

Dossiê ANS – Verzenios® (abemaciclib) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Dr. Renan Orsati Clara

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

Dr. Renan Orsati Clara

Revisão Sistemática – Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do Abemaciclibe associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo
2019

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÇÖES	5
LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
1 CONTEXTO.....	9
1.1 Objetivo do parecer	9
2 DESCRIÇÇÖ DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÇÖ DA TECNOLOGIA	10
2.1 VisÇÖ geral da doenÇa	10
2.2 Epidemiologia	10
2.2.1 CÇncer de mama no mundo	10
2.2.2 CÇncer de mama no Brasil	11
2.3 Perfil molecular.....	12
2.4 DiagnÇstico.....	14
Estadiamento.....	15
2.5 PrognÇstico.....	17
2.6 Qualidade de vida.....	17
2.7 Impacto econÇmico.....	18
2.8 Tratamento	18
2.8.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais	19
2.8.2 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais	22
2.9 Necessidades mÇdicas nÇo atendidas.....	26
3 DESCRIÇÇÖ DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
3.1 Posologia e modo de administraÇÇÖ	28
3.2 Mecanismo de aÇÇÖ.....	29
4 EVIDÇNCIAS CIENTÍFICAS	30
4.1 QuestÇÖ do estudo	30
4.1.1 IntervenÇÇÖ.....	30
4.1.2 PopulaÇÇÖ	31
4.1.3 ComparaÇÇÖ.....	31
4.2 EstratÇgia de busca	31
4.2.1 Fontes de dados.....	31
4.2.2 VocabulÇrio controlado	31
4.3 CritÇrios de seleÇÇÖ e exclusÇÖ dos artigos.....	41
4.4 CritÇrios de qualidade.....	42
4.4.1 AvaliaÇÇÖ crÍtica	42

4.4.2	Qualidade da evidência	42
4.5	Resultados da busca realizada	45
4.5.1	Seleção dos artigos	45
4.5.2	Descrição dos estudos selecionados	46
4.5.3	Análise da qualidade da evidência.....	53
4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído. 53	
4.6	Outras evidências científicas	56
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
6	REFERÊNCIAS	64
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	71
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	72
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	73
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

ALT	Alanina aminotransferase
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CDK	Quinase dependente de ciclina
CDKi	Inibidor de quinase dependente de ciclina
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALY	Ano de vida ajustado pela incapacidade
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Erro padrão
ESO- ESMO	<i>European School of Oncology e European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GL	Grau de liberdade
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
IA	Inibidor de aromatase
IC	Intervalo de confiança
ILT	Intervalo livre de tratamento

INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	Intenção de tratar
IV	Intervalo variável
LBIHTA	<i>Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment.</i>
LHRH	Hormônio liberador do hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MOC	Manual de Oncologia Clínica
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RE	Receptor de estrogênio
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
RR	Razão de risco
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TE	Terapia endócrina
TRH	Terapia de reposição hormonal
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Subtipos do câncer de mama de acordo com o perfil molecular. Komen, 2018. (11)	13
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2018. (16).....	15
Tabela 3. Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o <i>status</i> menopausal das pacientes. Ministério da Saúde, 2018. (16)	19
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	32
Tabela 6. Estratégias de busca.....	37
Tabela 7. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	45
Tabela 8. Melhor resposta observada entre pacientes tratadas com abemaciclibe ou placebo associados a inibidor de aromatase não-esteroidal. Adaptado de Goetz, 2017. (51)	48
Tabela 9. Eventos adversos emergentes ao tratamento. Goetz, 2017. (51).....	50
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.	53
Tabela 11. Estudo incluído para análise.	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estimativa dos tipos de câncer mais incidentes entre mulheres no mundo para o ano de 2018. WHO, 2018. (6)	11
Figura 2: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência do câncer de mama por 100 mil mulheres estimadas para 2018 em cada Unidade da Federação. INCA, 2017. (5)	12
Figura 3. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo. MOC, 2018. (29)	22
Figura 4. Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo. NCCN, 2018. (30)	23
Figura 5. Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo. Rugo, 2016. (33)	26
Figura 6. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (50)	44
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos.	45
Figura 8. Sobrevida livre de progressão na população ITT avaliada pelo investigador. Goetz, 2017. (51)	48
Figura 9. <i>Hazard ratio</i> para sobrevida livre de progressão observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. (52)	57
Figura 10. <i>Odds ratio</i> para taxa de resposta objetiva observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. (52)	57
Figura 11. <i>Forest plot</i> para sobrevida livre de progressão. Ramos-Esquiavel, 2018. (59)	59
Figura 12. <i>Forest plot</i> para resposta objetiva. Ramos-Esquiavel, 2018. (59)	59
Figura 13. <i>Forest plot</i> para benefício clínico. Ramos-Esquiavel, 2018. (59)	59

1 CONTEXTO

1.1 Objetivo do parecer

Abemaciclibe (Verzenios®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo:

Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial.

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança de Verzenios® (abemaciclibe) no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial..

2 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

Em termos globais, o câncer de mama representa o câncer mais comum entre as mulheres, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. (1) A incidência do câncer de mama tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Diversas características estão relacionadas a etiologia da doença, como por exemplo, fatores genéticos e estilo de vida. (2)

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a expressão de receptores hormonais (RHs) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Com relação à expressão positiva de RH, 55% dos carcinomas de mama apresentam *status* de receptores de progesterona (RP) positivos, e 75% são receptores de estrogênio (RE) positivos. Esta classificação é de grande importância para a determinação do prognóstico e na escolha do tratamento mais eficaz. (3) Além disso, grande parte das pacientes, incluindo as com doença metastática, apresentam *status* HER2-negativo. O *status* positivo de RH e negativo de HER2 estão tipicamente associados a um melhor prognóstico. (4)

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Câncer de mama no mundo

Mundialmente, o câncer de mama é considerado o tumor maligno mais comum entre as mulheres, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma. (5) Dados do GLOBOCAN indicam que, entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais incidente na maioria dos países (Figura 1), sendo estimados 2,09 milhões de novos casos em 2018. A mortalidade do câncer de mama também é a maior entre as mulheres. Em 2018, a GLOBOCAN estimou cerca de 626 mil óbitos decorrentes da doença. (6)

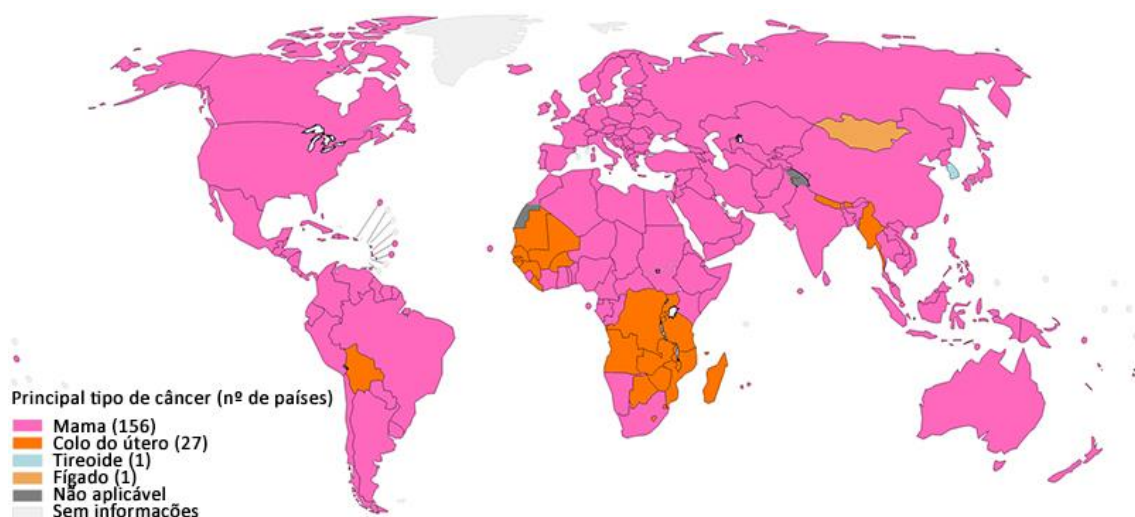


Figura 1: Estimativa dos tipos de câncer mais incidentes entre mulheres no mundo para o ano de 2018. WHO, 2018. (6)

WHO: *World Health Organization*.

2.2.2 Câncer de mama no Brasil

Dados do INCA estimaram 59.700 novos casos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil, com um risco estimado de 56,33 casos por 100 mil mulheres para o mesmo período. (5)

Entre as diferentes regiões do Brasil, observa-se uma grande variação na magnitude e nos tipos de câncer mais frequentes, ainda que o câncer de mama seja o mais frequente entre as mulheres da maioria das regiões. Esta neoplasia é a mais frequente entre mulheres nas regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil), desconsiderando os tumores de pele não melanoma, e o segundo tumor mais incidente na região Norte (19,21/100 mil) (Figura 2). (5)

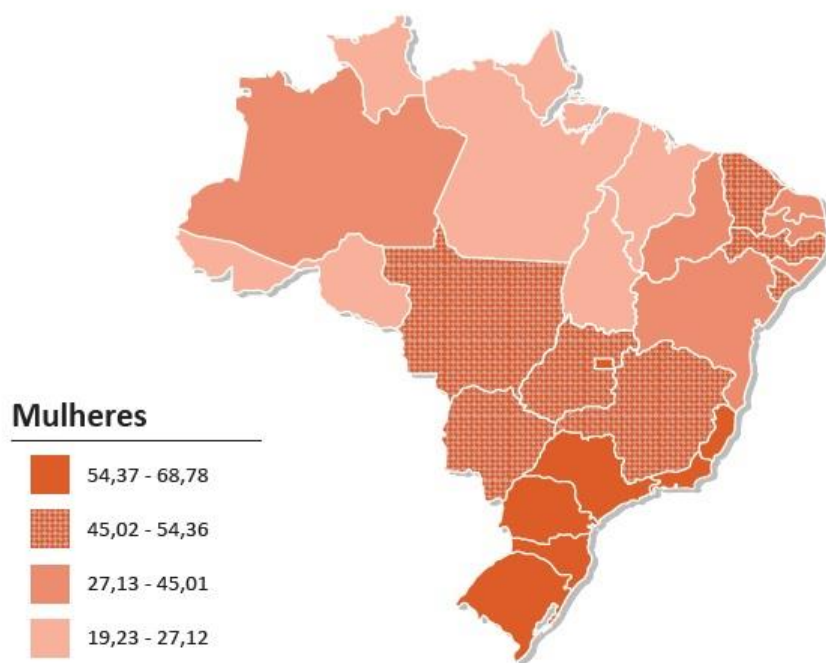


Figura 2: Representação espacial das taxas ajustadas de incidência do câncer de mama por 100 mil mulheres estimadas para 2018 em cada Unidade da Federação. INCA, 2017. (5)

INCA: Instituto Nacional do Câncer.

Com relação à mortalidade, no cenário brasileiro, segundo o atlas de mortalidade do INCA, foram registrados 15.403 óbitos por câncer de mama em 2015 no país, com uma taxa de mortalidade de 14,66, por 100.000 mulheres levando em consideração a população de 2010. (7) Entre 1979 a 2006, o número de mulheres que foram a óbito pelo câncer de mama no Brasil aumentou de 8,61 para 12,64 por 100.000 mulheres. (8)

2.3 Perfil molecular

Composto por diversos subtipos biológicos, o câncer de mama apresenta um espectro de características moleculares, patológicas e clínicas variadas, que implicam em diferentes prognósticos e tratamentos. (9,10) A expressão de biomarcadores de interesse vem sendo muito utilizada como classificação dos subtipos da doença, especialmente em relação à expressão de RHs (RE e RP) e HER2, bem como alguns marcadores de expressão celular (como Ki-67). (9)

Considerando a expressão de biomarcadores, o câncer de mama pode ser classificado em quatro subtipos moleculares: luminal A ou B, triplo negativo ou tipo HER2 (Tabela 1). (11)

Tabela 1. Subtipos do câncer de mama de acordo com o perfil molecular.

Komen, 2018. (11)

Subtipo	Prevalência aproximada	Características imuno-histoquímicas
Luminal A	30-70%	RE e/ou RP-positivo Baixo Ki-67 HER2-negativo
Luminal B	10-20%	RE e/ou RP-positivo HER2-positivo HER2-negativo com alto Ki-67
Triplo negativo (predominantemente basal)	15-20%	RE-negativo RP-negativo HER2-negativo
Tipo HER2	5-15%	RE-negativo RP-negativo HER2-positivo

RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

No Brasil, um estudo retrospectivo brasileiro avaliou a distribuição dos subtipos moleculares nas cinco regiões do país, em um total de 5.687 casos. Embora tenham sido observadas algumas diferenças entre as regiões, o *status* HER2 negativo foi observado na maioria dos casos no Sudeste (80,1%), Sul (80,1%), Nordeste (77,0%), Centro-Oeste (76,6%) e Norte (74,6%). O mesmo foi observado para o *status* RH

positivo, compreendendo a maioria dos casos no Sudeste (82,8%), Sul (82,5%), Nordeste (80,0%), Centro-Oeste (75,9%) e Norte (78,0%). (12) Os dados vão de encontro a estimativas de pesquisas globais e europeias, que também estimam que a maioria das pacientes com câncer de mama sejam classificadas com *status* RH positivo e HER2 negativo. (13,14)

Adicionalmente, em outro estudo observacional retrospectivo desenvolvido no Brasil, a avaliação de 362 pacientes com câncer de mama metastático indicou que 70% apresentavam receptor hormonal positivo e 18% tumores HER2 positivos. (15)

2.4 Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de mama do Ministério da Saúde, após suspeita de carcinoma por métodos de detecção precoce ou de exame físico, uma biópsia deve ser realizada a partir da lesão. Alterações observáveis ao exame físico incluem a presença de nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração. (16)

Após a confirmação do diagnóstico por histopatologia, deve ser realizada uma nova anamnese voltada ao histórico familiar, comorbidades e fatores de risco, além da evolução cronológica da doença. Indica-se a realização de novo exame físico completo, a fim de procurar outros potenciais sítios de doença, incluindo o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares. (16)

As diretrizes destacam que a classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica. Atualmente, além dos critérios clínico-patológicos, destacam-se o *status* de RH e HER2 como elementos importantes no diagnóstico para a determinação do tratamento a ser realizado. (16)

Nos países de baixa e média rendas, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento. Em termos mundiais estima-se que 6 a 10% das pacientes com câncer de mama sejam diagnosticadas tardiamente já com câncer de mama em estágio metastático. (17)

Segundo um estudo realizado no Rio de Janeiro, 32 de 310 mulheres (cerca de 12%) foram diagnosticadas com câncer de mama já em estágio IV, enquanto que 98 mulheres (32%) foram diagnosticadas em estágio III. (18). A grande parcela de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágios mais avançados representa um desafio tanto para a realização de diagnóstico precoce quanto para a necessidade de disponibilização de terapias para o câncer de mama avançado ou metastático. (1)

Estadiamento

Atualmente, um dos sistemas de estadiamento do câncer de mama mais utilizados é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), que utiliza a Classificação de Tumores Malignos TMN, considerando características tumorais (T), acometimento linfonodal (N) e presença de metástase (M) (Tabela 2). É essencial que o estadiamento do câncer de mama seja realizado de maneira precisa, o que auxilia o delineamento do tratamento mais adequado para a paciente. (1,16)

Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2018. (16)

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

T0: sem evidência de tumor primário; T1*: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão, incluindo T1mic (microinvasão - extensão de células neoplásicas além da membrana basal: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão); T2: tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica, pele ou ambos, além de câncer inflamatório; Tis: carcinoma *in situ*; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: sem metástase em linfonodo regional; N1: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis); N1mi: micrometástase (maior que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão); N2: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis), clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), sem evidência clínica de metástase em linfonodo axilar; N3: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) nível(eis) I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), com evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível(eis) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) ou mamário(s) interno(s); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância.

2.5 Prognóstico

O câncer de mama, em geral, apresenta bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. Entretanto, o mesmo não ocorre quando a doença é diagnosticada tardiamente, sendo considerada difícil a cura dos pacientes. Em países desenvolvidos, a prática de mamografia garante o diagnóstico precoce e a sobrevida média de pacientes com câncer de mama após cinco anos é de cerca de 85%. Por outro lado, no Brasil, a sobrevida é de cerca de 80%. (1)

De acordo com dados de Dong *et al.*, 2014, a sobrevida dos pacientes diminui ao longo dos anos após o diagnóstico. A sobrevida global (SG) após um, três, cinco e dez anos são de 94,91%, 88,64%, 80,64% e 56,17%, respectivamente. (19) O cenário se torna ainda pior no caso de doença metastática, uma vez que a sobrevida em cinco anos diminui de 55% em pacientes com câncer de mama localmente avançado para 18% em pacientes com doença metastática. (20)

Fatores como o número de metástases linfonodais axilares, diâmetro máximo do tumor, estadiamento TNM e níveis de expressão de RH são significativamente correlacionados com a sobrevida livre de doença em longo prazo ($p < 0,05$). Considerando o *status* HER2, observa-se que, em geral, pacientes HER2-positivos apresentam prognóstico inferior ao de pacientes com *status* HER2-negativo – na ausência de terapias anti-HER2 específicas, as quais são capazes de inverter esta situação. (19)

2.6 Qualidade de vida

Nos países de baixa e média rendas, como o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). (5)

Dados da literatura indicaram que pacientes com câncer de mama, mesmo após o início do tratamento, apresentam sintomas que reduzem sua QVRS. No estudo realizado por Montazeri *et al.*, 2008 (21), as pacientes perceberam os benefícios associados ao tratamento adjuvante, contudo, problemas como fadiga, dor, distúrbios do sono e sintomas no braço continuaram a serem observados, sendo a fadiga considerada como o sintoma mais impactante.

Adicionalmente, as pacientes submetidas à mastectomia apresentam maior probabilidade de terem a qualidade de vida piorada em comparação com as pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, independentemente da idade. A terapia hormonal, por sua vez, parece ter menos efeito deletério na qualidade de vida em relação à quimioterapia. (22)

2.7 Impacto econômico

O câncer de mama, especialmente a doença metastática, apresenta um impacto econômico significativo, conforme observado em revisão sistemática da literatura conduzida por Foster *et al.*, 2011. Na Suécia, os custos totais anuais por paciente variaram de \$ 17.301 a \$ 48.169, dependendo da idade do paciente (valor de dólar em 2005). Os custos nacionais brutos do câncer de mama metastático no Reino Unido, considerando casos incidentes, foi estimado em \$ 22 milhões por ano (valor de libra inglesa em 2002). (23)

Considerando a medida de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs), destaca-se que o câncer de mama foi responsável, mundialmente, por cerca de 13,0 milhões de DALYs no ano de 2013, dos quais 37% ocorreram em países em desenvolvimento. (24) No cenário nacional, no ano de 2004, estimou-se que foram perdidos 297 DALYs por cada 100 mil mulheres devido ao câncer de mama. (25)

Na América Latina, o impacto econômico do câncer de mama é pouco documentado. No contexto brasileiro, o gasto público total por ano com o tratamento do câncer de mama foi estimado em US\$ 151.861.847 no ano de 2010. (25) No sistema privado, estimou-se que os custos relacionados ao câncer de mama metastático foram de, em média, R\$ 39.367 (duração média de 5,12 meses) por paciente para a primeira linha de tratamento, e de R\$ 52.040 para a segunda linha de tratamento (duração média de 5,08 meses). Considerando a utilização de recursos em saúde, o estudo estimou um custo médio total para o sistema de saúde privado brasileiro de R\$ 110.512 por cada paciente com câncer de mama metastático. (26)

2.8 Tratamento

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e DDTs do Ministério da Saúde, o tratamento do câncer de mama pode ser realizado através de

cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia (tratamento local) ou com tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia e hormonioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ser utilizadas com objetivo curativo ou paliativo, de forma que todas podem ser usadas isoladamente como paliativas. Para a escolha do tratamento, devem ser avaliadas as opções terapêuticas de acordo com as características do tumor, como o estágio e a expressão de biomarcadores importantes como RHs e HER2. (1,16)

2.8.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

Ministério da Saúde (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama):

De acordo com as DDTs para câncer de mama do Ministério da Saúde, no caso de pacientes com positividade no resultado do exame de imuno-histoquímica para RHs, deve ser realizada hormonioterapia com abordagem adjuvante ou paliativa, a menos que haja contraindicação a esta modalidade terapêutica. (16)

Para o câncer de mama metastático, a DDT destaca a inexistência de um consenso acerca da melhor conduta de tratamento. Entretanto, embora não existam diretrizes que direcionam a um tratamento específico, a terapia pode ser selecionada com base em fatores que incluem as características dos pacientes e do tumor, a agressividade do câncer de mama e sua resposta a terapias anteriores, bem como a localização das metástases apresentadas. Outras características importantes incluem o tempo desde a última exposição a um agente quimioterápico, os agentes antineoplásicos que foram previamente utilizados e doses cumulativas. (16)

As diretrizes destacam que os medicamentos atualmente utilizados incluem o tamoxifeno; os inibidores da aromatase não esteroidais, como anastrozol e letrozol (em caso de falha, pode-se utilizar um inibidor esteroide, como exemestano); os análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e o fulvestranto. A realização de hormonioterapia deve ser realizada de acordo com o *status* menopausal das pacientes (Tabela 3). (16)

Tabela 3. Opções de tratamento para câncer de mama avançado, considerando o

	Pacientes na pré-menopausa	Pacientes na pós-menopausa
Primeira linha	Para pacientes nunca submetidas a tratamento com tamoxifeno, há benefício com o uso deste medicamento (monoterapia).	Os inibidores de aromatase <i>versus</i> tamoxifeno, no tratamento de primeira linha, apresentam melhor eficácia em SG.
Falha à primeira linha	Em pacientes previamente tratadas com tamoxifeno (adjuvante) ou que já apresentaram falha com o uso de tamoxifeno em primeira linha, preconiza-se o uso de inibidor de aromatase + goserrelina em segunda linha.	Tamoxifeno para pacientes previamente submetidas a inibidor de aromatase e que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou inibidor de aromatase nas pacientes submetidas a tamoxifeno na primeira linha. Fulvestranto (250 mg mensais via intramuscular)* também é uma opção para tratamento em segunda ou terceira linha.

SG: sobrevida global. *A bula atualizada de fulvestranto contém a indicação da dose de 500 mg, visto ter demonstrado superioridade nos desfechos de sobrevida livre de progressão (62% dos pacientes com eventos de progressão no grupo fulvestranto *versus* 72% no grupo anastrozol; HR: 0,797 [IC 95%: 0,637 a 0,999]), de acordo com Robertson *et al.*, 2016 (27).

Caso ocorra progressão na vigência de terapia hormonal, a quimioterapia paliativa pode ser indicada, uma vez que a paciente apresente condições clínicas para realizar tal tratamento. Destaca-se que a quimioterapia pode ser empregada em regime monoterápico ou em combinação. A poliquimioterapia é destinada a pacientes com doença de rápida progressão e que necessitam de resposta objetiva rápida. Os fármacos antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina), taxanos (como paclitaxel e docetaxel) e outros quimioterápicos apresentam atividade contra doença metastática.

(16)

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:

De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a hormonioterapia é indicada como tratamento de primeira linha do câncer de mama RH-positivo e HER2 negativo, mesmo em casos de metástase visceral, exceto em caso de crise visceral ou resistência endócrina comprovada. (28)

Para pacientes com câncer de mama metastático RH positivo, HER2 negativo, as opções terapêuticas incluem os inibidores de aromatase não esteroidais (anastrozol e letrozol) e esteroidais (exemestano), além de agentes que atuam sob o receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto. (28) Destaca-se ainda, a recomendação para o uso da combinação de hormonioterapia com terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, dentre os quais se destacam, os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos [mTOR] e os inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDK) 4/6, devido aos resultados satisfatórios observados na prática clínica. (28)

No caso de pacientes na pós-menopausa que apresentam câncer de mama avançado, os inibidores de aromatase não-esteroidais são considerados como o tratamento endócrino padrão de primeira linha, havendo equivalência entre anastrozol e letrozol. (28)

Manual de Oncologia Clínica:

De acordo com o Manual de Oncologia Clínica (MOC), pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2 negativo, o tratamento deve ser realizado com inibidor de aromatase associado a inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe), caso o paciente não tenha recebido hormonioterapia prévia e não apresente crise visceral. O tratamento também pode ser realizado com fulvestranto isolado ou associado a um inibidor de aromatase. Na presença de crise visceral, apenas o tratamento quimioterápico é indicado (Figura 3). (29)



Figura 3. Tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo HER2-negativo. MOC, 2018. (29)

RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; CDK: quinase dependente de ciclina; MOC: Manual de Oncologia Clínica.

* Pacientes na pré-menopausa devem ser submetidas à ablação ovariana (química ou cirúrgica) e ser tratadas como pacientes pós-menopáusicas.

2.8.2 Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

National Comprehensive Cancer Network:

De acordo com o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o tratamento do câncer de mama recorrente ou metastático RH-positivo e HER2 negativo deve ser realizado de acordo a exposição prévia à terapia endócrina em um período de um ano (Figura 4). (30)

Para pacientes na pós-menopausa, que não foram submetidas a terapia endócrina dentro de um ano, são indicados inibidores de aromatase, moduladores ou supressores seletivos de RE, inibidor de CDK4/6 + inibidor de aromatase (categoria 1) ou inibidor de CDK4/6 + fulvestranto. A terapia endócrina é indicada até a progressão ou toxicidade inaceitável. (30)

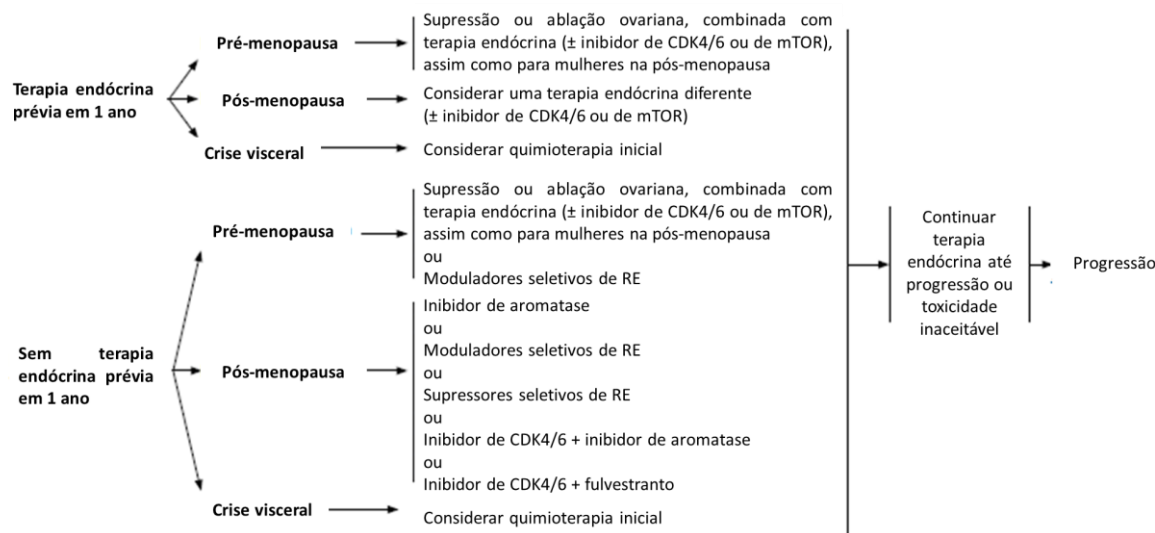


Figura 4. Tratamento sistêmico do câncer de mama recorrente ou de estágio IV: RE e/ou RP positivo, HER2-negativo. NCCN, 2018. (30)

CDK4/6: ciclinas dependentes de quinases 4 e 6; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

Os regimes preferenciais para pacientes com *status* HER2-negativo na pós-menopausa incluem inibidores de aromatase não-esteroidais (anastrozol e letrozol); supressores seletivos de RE (fulvestranto, categoria 1); tamoxifeno ou toremifeno; inativador de aromatase esteroidal (exemestano); inibidor de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) + inibidor de aromatase (categoria 1); inibidor de CDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) + fulvestranto (categoria 1); exemestano + everolimo; fulvestranto + everolimo; e tamoxifeno + everolimo. (30)

ESO–ESMO International Consensus Guidelines:

De acordo com diretrizes da *European School of Oncology* e *European Society for Medical Oncology* (ESO-ESMO), a terapia endócrina é preferida para a maioria dos casos de câncer de mama com *status* RH-positivo e HER2-negativo, exceto nos casos em que há crise visceral e resistência endócrina. (31)

Para pacientes na pós-menopausa, o tratamento de primeira linha preferencial depende do tipo e da duração do tratamento endócrino adjuvante, bem como do tempo decorrido

desde o fim do mesmo. Podem ser empregados inibidores de aromatase, tamoxifeno ou fulvestranto. (31) Destaca-se que a utilização de inibidores CDK4/6 com inibidores de aromatase em pacientes virgens ou previamente expostos à terapia endócrina na pós-menopausa (exceto pacientes com recidiva em < 12 meses desde o final do uso do inibidor de aromatase adjuvante) é tido como uma das alternativas terapêuticas preferíveis. (31)

Destaca-se, ainda, que a adição de inibidor de CDK 4/6 ao fulvestranto em pacientes na pós-menopausa previamente expostos à terapia endócrina também apresentou resultados satisfatórios, sendo considerada uma das opções preferíveis caso não tenha sido previamente utilizado. (31)

As diretrizes também destacam que a adição de everolimo a um inibidor de aromatase também é uma opção válida para alguns pacientes previamente expostos à terapia endócrina. (31) A ESMO também determina que tamoxifeno ou fulvestranto podem ser utilizados em combinação com everolimo, no tratamento de câncer de mama avançado RE positivo HER2-negativo. (31)

A sequência preferencial de terapia endócrina é incerta. Ela depende dos agentes previamente utilizados (cenário neoadjuvante ou para doença avançada), do impacto da doença, das preferências do paciente, dos custos e da disponibilidade. As opções disponíveis, considerando também pacientes na pós-menopausa incluem: inibidores de aromatase, tamoxifeno, fulvestranto, inibidores de aromatase/fulvestranto + inibidor CDK4/6 ou inibidores de aromatase/tamoxifeno/fulvestranto + everolimo. Destaca-se que, em linhas posteriores, também pode-se utilizar o acetato de megestrol e o estradiol, ou repetir agentes utilizados anteriormente. (31)

Com relação aos inibidores de CDK4/6, a ESMO destaca que abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe já haviam sido aprovados pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) até o momento de elaboração das diretrizes. A organização demonstrou confiança com relação à iminente aprovação de abemaciclibe pelo *European Medicines Agency* (EMA) (31), aprovado posteriormente à publicação do *guideline*. (32)

American Society of Clinical Oncology:

De acordo com a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), a primeira linha de terapia endócrina recomendada para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo inclui os inibidores de aromatase. No caso de pacientes

que não foram expostos previamente a terapia endócrina adjuvante, a combinação da terapia hormonal com inibidor de aromatase não-esteroidal e fulvestranto pode ser uma opção. (33)

A terapia de segunda linha compreende a terapia hormonal sequencial, no caso de pacientes com doença endócrina responsiva que não apresentam casos de rápida progressão com disfunção dos órgãos. Entretanto, não há recomendação de seqüências específicas de agentes. (33)

Destaca-se que inibidores de CDK4/6 + inibidores de aromatase não-esteroidais podem ser oferecidos para pacientes na pós-menopausa com doença metastática, que são virgens de tratamento e RH positivas (Figura 5). (33)

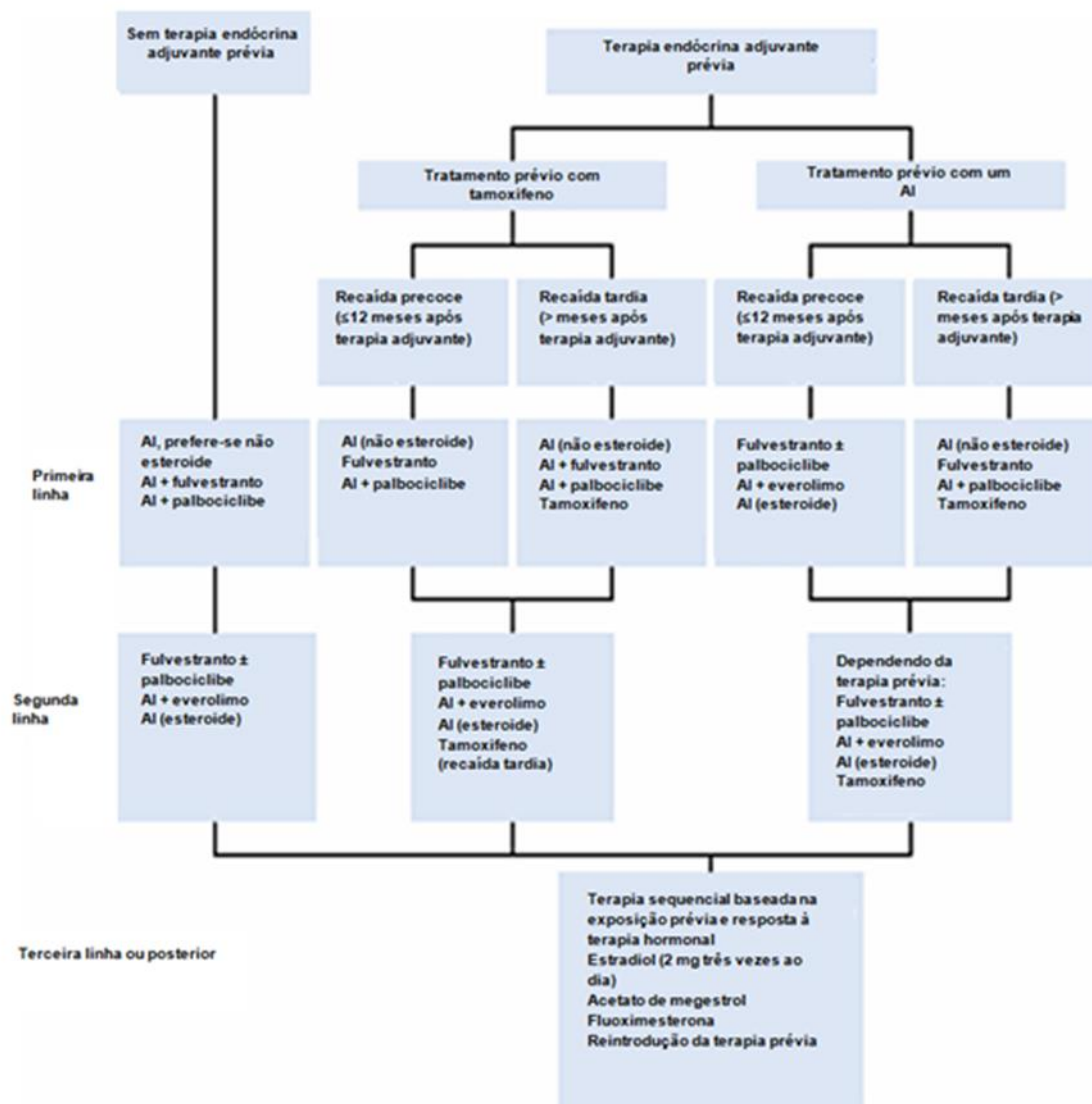


Figura 5. Recomendação da ASCO para o tratamento para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH-positivo. Rugo, 2016. (33)

O uso do palbociclibe deve ser reservado para pacientes sem exposição prévia a inibidores de CDK4/6. O fulvestranto deve ser administrado a 500 mg a cada duas semanas por três ciclos, depois uma vez por mês como injeção intramuscular. Esteroide indica exemestano; não esteroide indica anastrozol ou letrozol.

AI: inibidor da aromatase. ASCO: *American Society of Clinical Oncology*.

2.9 Necessidades médicas não atendidas

Uma vez que o câncer de mama localmente avançado e metastático permanece incurável, o objetivo do tratamento é retardar a progressão da doença, prolongando a SG e melhorando e/ou mantendo a qualidade de vida das pacientes. (34–36)

Pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo são, no geral, candidatas para terapia endócrina. (10,33) Apesar dos benefícios observados com a terapia de primeira linha, esta eventualmente resulta em progressão e resistência endócrina, e está associada à intolerância clinicamente significativa. (37,38) Uma metanálise de ensaios clínicos demonstrou que cerca de 30% das pacientes com câncer de mama inicial RH-positivo tratadas com quimioterapia ou terapia endócrina apresentaram recidiva e progrediram para doença metastática. (39) Os ossos representam o sítio metastático primário mais comum, juntamente aos órgãos viscerais e (fígado e pulmão), cérebro e linfonodos. (10,13)

Adicionalmente, pacientes com câncer de mama avançado RH positivo, HER-2 negativo, são recomendadas ao tratamento com quimioterapia em caso de resistência endócrina ou crise visceral. (40,41) Porém, a quimioterapia é associada com pior perfil de segurança e impacto na QVRS quando comparada à terapia endócrina. (42)

Mecanismos envolvidos na resistência endócrina têm sido estudados como opções terapêuticas mais eficazes já em primeira linha. (43) Estudos pré-clínicos sugerem que a proliferação celular mediada por RE requer ciclina D, a qual é altamente expressa em mais da metade das pacientes com câncer de mama. A ciclina D atua como catalisador de CDK4/6, de modo que a ativação excessiva destas ciclinas potencialmente atenua a senescência celular e promove a progressão do ciclo celular. (44–46)

A inibição direta de CDK4/6 bloqueia este mecanismo e pode impedir ou atrasar o desenvolvimento do tumor de mama por meio da indução temporária da permanência

da célula no estágio G1. (43) Neste contexto, Verzenios® (abemaciclib) surge como um potente inibidor seletivo de CDK4/6, representando uma opção de terapia endócrina inicial para pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. (47)

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Verzenios® (abemaciclib) é um inibidor das CDK4/6. Essas quinases regulam o ciclo celular, promovendo a proliferação da célula, de modo que sua inibição resulta em um processo de senescência e de apoptose. O tratamento com Verzenios® (abemaciclib) é capaz de reduzir o tamanho das células tumorais de mama RH-positivas na pós-menopausa. (48)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou em 11/03/2019, sob o número de registro xxxxxxxx, Verzenios® (abemaciclib) para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH-positivo e HER2-negativo, em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial. (47)

Verzenios® (abemaciclib) é aprovado para uso pelo FDA desde 26 de fevereiro de 2018, para diversas indicações; entre elas, o uso de abemaciclib em combinação com inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial para pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. (48)

Em 26 de julho de 2018, o EMA emitiu uma autorização inicial de introdução ao mercado para Verzenios® (abemaciclib), destinado para o tratamento de câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. Dentre as indicações, encontra-se a utilização como associação a um inibidor de aromatase ou fulvestranto como terapia inicial endócrina, ou para mulheres que já receberam a terapia endócrina prévia. Adicionalmente, o EMA propõe que, para mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do LHRH. (32)

Recentemente, Verzenios® (abemaciclib) foi recomendado *pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, em combinação com inibidor de aromatase, como terapia endócrina inicial para o câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. (49)

3.1 Posologia e modo de administração

Verzenios® (abemaciclib) está disponibilizado como comprimido oral nas concentrações de 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg, e sua utilização varia de acordo com a indicação para a qual o tratamento é proposto. Quando utilizado em combinação

com inibidor de aromatase, a dose recomendada é de 150 mg, administrado por via oral duas vezes ao dia. (48)

A interrupção da dose e/ou reduções de dose podem ser necessárias com base na segurança individual e tolerabilidade. A dose de 150 mg pode ser ajustada para 100 mg ou 50 mg duas vezes ao dia. O tratamento deve ser descontinuado para pacientes incapazes de tolerar a dose mínima de 50 mg duas vezes ao dia. (48)

3.2 Mecanismo de ação

As CDKs desempenham um papel essencial na regulação do ciclo celular, permitindo a transição da célula entre as suas diferentes fases. As CDK4/6, quando em complexo com a ciclina tipo D, são reguladoras críticas da progressão do ciclo celular, regulando as primeiras fases de G1 nas células em proliferação por meio da fosforilação da proteína do retinoblastoma. (48) A ciclina D1 é um alvo transcricional importante do receptor de estrogênio. Após ligação do ligante de estrogênio com seu receptor, a mesma é criticamente necessária para a transição da fase G1 para S de um modo dependente de CDK/ciclina D. (50) A ativação das CDK4/6 são essenciais para a proliferação do ciclo celular, sendo um dos mecanismos de crescimento do câncer de mama. Deste modo, a inibição seletiva de CDK4/6 por Verzenios® (abemaciclib) promove a apoptose ou senescência das células tumorais e é capaz de reduzir o crescimento do câncer. (48)

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4).

Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo não tratados previamente.
I - Intervenção	Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase.
C – Comparação	Sem restrição.
	Avaliação clínica: Eficácia e segurança.
O – Desfechos	Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

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

Pergunta: O uso de Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase na terapia endócrina inicial de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo é eficaz, seguro e custo-efetivo?

4.1.1 Intervenção

Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase.

4.1.2 População

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo não tratados previamente.

4.1.3 Comparação

Sem restrição.

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o uso de Verzenios® (abemaciclib) associado a inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial de pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2018 nas 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) (Anexo 1).

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.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na (Tabela 6).

Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
PUBMED	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, 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	(((("5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR " LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio"))	(((Economics) OR ("costs and cost analysis" OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR

	Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast")		((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama")	("abemaciclib" OR "Verzenio")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases")

OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença"
OR "Carga da Doença" OR "Carga das
Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos
Relativos à Doença" OR "Custos da Doença"
OR "Custo da Doença para o Paciente" OR
"Peso da Doença" OR mh:"Custo
Compartilhado de Seguro" OR "Custo
Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de
Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR
mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR
"Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles
and Coinsurance" OR Coinsurance OR
Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança
para Cobertura de Despesas Médicas" OR
"Ahorros Médicos" OR "Medical Savings
Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de
Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud"
OR "Health Care Costs" OR "Medical Care
Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de
Cuidados Médicos" OR "Custos de
Tratamento" OR "Costos de la Atención
Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR
mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos
Directos de Servicios" OR "Direct Service"

Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR
"Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR
"Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de
Saúde para o Empregador" OR "Costos de
Salud para el Patrón" OR "Employer Health
Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR
"Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR
"Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em
Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health
Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de
Capital" OR "Capital Expenditures" OR
"Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR
"Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR
"Economic Value of Life" OR "Valor
Econômico da Vida" OR "Avaliação
Econômica da Vida" OR "Evaluación
Económica de la Vida" OR "Valor Económico
de la Vida" OR "Valoración Económica de la
Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR
"Economía de la Enfermería" OR "Nursing
Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR
Farmacoeconomia OR "Economía
Farmacéutica" OR "Pharmaceutical
Economics" OR Pharmacoeconomics OR

"Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	("Breast Neoplasms")	("abemaciclib" OR "Verzenio")	-
BIBLIOTECA COCHRANE	(Breast Neoplasms)	(abemaciclib OR Verzenio)	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Tabela 6. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SIMPLES

((("5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR " LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, 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 "Cancer of the Breast")

Resultado: 103 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

((("5-(4-ethylpiperazin-1-ylmethyl)pyridin-2-yl)-(5-fluoro-4-(7-fluoro-3-isopropyl-2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl)pyrimidin-2-yl)amine" [Supplementary Concept] OR "abemaciclib" OR " LY2835210" OR "LY2385219" OR "Verzenio")) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, 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 "Cancer of the Breast") AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-

benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((healthcare adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 3 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado: 0 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer

Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

("Breast Neoplasms") AND ("abemaciclib" OR "Verzenio")

Resultado: 2 títulos (revisão completa).

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Breast Neoplasms) AND (abemaciclib OR Verzenio)

Resultado: 0 título (revisão completa).

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

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou econômicos;
- Envolvendo pacientes com câncer de mama avançado ou metastático, RH-positivo e HER2-negativo não tratados previamente e que realizassem uso de Verzenios® (abemaciclibe);
- Estudos que realizassem avaliações de eficácia e segurança ou avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: metanálises com comparações indiretas de estudos que não utilizaram abemaciclibe, revisões sistemáticas de estudos descritos individualmente, registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), ensaios clínicos de fase I e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (51), sugere-se a ponderação de outros aspectos que

podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

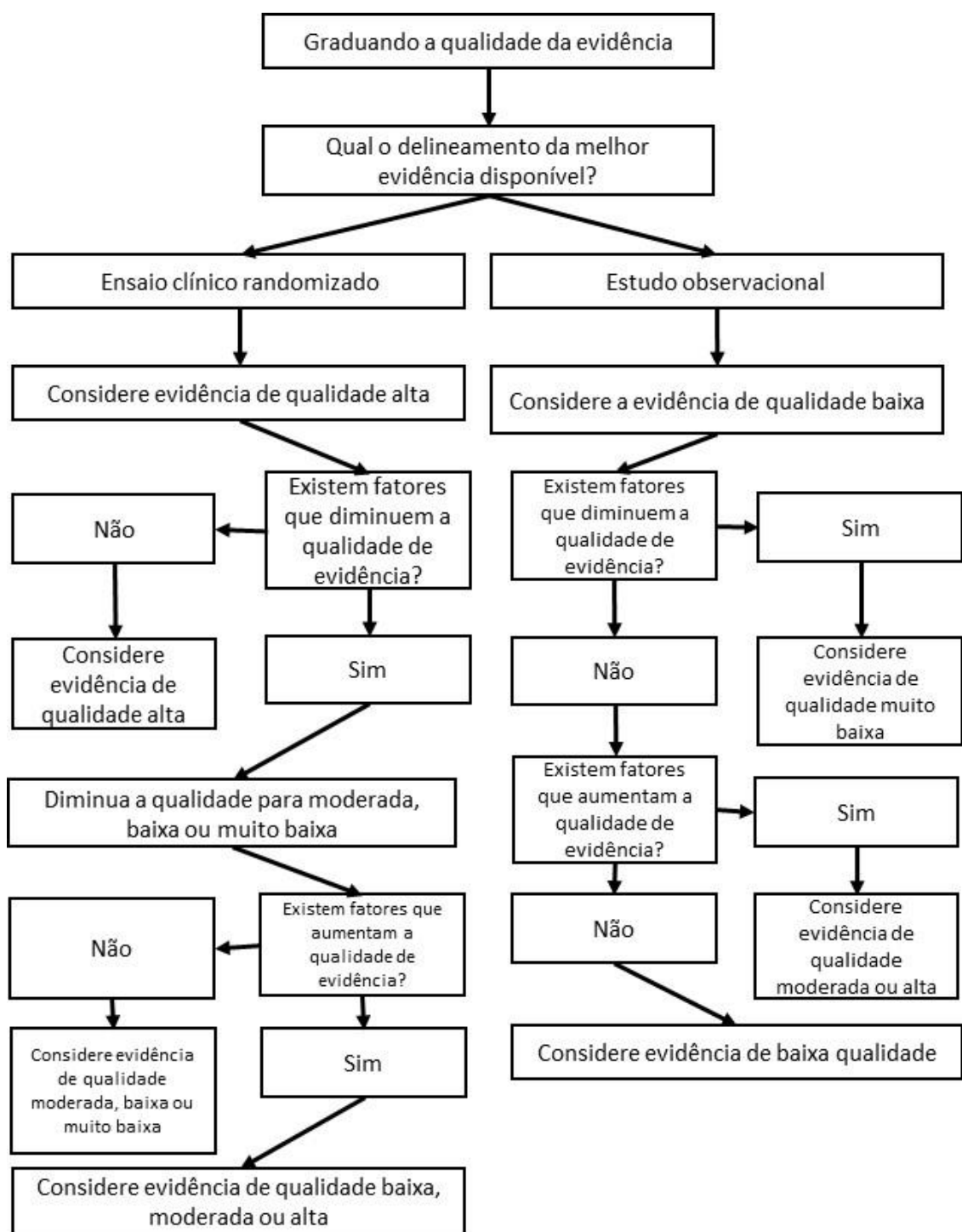


Figura 6. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (51)

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 108 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 estudos para leitura na íntegra. Destes, um estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 7; Tabela 7).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 11.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

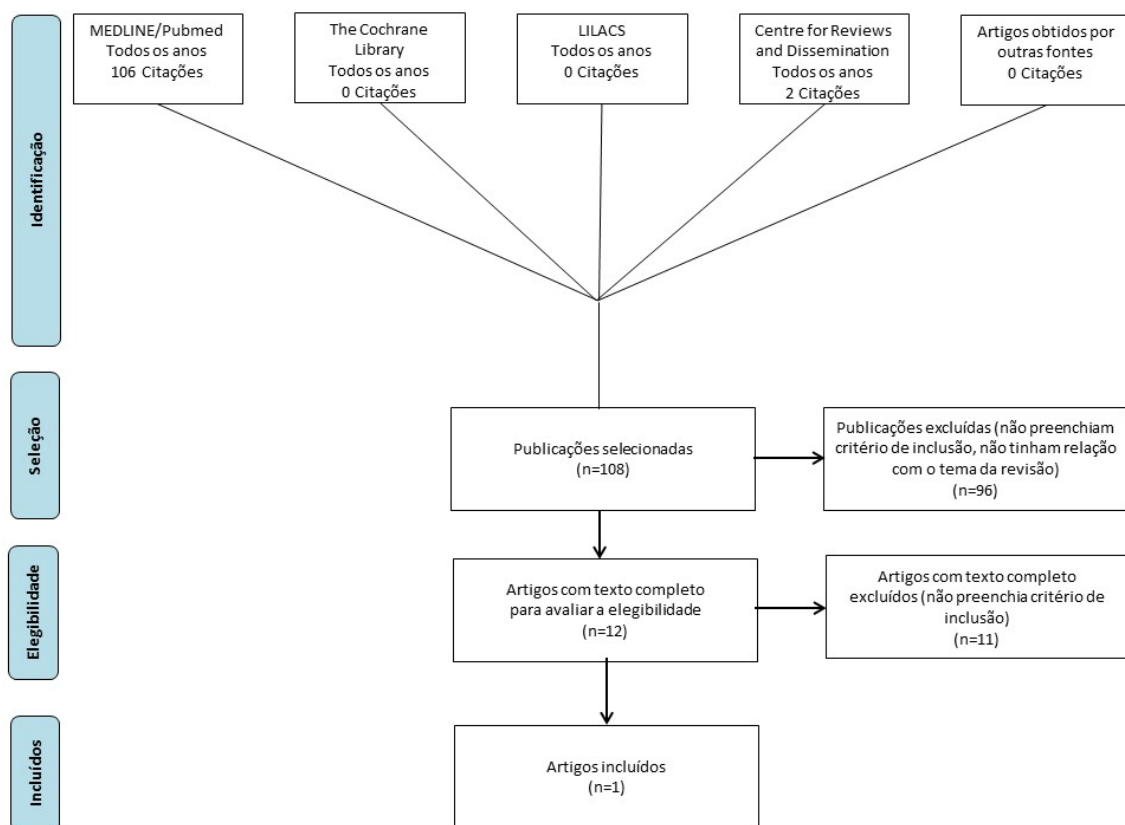


Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos.

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

Tabela 7. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Goetz <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2017	(52)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

MONARCH 3 (52)

Goetz *et al.*, 2017 (52), realizaram o MONARCH 3, um ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, internacional e placebo-controlado, com o objetivo de avaliar o uso de abemaciclibe associado a um inibidor de aromatase não-esteroidal (anastrozol ou letrozol) no tratamento inicial de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo com recorrência locorregional ou metastático.

As pacientes elegíveis deveriam ter doença mensurável ou não mensurável, no caso de doença exclusivamente óssea conforme definido pelo RECIST v.1.1., e não deveriam ter recebido terapia sistêmica prévia para doença avançada. Foi permitido o tratamento endócrino anterior no cenário neoadjuvante ou adjuvante, desde que a paciente apresentasse um intervalo livre de doença > 12 meses após a conclusão da terapia endócrina. Os critérios de exclusão foram a presença de crise visceral, carcinomatose leptomeníngea, câncer de mama inflamatório, evidência ou histórico de metástase no SNC, ou tratamento prévio com everolimo ou inibidores de CDK4/6.

As pacientes foram randomizadas (2:1) para receberem abemaciclibe (150 mg duas vezes ao dia) ou placebo associados a inibidor de aromatase não-esteroidal (1 mg de anastrozol ou 2,5 mg de letrozol). Todos os medicamentos foram administrados oralmente durante ciclos de 28 dias e os tratamentos foram continuados até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito ou descontinuação por qualquer razão. Interrupções de dose foram permitidas, enquanto reduções de dose foram permitidas de acordo com o protocolo, exceto no caso dos inibidores de aromatase, conforme determinado pelas bulas. Não foi permitido *crossover* entre os braços de tratamento.

O desfecho primário foi a SLP avaliada pelo investigador. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, segurança e tolerabilidade. Os autores também planejaram análises de SG, qualidade de vida, farmacocinética e avaliações de biomarcadores, as quais não foram incluídas nesta publicação.

O estudo contou com 493 participantes, que foram randomizadas para o grupo abemaciclibe (n=328) ou placebo (n=165). As características foram balanceadas entre os grupos no *baseline*. A maioria das pacientes (79,1%) utilizaram letrozol como inibidor de aromatase não-esteroidal. No momento da análise interina no *cutoff*, 162 (49,4%) e 64 (38,8%) indivíduos dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente, ainda estavam sob o tratamento do estudo. As pacientes dos respectivos grupos receberam uma mediana de 16 e 15 ciclos de terapia.

Cento e quarenta e duas pacientes (43,4%) tratadas com abemaciclibe tiveram a dose do medicamento reduzida devido à ocorrência de eventos adversos (EAs) *versus* 10 participantes (6,2%) do grupo placebo; a interrupção dos tratamentos devido a EAs foi observada em 184 (56,3%) e 31 (19,3%) pacientes, respectivamente. Um total de 64 indivíduos (19,6%) do grupo abemaciclibe *versus* quatro (2,5%) do grupo placebo descontinuaram o tratamento como resultado de EAs. A principal causa de descontinuação foi a progressão da doença, observada em 91 pacientes (27,7%) do grupo abemaciclibe *versus* 86 (52,1%) do grupo placebo.

A mediana de seguimento do estudo foi de 17,8 meses. O desfecho primário do MONARCH 3 foi alcançado, observou-se um *hazard ratio* (HR) para a SLP de 0,54 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,41 a 0,72; p=0,000021). A mediana da SLP não foi alcançada para o grupo abemaciclibe *versus* 14,7 meses no grupo placebo (Figura 8). Resultados consistentes para a SLP foram observados também por um comitê independente (HR: 0,51; IC 95%: 0,36 a 0,72; p=0,000102). Destaca-se que o benefício de SLP também foi observado em todos os subgrupos pré-especificados avaliados.

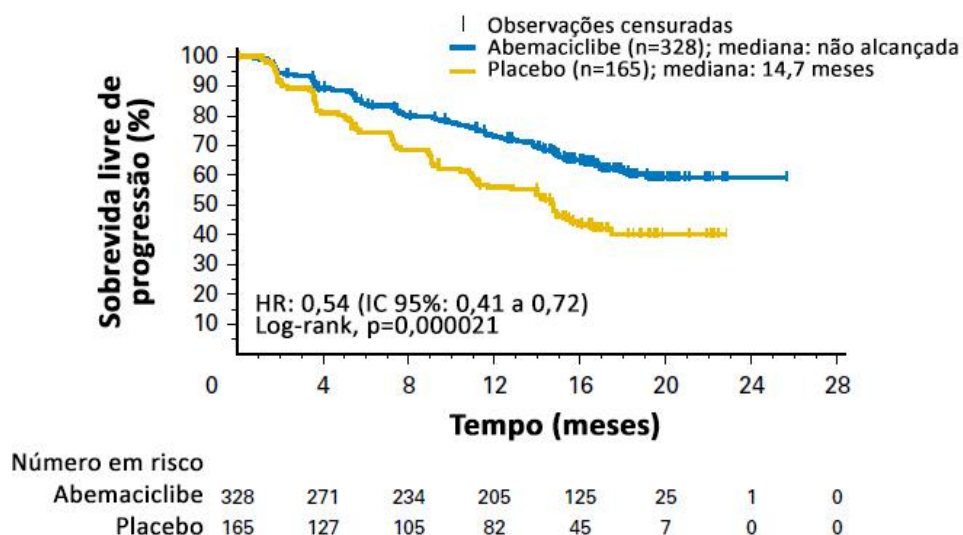


Figura 8. Sobrevida livre de progressão na população ITT avaliada pelo investigador. Goetz, 2017. (52)

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; ITT: intenção de tratar.

A taxa de resposta objetiva foi de 48,2% (IC 95%: 42,8 a 53,6) no grupo abemaciclib *versus* 34,5% (IC 95%: 27,3 a 41,8) no grupo placebo, respectivamente (p=0,002). Destas pacientes respondedoras, 101 (63,9%) tratadas com abemaciclib e 34 (59,6%) tratadas com placebo ainda estavam em tratamento no momento da análise. Para pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta objetiva foi de 59,2% (IC 95%: 53,3 a 65,1) no grupo abemaciclib *versus* 43,8% (IC 95%: 35,3 a 52,4) no grupo placebo (p=0,004). Na população por intenção de tratar (ITT), o benefício clínico foi alcançado por 78,0% (IC 95%: 73,6 a 82,5) e 71,5% (IC 95%: 64,6 a 78,4) nos grupos abemaciclib e placebo, respectivamente (Tabela 8). A mediana de duração da resposta não foi alcançada no grupo abemaciclib, sendo de 14,1 meses no grupo placebo.

Tabela 8. Melhor resposta observada entre pacientes tratadas com abemaciclib ou placebo associados a inibidor de aromatase não-esteroidal. Adaptado de Goetz, 2017. (52)

Melhor resposta global*	Abemaciclib + IA não-esteroidal		Placebo + IA não-esteroidal		Odds ratio valor de p
	n (%)	IC 95%†	n (%)	IC 95%†	

Todas as pacientes	328 (100,0)		165 (100,0)		
Resposta completa	5 (1,5)	0,2 a 2,9	0 (0,0)	-	
Resposta parcial	153 (46,6)	41,2 a 52,0	57 (34,5)	27,3 a 41,8	
Doença estável	133 (40,5)	35,2 a 45,9	86 (52,1)	44,5 a 59,7	
≥6 meses	98 (29,9)	24,9 a 34,8	61 (37,0)	29,6 a 44,3	
Progressão da doença	14 (4,3)	2,1 a 6,5	12 (7,3)	3,3 a 11,2	
Não avaliável	23 (7,0)	4,2 a 9,8	10 (6,1)	2,4 a 9,7	
Taxa de resposta objetiva¹	158 (48,2)	42,8 a 53,6	57 (34,5)	27,3 a 41,8	1,8 (1,3 a 2,3) p=0,002
Taxa de benefício clínico²	256 (78,0)	73,6 a 82,5	118 (71,5)	64,6 a 78,4	1,4 (1,0 a 2,0) p=0,101
Doença mensurável	267 (100,0)		130 (100,0)		
Resposta completa	5, (1,9)	0,2 a 3,5	0 (0,0)	-	
Resposta parcial	153 (57,3)	51,4 a 63,2	57 (43,8)	35,3 a 52,4	
Doença estável	82 (30,7)	25,2 a 36,2	55 (42,3)	33,8 a 50,8	

≥6 meses	54 (20,2)	15,4 a 25,0	33 (25,4)	17,9 a 32,9	
Doença progressiva	11 (4,1)	1,7 a 6,5	12 (9,2)	4,3 a 14,2	
Não avaliável	16 (6,0)	3,1 a 8,8	6 (4,6)	1,0 a 8,2	
Taxa de resposta objetiva	158 (59,2)	53,3 a 65,1	57 (43,8)	35,3 a 52,4	1,9 (1,4 a 2,5) p=0,004
Taxa de benefício clínico	212 (79,4)	74,5 a 84,3	90 (69,2)	61,3 a 77,2	1,7 (1,2 a 2,5) p=0,024

RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*; ITT: intenção de tratar; IC: intervalo de confiança; IA: inibidor de aromatase; * De acordo com o RECIST v.1.1; † ICs baseados em aproximação normal; 1 Pacientes com resposta completa ou parcial; 2 Pacientes com resposta completa, parcial, ou doença estável ≥ 6 meses.

Na população da análise de segurança (n=327 pacientes do grupo abemaciclibe; n=161 pacientes do grupo placebo), os EAs mais frequente no grupo abemaciclibe foram diarreia, neutropenia, fadiga e náusea. A anormalidade laboratorial mais comum foi o aumento da creatinina sérica, redução das contagens de leucócitos e neutrófilos, e anemia; EAs sérios foram relatados por 27,5% pacientes do grupo abemaciclibe *versus* 14,9% do grupo placebo, tendo infecção pulmonar como o evento mais frequente (2,8% *versus* 0%, respectivamente) (Tabela 9).

Tabela 9. Eventos adversos emergentes ao tratamento. Goetz, 2017. (52)

Pelo menos 15% em cada braço	Abemaciclibe + IA não-esteroidal (n=327)				Placebo + IA não-esteroidal (n=161)			
	Todos, n (%)	Grau 2, n (%)	Grau 3, n (%)	Grau 4, n (%)	Todos, n (%)	Grau 2, n (%)	Grau 3, n (%)	Grau 4, n (%)

Qualquer EA	322 (98,5)	111 (33,9)	159 (48,6)	21 (6,4)	145 (90,1)	61 (37,9)	32 (19,9)	3 (1,9)
Diarreia	266 (81,3)	89 (27,2)	31 (9,5)	0	48 (29,8)	11 (6,8)	2 (1,2)	0
Neutropenia	135 (41,3)	53 (16,2)	64 (19,6)	5 (1,5)	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Fadiga	131 (40,1)	55 (16,8)	6 (1,8)	-	51 (31,7)	20 (12,4)	0	-
Infecções e infestações*	128 (39,1)	92 (28,1)	13 (4,0)	3 (0,9)	46 (28,6)	34 (21,1)	4 (2,5)	1 (0,6)
Náusea	126 (38,5)	36 (11,0)	3 (0,9)	-	32 (19,9)	1 (0,6)	2 (1,2)	-
Dor abdominal	95 (29,1)	21 (6,4)	4 (1,2)	-	19 (11,8)	4 (2,5)	2 (1,2)	-
Anemia	93 (28,4)	45 (13,8)	19 (5,8)	0	8 (5,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	0
Vômito	93 (28,4)	26 (8,0)	4 (1,2)	0	19 (11,8)	3 (1,9)	3 (1,9)	0
Alopecia	87 (26,6)	5 (1,5)		-	17 (10,6)	0	-	-
Perda de apetite	80 (24,5)	26 (8,0)	4 (1,2)	0	15 (9,3)	2 (1,2)	1 (0,6)	0
Leucopenia	68 (20,8)	31 (9,5)	24 (7,3)	1 (0,3)	4 (2,5)	1 (0,6)	0	1 (0,6)
Aumento da creatinina sanguínea	62 (19,0)	22 (6,7)	7 (2,1)	0	6 (3,7)	1 (0,6)	0	0

Constipação	52 (15,9)	12 (3,7)	2 (0,6)	0	20 (12,4)	5 (3,1)	0	0
Aumento da ALT	51 (15,6)	12 (3,7)	19 (5,8)	1 (0,3)	11 (6,8)	2 (1,2)	3 (1,9)	0
Cefaleia	51 (15,6)	6 (1,8)	2 (0,6)	-	24 (14,9)	4 (2,5)	0	-

* Inclui qualquer EA relacionado a infecções e infestações.

EA: evento adverso; ALT: alanina aminotransferase; IA: inibidor de aromatase.

Os eventos de diarreia foram predominantemente de baixo grau, sendo que a maioria das pacientes tratadas com abemaciclibe (76,3%) não precisaram fazer nenhuma modificação no tratamento do estudo. No grupo abemaciclibe, 2,3% das participantes descontinuaram o estudo devido à ocorrência de diarreia.

Entre as pacientes que receberam abemaciclibe, 41,3% apresentaram neutropenia; em geral, uma vez reduzido, os níveis de neutrófilos permaneceram estáveis durante o tratamento com abemaciclibe e foram revertidos após a descontinuação da terapia. Eventos de infecções acometeram 39,1% e 28,6% das pacientes dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente, sendo a maioria de grau 1 e 2. Eventos tromboembólicos foram relatados em 16 (4,9%) pacientes do grupo abemaciclibe e uma (0,6%) do grupo placebo, e a maioria não resultou em descontinuações (11 de 16 pacientes tratadas com abemaciclibe).

Embora os dados de SG não estivessem maduros até o momento da publicação, os autores observaram que 32 (9,8%) e 17 (10,3%) pacientes dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente, haviam falecido no momento da análise (HR: 0,97). Em relação aos óbitos que ocorreram durante o tratamento ou em até 30 dias após a descontinuação, 11 (3,4%) foram no grupo abemaciclibe (oito decorrentes de EAs) e três (1,9%) no grupo placebo (duas decorrentes de EAs).

O estudo concluiu que abemaciclibe, utilizado como terapia inicial em combinação com inibidor de aromatase não-esteroidal, aumentou significativamente a SLP e taxas de resposta objetiva de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH-positivo e HER2-negativo em comparação com placebo associado aos mesmos

inibidores de aromatase. Adicionalmente, o medicamento foi considerado bem tolerado e associado a um perfil de segurança consistente com o observado em outros estudos.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Taxas de resposta objetiva	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Duração da resposta	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de benefício clínico	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.

Tabela 11. Estudo incluído para análise.

Autor, data	MONARCH 3 (52)
País onde estudo foi realizado	Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Coreia do Sul, Eslováquia, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Holanda, Israel, Itália, Japão, México, Nova Zelândia, Porto Rico, Reino Unido, Rússia, Suécia, Taiwan e Turquia.

Autor, data	MONARCH 3 (52)
Desenho	Ensaio clínico randomizado de fase II, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado.
População	Mulheres adultas (≥18 anos) na pós-menopausa com câncer de mama avançado RH-positivo e HER2-negativo em primeira linha de tratamento.
Intervenção e comparadores	Abemaciclibe + IA (n=328) <i>versus</i> placebo + IA (n=165).
Desfechos	<p>Primário: SLP avaliada pelo investigador.</p> <p>Secundários: taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico e segurança.</p>
Resultados	<p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SLP significativamente prolongada com abemaciclibe <i>versus</i> placebo (mediana no grupo abemaciclibe não foi alcançada <i>versus</i> 14,7 meses no grupo placebo; HR: 0,54; IC 95%: 0,41 a 0,72; p=0,000021); <p><u>Taxas de resposta e duração da resposta (todos os pacientes):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de resposta objetiva: 158 (48,2%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 57 (34,5%) no grupo placebo (OR: 1,8; p=0,002); • Taxa de benefício clínico: 256 (78,0%) no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 118 (71,5%) no grupo placebo (OR: 1,4; p<0,101); • A mediana de duração da resposta não foi alcançada no grupo abemaciclibe <i>versus</i> 14,1 meses no grupo placebo. <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Os dados de SG não estavam maduros no momento da análise, sendo esta similar entre os braços de tratamento,

Autor, data	MONARCH 3 (52)
--------------------	-----------------------

com 9,8% de óbitos no grupo abemaciclibe e 10,3% no grupo placebo (HR: 0,97).

Segurança e tolerabilidade:

- 142 participantes (43,4%) tiveram redução de dose no grupo abemaciclibe devido a EAs *versus* 10 pacientes (6,2%) no grupo placebo;
- Interrupções decorrentes de EAs foram feitas por 184 (56,3%) pacientes no grupo abemaciclibe *versus* 31 (19,3%) no grupo placebo;
- EAs mais frequentes de qualquer grau foram diarreia, neutropenia, náusea, fadiga e dor abdominal, predominantemente de grau 1 ou 2;
- EAs sérios foram relatados por 27,5% das pacientes no grupo abemaciclibe *versus* 14,9% no grupo placebo;
- Eventos tromboembólicos venosos foram relatados em 4,9% das pacientes no grupo abemaciclibe *versus* 0,6% no grupo placebo;
- Eventos de infecções acometeram 39,1% e 28,6% dos participantes dos grupos abemaciclibe e placebo, respectivamente;

Limitações	-
-------------------	---

Nível de evidência/

Grau de

1B/A

recomendação

RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IA: inibidor de aromatase; IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; EA: evento adverso; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

4.6 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nesta seção evidências científicas que incluíram como comparador terapias atualmente não disponíveis no âmbito da Saúde Suplementar, como por exemplo os inibidores de CDK4 e CDK6 palbociclibe e ribociclibe. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Messina 2018 (53)

Messina *et al.*, 2018 (53), realizaram uma revisão sistemática com metanálise de estudos clínicos randomizados com o objetivo de melhor definir o benefício e o risco de inibidores de CDK4/6 em combinação com terapia endócrina para pacientes sensíveis ou resistentes à mesma, considerando o câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Uma revisão da literatura foi realizada em 30 de junho de 2018, considerando as bases de dados PubMed, Embase e Cochrane Library. Também foram realizadas buscas nas bases de dados da ASCO, ESMO e *San Antonio Breast Cancer Symposium*, com dados de 2004 a junho de 2018. Após a seleção, uma metanálise foi realizada empregando um modelo de efeitos aleatórios. Foram incluídos estudos randomizados de fase II e III.

De acordo com os resultados, foram localizados 268 estudos, dos quais oito foram selecionados para inclusão. Um estudo de fase II (50) e sete estudos de fase III (52,54–59) estavam de acordo com os critérios pré-estabelecidos, reportando dados sobre eficácia e segurança do uso de inibidores de CDK + terapia endócrina *versus* terapia endócrina isoladamente. Cinco estudos incluíram pacientes em um cenário endócrino-sensível (50,52,55,56,58), dois estudos incluíram pacientes em cenário de endócrino-resistente (54,57) e apenas um estudo incluiu pacientes *naïve* à terapia endócrina ou que progrediram após uma única linha deste tipo de terapia. (59)

A adição de inibidor de CDK à terapia endócrina foi associada a um benefício estatisticamente significativo na SLP (HR: 0,55; IC 95%: 0,50 a 0,62) para pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo em cenário endócrino-sensível (Figura 9). Além disso, o tratamento combinado melhorou a SLP tanto em mulheres com metástase visceral no *baseline* (HR: 0,55; IC 95%: 0,47 a 0,65), quanto naquelas com metástase não-visceral (HR: 0,56; IC 95%: 0,46 a 0,68).

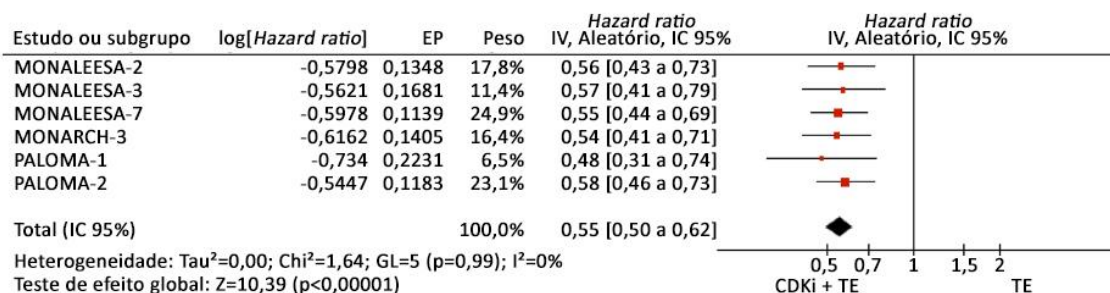


Figura 9. Hazard ratio para sobrevida livre de progressão observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. (53)

EP: erro padrão; IV: intervalo variável; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade; CDKi: inibidor de quinase dependente de ciclina; TE: terapia endócrina.

Um total de 871 eventos de taxa de resposta objetiva foram observados em 1.525 pacientes tratadas com inibidor de CDK + terapia endócrina, e 786 eventos em 1.139 mulheres que receberam terapia endócrina isoladamente. A combinação resultou em uma melhora significativa na taxa de resposta objetiva em comparação com a terapia endócrina isoladamente (*odds ratio* [OR]: 0,62; IC 95%: 0,52 a 0,73) em um cenário de doença endócrino-sensível (Figura 10).

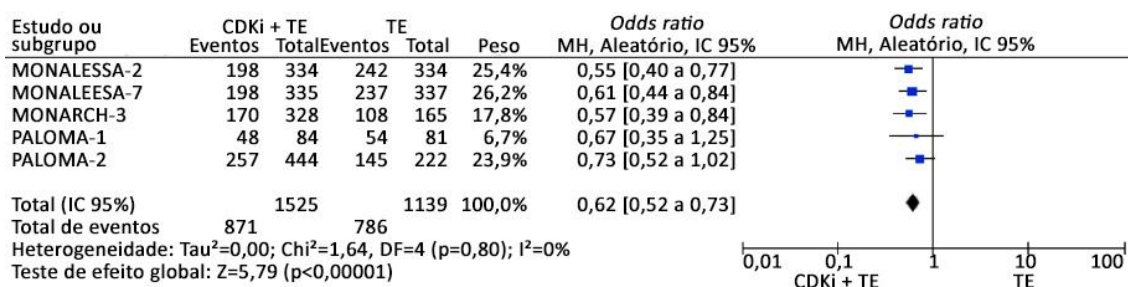


Figura 10. Odds ratio para taxa de resposta objetiva observado em estudos clínicos randomizados que avaliaram inibidores de CDK associados à terapia endócrina. Adaptado de Messina, 2018. (53)

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade; CDKi: inibidor de quinase dependente de ciclina; TE: terapia endócrina.

Com relação ao perfil de toxicidade do tratamento, um total de 1.107 (71,8%) das 1.541 pacientes tratadas com inibidor de CDK + terapia endócrina desenvolveram EAs de graus 3 a 4 *versus* 313 (27,8%) de 1.127 mulheres designadas para tratamento com terapia endócrina isoladamente em um cenário endócrino-sensível (OR agrupado: 7,51; IC 95%: 5,52 a 10,21). Destaca-se, que para essa análise foi observada uma heterogeneidade significativa entre os quatro estudos analisados (I^2 : 63%).

Os autores concluíram que a adição de inibidores de CDK à terapia endócrina representaram um novo tratamento padrão para o câncer de mama avançado RH-positivo e HER2-negativo, independentemente do *status* de menopausa, tratamentos hormonais ou quimioterápicos previamente realizados e locais de metástase. Os autores ressaltaram, ainda, que os benefícios devem ser equilibrados conforme a duração do tratamento, toxicidade e custos.

Ramos-Esquivel 2018 (60)

Ramos-Esquivel *et al.*, 2018 (60), desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise acerca de ensaios clínicos randomizados de fase III, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da combinação de inibidores de CDK4/6 + inibidores de aromatase não esteroidais *versus* inibidor de aromatase isolado como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Os autores realizaram uma busca pelas bases de dados MEDLINE, EMBASE e *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* de outubro de 2007 a outubro de 2017. Também foram considerados *abstracts* publicados nas bases de congressos de sociedades médicas entre 2012 e 2017. Apenas ensaios clínicos randomizados de fase III completos foram elegíveis para a análise.

De acordo com os resultados, três estudos foram elegíveis: PALOMA-2 (55), MONALEESA-2 (56) e MONARCH 3 (52), os quais avaliaram o uso de palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe, respectivamente, em associação com inibidor de aromatase.

A combinação de um inibidor de CDK4/6 com inibidor de aromatase resultou em uma melhora na SLP (HR agrupado: 0,57; IC 95%: 0,50 a 0,65; $p < 0,00001$; Figura 11). As chances de resposta objetiva foram significativamente maiores com a combinação de qualquer inibidor de CDK4/6 com inibidor de aromatase *versus* inibidor de aromatase sozinho (OR Mantel–Haenszel: 1,75; IC 95%: 1,41 a 2,18; Figura 12). Do mesmo modo,

o uso de inibidores de CDK4/6 aumentaram significativamente as chances de obtenção de benefício clínico (OR Mantel–Haenszel: 1,81; IC 95%: 1,40 a 2,34; Figura 13). Não foram detectadas heterogeneidades significativas para nenhum dos desfechos avaliados: SLP ($\text{Tau}^2 < 0,01$; I^2 : 0%; $p = 0,93$), taxa de resposta objetiva (Tau^2 : 0,01; I^2 : 0%; $p = 0,72$) e benefício clínico ($\text{Tau}^2 < 0,01$; I^2 : 0%; p 0,52).

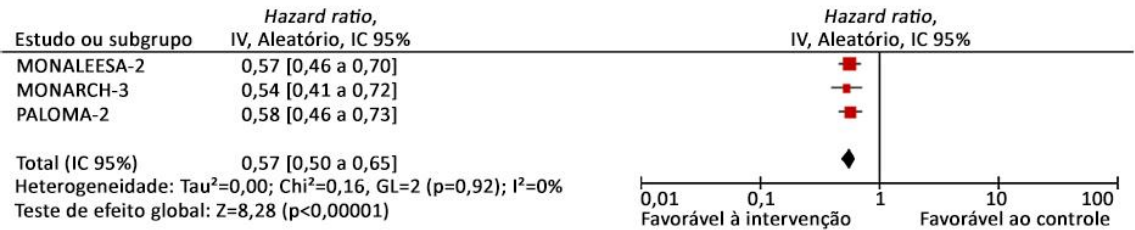


Figura 11. Forest plot para sobrevida livre de progressão. Ramos-Esquivavel, 2018. (60)

IV: intervalo variável; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

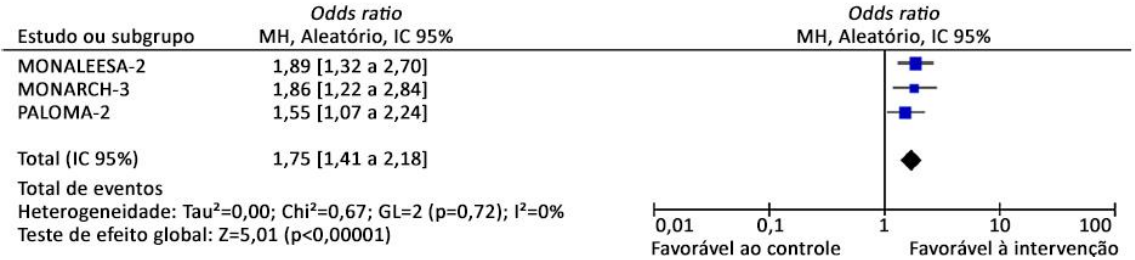


Figura 12. Forest plot para resposta objetiva. Ramos-Esquivavel, 2018. (60)

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

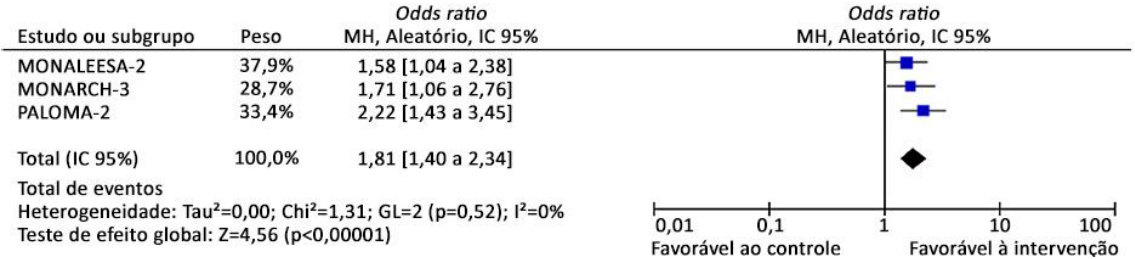


Figura 13. Forest plot para benefício clínico. Ramos-Esquivavel, 2018. (60)

MH: método Mantel-Haenszel; aleatório: modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; GL: grau de liberdade.

O número de EAs sérios foi maior em pacientes alocados para o tratamento combinado em comparação com pacientes que receberam apenas inibidor de aromatase. As chances de apresentar qualquer EA relacionado ao tratamento de grau 3 ou 4 foram significativamente maiores nos pacientes que receberam a combinação experimental (OR Mantel–Haenszel: 7,51; IC 95%: 6,01 a 9,38).

Considerando os EAs de todos os graus, neutropenia foi o mais comum, variando de 66,5% (palbociclibe) a 21,1% (abemaciclibe), seguida por leucopenia e anemia. No entanto, as taxas de neutropenia febril foram baixas, variando de 1,8% (palbociclibe) a 0,3% (abemaciclibe). Algumas toxicidades foram relatadas apenas para inibidores específicos de CDK4/6. Abemaciclibe, por exemplo, foi associado ao aumento de creatinina sérica de grau 3 em sete pacientes (2,1%), ao passo que ribociclibe foi associado ao prolongamento do intervalo QT em mais de 60 ms em nove pacientes (2,7%).

As análises de SLP de acordo com a idade, etnia, *performance status* e classificação da doença (metastático *de novo* versus metastático recorrente) apontaram que o tratamento combinado resultou em benefício significativo para todos os subgrupos em comparação com o uso de inibidor de aromatase isolado. Não foram encontradas heterogeneidade entre os subgrupos pré-especificados, exceto para raça. Especificamente, os pacientes da Ásia apresentaram um benefício maior do tratamento experimental (HR: 0,38; IC 95%: 0,26 a 0,54) em relação aos pacientes de outras partes do mundo (HR: 0,55; IC 95%: 0,45 0,67).

O estudo concluiu que a adição de inibidores de CDK4/6 ao tratamento com inibidor de aromatase melhorou significativamente a SLP, taxa de resposta objetiva e benefício clínico quando comparado à terapia apenas com inibidor de aromatase, com um perfil de segurança aceitável. Os autores consideraram que os inibidores de CDK4/6 representaram um importante avanço terapêutico no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo.

Kassem 2017 (61)

Kassem *et al.*, 2017 (61), desenvolveram uma revisão seguida de metanálise de estudos clínicos randomizados de fases II e III que incluíram dados de segurança (especialmente incidência de EAs hematológicos) do tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH-positivo e HER2-negativo com inibidores de CDK4/6.

A busca foi realizada utilizando as bases de dados PubMed, ASCO, ESMO e *San Antonio meeting database* (janeiro de 2010 a junho de 2017).

Foram identificadas 1.012 citações, das quais trinta e seis estudos foram considerados potencialmente elegíveis, sendo seis estudos foram incluídos na metanálise. (50,54,56,62–64) Três estudos compararam esquemas contendo palbociclibe *versus* esquemas que não continham palbociclibe; dois estudos utilizaram o abemaciclibe; e apenas um estudo utilizou o ribociclibe. Quatro estudos utilizaram um inibidor de aromatase como controle, enquanto dois estudos utilizaram 500 mg de fulvestranto como controle.

Considerando os pacientes tratados com inibidores de CDK4/6, a incidência de neutropenia de todos os graus variou de 41,3 a 80%, leucopenia de todos os graus de 20,8 a 45,5%, anemia de todos os graus de 18,6 a 81,8% e trombocitopenia de todos os graus de 9 a 36,2%. Em relação às toxicidades de alto grau, a neutropenia de grau 3 a 4 variou de 21,1 a 66%, leucopenia de grau 3 a 4 de 7,6 a 25,2%, anemia de grau 3 a 4 de 1,2 a 7,2% e trombocitopenia de grau 3 a 4 de 0,6 a 3,4%. A incidência de neutropenia febril variou de 0 a 1,6%.

A razão de risco (RR) para leucopenia de todos os graus foi de 11,31 (IC 95%: 8,06 a 15,87; $p < 0,0001$), 14,86 (IC 95%: 11,37 a 19,41; $p < 0,0001$) para neutropenia de todos os graus, 9,04 (IC 95%: 3,78 a 21,63; $p < 0,0001$) para trombocitopenia de todos os graus e 3,57 (IC 95%: 2,65 a 4,81; $p < 0,0001$) para anemia de todos os graus.

A RR para leucopenia de grau 3 a 4 foi de 33,86 (IC 95%: 14,59 a 78,57; $p < 0,0001$); para neutropenia de grau 3 a 4, de 44,00 (IC 95%: 24,72 a 78,33; $p < 0,0001$); para trombocitopenia de grau 3 a 4 foi de 5,70 (IC 95%: 2,03 a 16,01; $p = 0,001$); e para anemia de grau 3 a 4 foi de 2,80 (IC 95%: 1,45 a 5,41; $p = 0,002$). Não foi observado aumento estatisticamente significativo no RR de neutropenia febril, com RR de 3,29 (IC 95%: 0,93 a 11,57; $p = 0,06$).

Em relação a cada um dos medicamentos avaliados *versus* controle, a RR para leucopenia de alto grau foi de 50,49 (IC 95%: 12,57 a 202,74) para palbociclibe, 35,42

(IC 95%: 8,76 a 143,27) para ribociclibe, e 18,86 (IC 95%: 3,67 a 93,55) para abemaciclibe. Para neutropenia de alto grau, a RR foi de 44,68 (IC 95%: 20,15 a 99,05) para palbociclibe, 66,80 (IC 95%: 21,58 a 206,78) para ribociclibe e 33,06 (IC 95%: 4,56 a 239,95) para abemaciclibe. Para trombocitopenia de alto grau, a RR foi de 7,34 (IC 95%: 1,38 a 39,15) para palbociclibe, 4,94 (IC 95%: 0,24 a 102,51) para ribociclibe e 4,85 (IC 95%: 1,13 a 20,86) para abemaciclibe. Para anemia de alto grau, a RR foi de 4,66 (IC 95%: 1,25 a 5,67) para palbociclibe, 1,01 (IC 95%: 0,20 a 4,01) para ribociclibe; e 7,45 (IC 95%: 1,45 a 26,64) para abemaciclibe. A RR para neutropenia febril foi de 2,37 (IC 95%: 0,30 a 18,65) para palbociclibe, 11,13 (IC 95%: 0,62 a 200,53) para ribociclibe e 2,75 (IC 95%: 0,32 a 23,67) para abemaciclibe.

No grupo de inibidores CDK4/6, as reduções de dose e a descontinuação devido à toxicidade dos medicamentos foram frequentes. As taxas de redução da dose variaram de 31,6 a 53,9% e a descontinuação do tratamento devido secundária à toxicidade variou de 2,6 a 19,6%. A taxa de interrupção mais elevada foi com abemaciclibe, de forma que foi realizada uma alteração obrigatória na dose de 200 mg para 150 mg em 27,4% dos pacientes recrutados.

Por fim, foi realizado um teste para avaliar diferenças de subgrupo de acordo com o inibidor de CDK4/6 utilizado (palbociclibe *versus* ribociclibe *versus* abemaciclibe). Não foi observada diferença significativa nas toxicidades de todos os graus analisadas. No entanto, apenas palbociclibe e abemaciclibe foram associados com anemia de alto grau, com RR de 2,66 e 8,00, respectivamente. Apesar de palbociclibe e abemaciclibe estarem associados isoladamente com RRs de 7,34 e 7,5 para desenvolvimento de trombocitopenia de alto grau, a medida de efeito mostrou significância marginal com o abemaciclibe (IC 95%: 1,00 a 56,42, $p=0,05$) e não foi significativa com o ribociclibe (apenas um estudo que utilizou o ribociclibe foi analisado).

Os autores concluíram que o uso de inibidores de CDK4/6 está associado a um risco aumentado de EAs hematológicos de qualquer grau e de alto grau, o que parece ser um efeito desta classe de medicamentos. Entretanto, não foi observado aumento do risco de neutropenia febril na comparação *versus* terapia hormonal isolada.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia clínica e segurança do uso de Verzenios® (abemaciclibe) associado a inibidor de aromatase na terapia endócrina inicial de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Um estudo clínico randomizado de fase III foi incluído. (52)

Os resultados interinos do estudo demonstraram que o tratamento combinado de Verzenios® (abemaciclibe) com inibidor de aromatase foi associado a melhora significativa da SLP e taxa de resposta objetiva, demonstrando a atividade antitumoral de abemaciclibe como terapia inicial em pacientes com doença metastática. O benefício de SLP também foi observado entre diferentes subgrupos analisados no estudo. (52)

O perfil de segurança do tratamento foi consistente com o observado em outros estudos, sendo a diarreia de baixo grau o EA mais comum. A maioria das pacientes não necessitou de reduções de dose ou interrupção da terapia. (52)

Conclui-se que Verzenios® (abemaciclibe), em associação com um inibidor de aromatase, representa uma alternativa eficaz e segura no tratamento de mulheres com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH-positivo e HER2-negativo.

6 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
2. Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: diagnóstico e tratamento do câncer de mama. AMB; 2001.
3. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(1):21–7.
4. Nersesyan K, Robinson D, Pomerantz D. Comparison of Epidemiology and Drug Treatment in HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) in EU5. *Value Heal*. 2014;17(7):A619.
5. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
6. GLOBOCAN. Estimated number of new cases in 2018, worldwide, females, all ages [Internet]. World Health Organization. 2018 [cited 2018 Oct 30]. p. 1. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_
7. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade.
8. Lee BL, Liedke PER, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e95–102.
9. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1–2):4–13.
10. Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507–14.

11. Komen S. Molecular subtypes of breast cancer [Internet]. [cited 2018 Nov 14]. Available from: <https://ww5.komen.org/BreastCancer/SubtypesofBreastCancer.html>
12. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health*. 2014;14(1):102.
13. Dekoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): Results from a physician survey. *J Comp Eff Res*. 2012;1(5):453–63.
14. American Cancer Society (ACS). Breast cancer: facts and figures 2017-2018. World Health Organization. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2017. 42 p.
15. Barrios CH, Uema D, Cronenberger E, Lima V, Bines J, de Sant'anana RO. Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016. p. S1-01.
16. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
17. Verma S, Joy AA, Rayson D, McLeod D, Brezden-Masley C, Boileau J-F, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(11):1153–66.
18. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTL de. Survival of breast cancer women in the state of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2009;43(3):481–9.
19. Dong G, Wang D, Liang X, Gao H, Wang L, Yu X, et al. Factors related to survival rates for breast cancer patients. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3719–24.
20. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003;106(3):416–22.
21. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: An eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008;8:1–6.
22. Lotti RCB, Barra ADA, Dias RC, Makluf ASD. Impacto do Tratamento de Câncer de Mama na Qualidade de Vida. *Rev Bras Cancerol*. 2008;54(4):367–71.
23. Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The

- economic burden of metastatic breast cancer: A systematic review of literature from developed countries. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):405–15.
24. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Futur Oncol.* 2012;8(6):697–702.
 25. Justo N, Wilking N, Jonsson B, Luciani S, Cazap E. A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013;18(3):248–56.
 26. Teich V, Teich N, Nita M, Donato B, Rached R, Rahal E. PCN7 Metastatic breast cancer treatment patterns and costs of outpatient care under the Brazilian Private Health Care System perspective. *Value Heal.* 2009 Oct 1;12(7):A493–4.
 27. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005.
 28. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Carcinoma de mama: Adjuvância. SBOC; 2017. 66 p.
 29. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. 2018.
 30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 2.2018. 2018.
 31. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;[Epub ahead of print].
 32. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (initial authorisation) - Verzenios (abemaciclib). 2018.
 33. 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. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–103.
 34. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast.* 2014 Oct;23(5):489–502.
 35. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2006 Feb;33(1 Suppl 2):S2-5.
 36. Saskatchewan Cancer Agency. Breast cancer treatment guidelines. Provincial Breast Cancer Guideline Meeting. 2012.
 37. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al.

- Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357–62.
38. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013;30(10):870–84.
 39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2005 May;365(9472):1687–717. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605665440>
 40. Perjeta® (pertuzumabe) bula Anvisa atualizada em 07/05/2014.
 41. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;28(1):16–33.
 42. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Dec 18;14(6):929–40.
 43. Hecht KA, Selby C. Review of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2018;
 44. Zou X, Ray D, Aziyu A, Christov K, Boiko AD, Gudkov A V., et al. Cdk4 disruption renders primary mouse cells resistant to oncogenic transformation, leading to Arf/p53-independent senescence. *Genes Dev*. 2002;16(22):2923–34.
 45. Anders L, Ke N, Hydbring P, Choi Y, Widlund H, Chick J, et al. A Systematic Screen for CDK4/6 Substrates Links FOXM1 Phosphorylation to Senescence Suppression in Cancer Cells Lars. *Cancer Cell*. 2011;20(5):620–34.
 46. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and safety of Abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(7):740–53.
 47. ELI LILLY DO BRASIL LTDA. Verzenios® (abemaciclibe) [Bula]. 2018;1–17.
 48. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Verzenio (abemaciclib) [Bula]. 2018.

- p. 23.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Final appraisal document Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor- positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [Internet]. NICE; 2019. p. 12. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/documents/final-appraisal-determination-document>
 50. 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.
 51. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 52. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46.
 53. Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018;0(0):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4901-0>
 54. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–84.
 55. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36.
 56. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–48.
 57. 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, phas. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–39.
58. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–15.
 59. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug;36(24):2465–72.
 60. Ramos-Esquivel A, Hernández-Steller H, Savard MF, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Breast Cancer.* 2018;25(4):479–88.
 61. 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.
 62. 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;1–11.
 63. Leo A di, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR+/HER2– advanced breast cancer. In: ESMO 2017 Congress [Internet]. Madrid; 2017. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2017-Congress/MONARCH-3-Abemaciclib-as-initial-therapy-for-patients-with-HR-HER2-advanced-breast-cancer>
 64. Finn R, Martin M, Rugo H, Jones S, Im S-A, Karen A. PALOMA-2: addition of palbociclib to frontline letrozol significantly improves PFS in postmenopausal ER +/HER2– advanced breast cancer PALOMA 2. *J Clin Oncol.* 2016;34(15 Suppl.):507.
 65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: notes and checklists [Internet]. 2015. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 66. Bøttcher TM, Cold S, Jensen AB. Treatment of advanced HR+/HER2– breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review

- of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2018;0(0):1–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1532603>
67. Abdel-Razeq H. Current frontline endocrine treatment options for women with hormone receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-negative advanced-stage breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 2018;2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.04.002>
 68. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive early breast cancer: preliminary results and ongoing studies. *Breast Cancer*. 2018;25(5):506–16.
 69. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: A systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open*. 2016;1(6):1–11.
 70. Bilgin B, Sendur MAN, Şener Dede D, Akıncı MB, Yalçın B. A current and comprehensive review of cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1559–69.
 71. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Abemaciclib (Verzenio®) in combination with a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as initial therapy for advanced breast cancer (ABC). Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH; 2018. 32 p.
 72. Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Abemaciclib (Verzenio®) in combination with fulvestrant for treatment of HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer (ABC). Ludwig Boltzmann Institut. Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH; 2017. 29 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

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

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (51)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.

Parâmetros	Estudo Monarch 3 (52)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não

Parâmetros	Estudo Monarch 3 (52)
	() Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Grupo abemaciclibe: 50,6% Grupo placebo: 61,2%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (65)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Bottcher	2018	(66)	Estudos de interesse descritos individualmente.
2. Hecht	2018	(43)	Estudos de interesse descritos individualmente.
3. Messina	2018	(53)	Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO. Estudos de interesse descritos individualmente
4. Abdel-Razeq	2018	(67)	Estudos de interesse descritos individualmente.
5. Kwapisz	2018	(68)	População não está de acordo com a pergunta PICO.
6. Ramos-Esquivel	2018	(60)	Estudo de interesse descrito individualmente.
7. Kassem	2018	(61)	Estudo de interesse descrito individualmente.
8. Polk	2017	(69)	Estudo de interesse descrito individualmente.
9. Bilgin	2017	(70)	Estudo de interesse descrito individualmente.

10. LBIHTA	2018	(71)	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico. Estudo de interesse descrito individualmente.
11. LBIHTA	2017	(72)	Estudo de monitoramento do horizonte tecnológico. Estudo de interesse descrito individualmente.

LBIHTA: *Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment.*