "ZM-182780" OR "Faslodex"
LILACS	"Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama"	"palbociclib" OR "ibrance"	Primeira linha de tratamento: "letrozol" OR "letrozole" OR "femara"

			Segunda linha de tratamento: "fulvestrant" OR "fulvestranto" OR "Faslodex"
CRD	"Breast Neoplasms"	"palbociclib" OR "ibrance"	-

RS: revisão sistemática; EC: estudo clínico; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 12. Estratégias de busca empregadas nas respectivas bases de dados para a seleção dos estudos relativos à pergunta PICO.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES

Primeira linha de tratamento (comparação com letrozol):

(((((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Tumors, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human")))) AND (((("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")))) AND ((("Letrozole"[Mesh] OR "4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methylene)-bis(benzonitrile)" OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR "Femara" OR "Fémara"))))

Resultados: 97 títulos.

Segunda linha de tratamento (comparação com fulvestranto):

(((((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Tumors, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human")))) AND (((("palbociclib" [Supplementary Concept] OR "6-acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(5-piperazin-1-ylpyridin-2-ylamino)-8H-pyrido(2,3-d)pyrimidin-7-one" OR "Ibrance" OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")))) AND ((("fulvestrant" [Supplementary Concept] OR "7-(9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl)estra-1,3,5(10)-triene-3,17-diol" OR "ICI 182780" OR "ICI 182,780" OR "ICI-182780" OR "ZM 182780" OR "ZM-

182780" OR "Faslodex"))

Resultados: 105 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

Primeira linha de tratamento (comparação com letrozol):

(tw:("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")) AND (tw:("palbociclib" OR "ibrance")) AND (tw:("letrozol" OR "letrozole" OR "femara"))

Resultados: 32 títulos.

Segunda linha de tratamento (comparação com fulvestranto):

(tw:("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")) AND (tw:("palbociclib" OR "ibrance")) AND (tw:("fulvestrant" OR "fulvestranto" OR "Faslodex"))

Resultados: 42 títulos.

CRD

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES**

"Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibrance"

Resultados: 7 títulos.

COCHRANE

▪ **ESTRATÉGIA - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

Primeira linha de tratamento (comparação com letrozol):

"Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibrance" AND "letrozol" OR "femara"

Resultado: 0 títulos

Segunda linha de tratamento (comparação com fulvestranto):

"Breast Neoplasms" AND "palbociclib" OR "ibrance" AND "fulvestrant" OR "faslodex"

Resultado: 0 títulos

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

3 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília. 2011. p. 80.
2. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35.
3. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(5):959–65.
4. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):67.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. . *N Engl J Med*. 2016;375(1925-1936).
6. Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):888-94.
7. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptorpositive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019:1-11.
8. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
9. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind. *Lancet Oncol Elsevier Ltd*. 2016;17(4):425–39.
10. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1047–54.
11. Verma S, Huang Bartlett C, Schnell P, Demichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety

Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21:1–11.

12. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36.
13. Turner NC, André F, Cristofanilli M, Verma S, Iwata H, Loi S, et al. Treatment postprogression in women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer who received palbociclib plus fulvestrant in PALOMA-3. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2016.
14. Diéras V, Harbeck N, Joy AA, Gelmon K, Ettl J, Verma S, et al. PALOMA-2: Neutropenia Patterns in Patients With Estrogen Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative First-Line Advanced Breast Cancer Receiving Palbociclib Plus letrozole. *42nd Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO)*. 2017:8-12.
15. Stearns V, Brufsky AM, Verma S, Cotter MJ, Lu DR, Dequen F, et al. Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):e1239-e45.
16. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HRp/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in realworld settings in the US: Results from the IRIS study. *The Breast*. 2018;43:22-7.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer*. Version 1. 2017.
18. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(25):3060-104.
19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 5):v8–30.
20. DeMichele A, Clark AS, Tan KS, Heitjan DF, Gramlich K, Gallagher M, et al. CDK 4/6 Inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: Phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):995–1001.
21. Vuppalanchi R, Saxena R, Storniolo AMV, Chalasani N. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology*. 2016;65(5):1762-4.
22. Ma CX, Gao F, Luo J, Northfelt DW, Goetz MP, Forero A, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive breast cancer. *Clin cancer Res*. 2017;23(15):4055-65.

23. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Nakamura R, et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy—Safety and Efficacy in Asian Patients. *Journal of Global Oncology*. 2017;3(4):289-303.
24. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open*. 2017;1(6):e000093.
25. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *The Oncologist*. 2017;22:1028–38.
26. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1457-66.
27. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(1):167-77.
28. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2018;25(1):17-27.
29. Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2018;8(11):337–47.
30. Masuda N, Nishimura R, Takahashi M, Inoue K, Ohno S, Iwata H, et al. Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: A Japanese phase II study. *Cancer Sci*. 2018;109(3):803-13.
31. Diéras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, et al. Long-term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;111(4):1-11.
32. Watson GA, Deac O, Aslam R, O'Dwyer R, Tierney A, Sukor S, et al. Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count Monitoring in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;19(1):e186-e94.
33. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast

cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *International Journal of Clinical Oncology*. 2018;1-14.

34. Lynce F, Saleh M, Shajahan-Haq A, Gallagher C, Dilawari A, Hahn O, et al. PALINA: A phase II safety study of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant in African American women with hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer. *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;10:190-2.