



## Dossiê ANS

ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO  
ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM  
CÂNER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2-  
NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA

19 de Maio de 2023.

Preparado para: Eli Lilly

**Igor da Conceição Eckert**

RWE Analyst, SLR Specialist & MW

[igor.eckert@cernerenviza.com](mailto:igor.eckert@cernerenviza.com)

**Nayara Castelano Brito**

RWE Analyst

[Nayara.Castelanobrito@cernerenviza.com](mailto:Nayara.Castelanobrito@cernerenviza.com)

**Ruth Bartelli Grigolon**

RWE Manager

[Ruth.Bartelligrigolon@cernerenviza.com](mailto:Ruth.Bartelligrigolon@cernerenviza.com)

---

## Projeto:

Dossiê ANS para Abemaciclibe como tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo em alto risco de recorrência

### Preparado para:

Eli Lilly do Brasil

### Preparado por:

Cerner Enviza, an Oracle Company

Eli Lilly do Brasil.

Título do documento / 1º autor, 2º autor – São Paulo, 2023.  
N. de folhas.88

Dossiê Técnico-Científico – Cerner Enviza<sup>SM</sup>.

1. Abemaciclibe. 2. Tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo em alto risco de recorrência. I. 1º autor [Abdala, Luisa]. II. 2º autor [Reinert, Tomas]. III. Cerner Enviza<sup>SM</sup>. IV. ABEMACICLIBE COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DE PACIENTES ADULTOS COM CÂNER DE MAMA INICIAL, RH-POSITIVO, HER2-NEGATIVO, EM ALTO RISCO DE RECORRENCIA.

São Paulo, 19 de Maio de 2023.

# Conteúdo

<b>Conteúdo.....</b>	<b>3</b>
<b>Figuras .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabelas .....</b>	<b>6</b>
<b>Abreviaturas .....</b>	<b>7</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>8</b>
1.1. Descrição do Documento .....	8
1.2. Contexto .....	8
1.3. Objetivo .....	8
<b>2. RESUMO EXECUTIVO.....</b>	<b>9</b>
<b>3. TECNOLOGIA AVALIADA.....</b>	<b>12</b>
<b>4. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO.....</b>	<b>16</b>
4.1. Epidemiologia.....	16
4.2. Fisiopatologia .....	17
4.3. Apresentação Clínica .....	18
4.4. Etiologia, diagnóstico, estadiamento e prognóstico .....	18
4.4.1. Etiologia.....	18
4.4.2. Diagnóstico.....	19
4.4.3. Estadiamento e classificação de risco .....	22
4.4.4. Prognóstico .....	25
4.5. Impacto da doença.....	25
4.6. Abordagem terapêutica .....	27
4.6.1. Diretrizes do Ministério da Saúde (2019).....	27
4.6.2. Agência Nacional de Saúde Suplementar .....	29
4.6.3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) .....	30
4.6.4. Agências internacionais .....	31
4.7. Limitações dos tratamentos atuais e necessidade não-atendida .....	34
<b>5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA .....</b>	<b>36</b>
5.1. Objetivo .....	36
5.2. Métodos da revisão sistemática.....	36
5.2.1. Pergunta clínica.....	36
5.2.2. Critérios de elegibilidade .....	37

5.2.3.	Bases de dados utilizadas .....	37
5.2.4.	Termos de busca utilizados .....	37
5.2.5.	Identificação dos estudos.....	37
5.2.6.	Recuperação e Extração dos Dados .....	37
5.2.7.	Análise de qualidade de estudo e risco de viés.....	38
5.2.8.	Avaliação da qualidade da evidência.....	38
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
6.1.	Seleção dos estudos .....	39
6.2.	Caracterização do estudo monarchE .....	41
6.2.1.	Introdução .....	41
6.2.2.	Desenho do estudo .....	41
6.2.3.	Resultados .....	44
	Avaliação de risco de viés.....	62
6.2.4.	Maiores considerações sobre o desenho do estudo .....	63
6.2.1.	Avaliação da qualidade de evidência (GRADE) .....	66
6.3.	Recomendações de outras agências de ATS.....	68
6.3.1.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) .....	68
6.3.2.	Scottish Medicines Consortium (SMC) .....	68
6.3.3.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) .....	68
6.3.4.	The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) .....	69
<b>7.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>70</b>
7.1.	Sumário dos achados principais .....	70
7.2.	Considerações sobre segurança e tolerabilidade.....	70
7.3.	Risco de viés e qualidade da evidência .....	71
7.4.	Considerações sobre a validade dos desfechos .....	71
7.5.	Limitações .....	73
7.6.	Implicações para a prática .....	74
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>75</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>
	<b>Anexos .....</b>	<b>83</b>

# Figuras

Figura 1. Apresentação anatômica e subtipos histológicos do câncer de mama (5) .....	17
Figura 2. Visualização por imagem do câncer de mama (5) .....	20
Figura 3. Algoritmo de tratamento para câncer de mama inicial, RH+, HER2-. Traduzido e adaptado das diretrizes do NICE (NG101) .....	32
Figura 4. Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo. ....	33
Figura 5. Fluxo de tratamento no contexto da terapia adjuvante. ....	33
Figura 6. Esquematização do cuidado com terapia adjuvante. Adaptado de NCCN, 2023. ....	34
Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos .....	40
Figura 8. Esquematização do fluxo de alocação e acompanhamento (monarchE trial) .....	42
Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 15 meses de acompanhamento .....	47
Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 15 meses de acompanhamento .....	48
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 27 meses de acompanhamento .....	49
Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 27 meses de acompanhamento .....	50
Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 42 meses de acompanhamento .....	51
Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 42 meses de acompanhamento .....	51
Figura 15. Investigação da suposição de riscos proporcionais para Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI) na análise por intenção de tratar (ITT): resíduos de Schoenfeld. ....	52
Figura 16. Eventos relacionados a SLRD estratificados por status de sobrevida. ....	53
Figura 17. Descontinuações no grupo abemaciclibe por razões além de recorrência .....	58
Figura 18. Descontinuações no grupo abemaciclibe por eventos adversos .....	58
Figura 19. Modificações de dose do abemaciclibe. ....	59
Figura 20. Percentual de desfechos relatados pelos pacientes (PROs) por visita .....	61
Figura 21. Avaliação do risco de viés do estudo monarchE pelo RoB 2. ....	65

# Tabelas

Tabela 1. Potenciais informações no relatório patológico do câncer de mama .....	21
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019 .....	23
Tabela 3. Classificação de risco adaptada de Saint Gallen, 2007. Ministério da Saúde, 2019. ....	24
Tabela 4. Tratamento adjuvante para pacientes de alto risco. Ministério da Saúde, 2019. ....	28
Tabela 5. Tratamento oral para câncer de mama coberto pela ANS, 2021.(43).....	29
Tabela 6. Tratamento adjuvante recomendado para pacientes com câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo. Adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2021. ....	30
Tabela 7. Estratégia PICO para RSL .....	36
Tabela 8. Características clínicas e demográficas principais na linha de base .....	45
Tabela 9. Publicações identificadas na revisão sistemática .....	46
Tabela 10. Benefício ao longo do tempo: análise Piecewise para Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI) e Sobrevida Livre de Recidiva Distante (SLRD) .....	52
Tabela 11. Eventos adversos emergidos do tratamento a despeito de atribuição causal .....	55
Tabela 12. Adequação do desenho do estudo de acordo com orientações do FDA .....	63
Tabela 13. Sumário dos achados para eficácia e segurança.....	66
Tabela 14. Sumário dos achados para qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) .....	67

# Abreviaturas

<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ANS</b>	Agência Nacional de Saúde Suplementar
<b>ATS</b>	Avaliação de Tecnologias em Saúde
<b>CDK4/6</b>	Inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination
<b>DALY</b>	Anos de vida ajustados pela incapacidade
<b>DDT</b>	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
<b>EA</b>	Evento adverso
<b>ECR</b>	Ensaio clínico randomizado
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-B</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
<b>FACT-ES</b>	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms
<b>FACIT-Fatigue</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>G-CSF</b>	Fator estimulador de colônias de granulócitos
<b>GRADE</b>	The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
<b>HER2</b>	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>MedDRA</b>	Medical Dictionary for Regulatory Activities
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde
<b>RE</b>	Receptor de estrogênio
<b>RH</b>	Receptor Hormonal
<b>RoB 2</b>	RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>RSL</b>	Revisão sistemática de literatura
<b>RT-PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa
<b>SBOC</b>	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>SLDI</b>	Sobrevida livre de doença invasiva
<b>SLRD</b>	Sobrevida livre de recidiva a distância
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>UI</b>	Unidade internacional

# 1. APRESENTAÇÃO

## 1.1. Descrição do Documento

Este documento refere-se à avaliação de eficácia, segurança, econômica e impacto orçamentário sobre Verzenios® (abemaciclibe) como tratamento adjuvante para pacientes adultos com câncer de mama inicial de alto risco (RH+, HER2-) para avaliação da sua incorporação no Sistema de Saúde Suplementar, demandada pela Eli Lilly do Brasil.

## 1.2. Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis para a maximização dos resultados em saúde. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos, são mensurados.

## 1.3. Objetivo

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre a efetividade e segurança do abemaciclibe (Verzenios®) combinado à terapia endócrina para pacientes adultos com câncer de mama inicial, com receptor hormonal (RH)-positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)-negativo, linfonodo-positivo, em alto risco de recorrência. Buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os riscos e benefícios de abemaciclibe. Este PTC foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde. A revisão sistemática que compõe este relatório foi elaborada pela Cerner Enviza, an Oracle Company™.



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Demandante:** Eli Lilly do Brasil

**Contexto:** tratamento ambulatorial

**Título/pergunta:** Qual é a eficácia e segurança de Verzenios® (abemaciclibe) como tratamento adjuvante à terapia endócrina, comparado à terapia endócrina isolada, no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH+, HER2-, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência?

**População-alvo:** adultos com câncer de mama inicial RH+, HER2-, nodo-positivo, com alto risco de recorrência.

**Tecnologia:** Verzenios® (abemaciclibe).

**Comparador:** tratamento usual (terapia endócrina)

**Delineamento de estudos elegíveis:** Ensaios clínicos randomizados (ECR) e RSLs (revisões sistemáticas da literatura) de ECRs, com ou sem meta-análises.

**Processo de busca e seleção de evidências:** foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (RSL) em três bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), Embase e CENTRAL (via Cochrane Library), sem restrições de linguagem ou data de publicação.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** foram identificadas cinco publicações referentes a um ECR (monarchE) multicêntrico, de fase III, conduzido em 38 países, com 297 (5,26%) dos participantes no Brasil. Destes estudos, três relataram dados de eficácia e segurança em momentos distintos do tempo, um estudo relatou dados estratificados para pacientes em quimioterapia neoadjuvante, e outro relatou dados de segurança e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Neste estudo, 2808 pacientes foram randomizados para receber abemaciclibe + terapia endócrina (TE), enquanto 2829 para TE isolada. A primeira análise interina (ponto de corte: Março de 2020) com mediana de acompanhamento de 15,5 meses demonstrou resultado favorável ao abemaciclibe, com significância estatística e relevância clínica para sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) (HR: 0,75; IC95%: 0,60 – 0,93) e sobrevida livre de recidiva distante (SLDI) (HR: 0,72; IC95%: 0,56 – 0,92). Em análise mais recente com mediana de 42 meses de acompanhamento (ponto de corte: Julho de 2022), os resultados foram não apenas consistentes com as análises anteriores, mas foi observado também um incremento na magnitude do benefício para SLDI (HR: 0,664; IC95%: 0,578 – 0,762) e SLRD (HR: 0,659; IC95%: 0,567 – 0,767). Os dados para sobrevida global (SG), ainda imaturos, indicam estimativa pontual favorável ao abemaciclibe + TE (hazard ratio: 0,929; IC95%: 0,748 – 1,153), sem significância estatística. Em análise *piecewise* investigando o efeito de abemaciclibe ao longo do tempo, foi observado aumento progressivo da magnitude de efeito do tratamento ano-a-ano que se estende após o período de tratamento, indicando efeito *carryover* do medicamento. Os

eventos adversos (EAs) de grau 3 – 4 mais comuns foram neutropenia (19,6% vs. 0,9%), leucopenia (11,4% vs. 0,4%) e diarreia (7,8% vs. 0,2%) nos grupos abemaciclibe + TE e TE isolada, respectivamente. EAs graves ocorreram em 15,5% dos pacientes recebendo abemaciclibe + TE comparado a 9,1% no grupo TE. Os EAs foram satisfatoriamente manejados com medicamentos, omissão de doses (61,7%) e/ou reduções nas doses (43,4%). Em relação à QVRS, o grupo abemaciclibe apresentou pior pontuação apenas no item relacionado a diarreia; o remanescente das pontuações foram similares entre os grupos, sem evidência de diferença clinicamente relevante no incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento, fadiga, artralgia ou sintomas endócrinos.

**Qualidade da evidência:** o estudo monarchE foi adequadamente conduzido e dimensionado, refletindo em alta validade interna global para um ensaio clínico randomizado pragmático de fase III. A avaliação formal risco de viés pelo RoB 2 indicou baixo risco em quatro dos cinco domínios e ‘alguma preocupação’ apenas no domínio relacionado a viés de aferição dos desfechos. De acordo com o sistema GRADE, a qualidade da evidência relacionada à eficácia clínica foi julgada como alta para os desfechos SLDI e SLRD e baixa para o desfecho SG, sendo graduada para baixo em dois níveis por imprecisão grave devido a amplos intervalos de confiança. Em relação à segurança, a qualidade da evidência foi julgada como alta. A qualidade da evidência foi julgada como moderada para os desfechos relacionados a qualidade de vida, graduada para baixo em um nível por risco de viés para desfechos subjetivos devido à natureza *open-label*, sem cegamento a nível do participante/aferidor do desfecho.

**Experiência Internacional:** Abemaciclibe é recomendado por agências internacionais de ATS para pacientes adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência, com base no estudo monarchE. A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, recomendou reembolso da tecnologia para adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo após ressecção cirúrgica com alto risco de recorrência baseado em certas características de alto risco e escore Ki-67 superior a 20%, desde que prescrito por clínicos com expertise em oferecer terapia sistêmica. A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou uso em combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência, com ressalva de que mulheres pré- e peri-menopausa recebendo terapia endócrina com inibidor de aromatase devam receber um agonista da LHRH. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, emitiu recomendação favorável ao abemaciclibe com terapia endócrina como uma opção para o tratamento adjuvante de adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência, definido por características clínicas e patológicas específicas.

**Considerações finais:** A adição de abemaciclibe a terapia endócrina é capaz de reduzir o risco de recidiva e eventos invasivos sem prejuízo importante à qualidade de vida e perfil manejável de eventos adversos, com evidência de benefício sustentado e progressivamente incremental mesmo após o término do período de tratamento. A incorporação de abemaciclibe preenche uma importante necessidade atualmente não-atendida no contexto do câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo com alto risco de recorrência.



### 3. TECNOLOGIA AVALIADA

**Tecnologia:** abemaciclibe

**Tipo:** medicamento.

**Classe terapêutica:** inibidores da proteína quinase

**Nome comercial:** VERZENIOS®

**Número de registro:** 112600199

**Detentor do registro:** ELI LILLY DO BRASIL LTDA

**Apresentações:** VERZENIOS é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 50 ou 100 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 comprimidos, ou com 150 ou 200 mg de abemaciclibe, em embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos, com validade de 36 meses.

**Indicação aprovada na Anvisa:** existem duas indicações aprovadas na ANVISA:

1. Câncer de mama avançado ou metastático

Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR positivo) e receptor do fator de crescimento humano epidérmico 2 negativo (HER2 negativo): em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial; em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.

2. Câncer de mama inicial

Combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, receptor hormonal positivo (HR+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-) e linfonodo positivo, **sendo esta a indicação pleiteada no presente dossiê.**

**Modo de administração:** VERZENIOS® é administrado por via oral, com ou sem alimentos. O medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

**Posologia:** no câncer de mama precoce/inicial, a dose recomendada de VERZENIOS é 150 mg via oral, duas vezes ao dia, em combinação com terapia endócrina. Deve-se administrar a dose recomendada da terapia endócrina, conforme a sua bula, quando administrada com VERZENIOS. Recomenda-se que o tratamento com VERZENIOS continue por um período de 2 anos ou até a recorrência da doença, ou

toxicidade inaceitável. O tratamento de algumas reações adversas pode exigir a interrupção da dose e/ou redução da dose. Se a redução da dose for necessária, é recomendado que a dose seja reduzida em 50 mg por vez, e que VERZENIOS seja descontinuado para os pacientes que não conseguirem tolerar 50 mg duas vezes ao dia.

**Contraindicações:** VERZENIOS é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula

**Precauções:** Diarreia: a incidência de diarreia ocorreu em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Instruir os pacientes de que ao primeiro sinal de intestino solto, eles devem iniciar terapia antidiarreica como loperamida, aumentar os fluidos orais e notificar seu médico ou profissional de saúde para instruções adicionais e acompanhamento apropriado. Para diarreia Grau 2 persistente, Grau 3 ou 4 ou diarreia que exija hospitalização, suspender VERZENIOS até que a toxicidade se resolva para  $\leq$  Grau 1, e depois reiniciar VERZENIOS na próxima dose mais baixa (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR). Neutropenia: foi relatada neutropenia Grau  $\geq 3$  em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Realize hemogramas completos antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. A modificação da dose é recomendada para os pacientes que desenvolvem neutropenia Graus 3 ou 4 (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR). Aumento de ALT: foi relatado aumento de ALT Grau  $\geq 3$  em pacientes que receberam VERZENIOS em estudos de câncer de mama. Monitore a ALT antes do início da terapia com VERZENIOS, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses, mensalmente durante os próximos 2 meses e conforme clinicamente indicado. Com base no nível das elevações de ALT, pode ser necessária a modificação da dose de VERZENIOS (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR). Tromboembolismo venoso: foram relatados eventos tromboembólicos venosos em pacientes tratados com VERZENIOS combinado com fulvestranto ou inibidores da aromatase em estudos de câncer de mama. Monitore os pacientes para sinais e sintomas de trombose venosa profunda e 11 embolismo pulmonar e tratar conforme clinicamente apropriado (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR). Doença pulmonar intersticial/pneumonite: foi relatada doença pulmonar intersticial e/ou pneumonite em pacientes recebendo VERZENIOS (ver REAÇÕES ADVERSAS). Monitorar pacientes para sintomas pulmonares indicativos de doença pulmonar intersticial/pneumonite e tratar conforme clinicamente apropriado. Baseado na gravidade da doença pulmonar intersticial/pneumonite, pode ser requerida modificação na dose de VERZENIOS (ver POSOLOGIA). Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: em ratos machos tratados por aproximadamente dois anos com VERZENIOS em níveis de exposição menores ou semelhantes aos observados em pacientes tratados com VERZENIOS 150 mg ou 200 mg duas vezes ao dia, VERZENIOS causou hiperplasia das células intersticiais (Leydig) e adenomas benignos nos testículos. Não se sabe se esse efeito ocorrerá em humanos. Os estudos de genotoxicidade em relação a VERZENIOS e seus principais metabólitos humanos ativos foram negativos. Os efeitos de VERZENIOS sobre os órgãos reprodutores primários em camundongos, ratos e cães; na fertilidade masculina em ratos; e na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos foram

avaliados em estudos de toxicidade de doses repetidas. Embora nenhum efeito sobre a fertilidade masculina tenha sido observado em ratos, os efeitos citotóxicos para o trato reprodutor masculino em camundongos, ratos e cães indicam que VERZENIOS pode comprometer a fertilidade em machos. Não foram observados efeitos sobre os órgãos reprodutores femininos em camundongos, ratos ou cães. Não foram observados efeitos na fertilidade feminina e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

Potencial reprodutivo: mulheres com potencial reprodutor devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e por 3 semanas após a última dose de VERZENIOS. Gravidez (categoria C): com base nos achados em animais, VERZENIOS pode causar dano fetal quando administrado para uma mulher grávida. Em estudos em animais, VERZENIOS foi teratogênico e causou diminuição do peso fetal nas exposições maternas que foram semelhantes à exposição clínica humana, com base na AUC na dose humana recomendada. Não existem dados disponíveis em seres humanos que informem o risco associado ao medicamento. Informe as mulheres grávidas sobre o possível risco para o feto. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: não existem dados sobre a presença de VERZENIOS no leite materno, os efeitos de VERZENIOS sobre a criança lactente ou os efeitos de VERZENIOS sobre a produção de leite. Tendo em vista que muitos medicamentos são excretados no leite humano e em virtude do potencial de reações adversas graves em crianças lactentes devido a VERZENIOS, aconselhe a mulher lactante a descontinuar a amamentação durante o tratamento com VERZENIOS. Uso pediátrico: A segurança e a eficácia de VERZENIOS em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Uso geriátrico: em geral, nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre pacientes  $\geq 65$  anos de idade e pacientes mais jovens. Dos 2.791 pacientes tratados com VERZENIOS no monarchE, 15,4% tinham 65 anos ou mais e 2,7% tinham 75 anos ou mais. Dos 900 pacientes que receberam VERZENIOS nos estudos MONARCH 1, MONARCH 2 e MONARCH 3, 38% tinham 65 anos ou mais e 10% tinham 75 anos ou mais. As reações adversas mais comuns ( $\geq 5\%$ ) de Grau 3 ou 4 em pacientes com  $\geq 65$  anos de idade nos estudos MONARCH 1, 2 e 3 foram neutropenia, diarreia, fadiga, náusea, desidratação, leucopenia, anemia, infecções e aumento da ALT. Pacientes com insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (Child-Pugh A ou B). Reduzir a frequência de dose ao administrar VERZENIOS a pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C). Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (CLcr  $\geq 30$ -89 mL/min, estimado por Cockcroft-Gault 12 [C-G]). A farmacocinética de VERZENIOS em pacientes com comprometimento renal grave (CLcr  $< 30$  mL/min, C-G), nefropatia em estágio terminal ou em pacientes em diálise é desconhecida. Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não foram realizados estudos para determinar os efeitos de VERZENIOS sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

**Eventos adversos:** As reações adversas adicionais que ocorreram com uma incidência global de  $< 10\%$  dos pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: prurido (8,1%), dispepsia (7,6%), disgeusia (5,2%), distúrbio das unhas (5,3%), aumento do lacrimejamento (5,2%), doença pulmonar

intersticial/pneumonite (2,9%) e eventos tromboembólico venoso (2,4%). Mortes durante o tratamento ou durante o acompanhamento de 30 dias, independentemente da causalidade, foram relatadas em 15 casos (0,5%) de pacientes tratados com VERZENIOS mais terapia endócrina versus 16 casos (0,6%) de pacientes tratados com terapia endócrina. As causas de morte para os pacientes que receberam VERZENIOS mais terapia endócrina foram: parada cardíaca (n=1), insuficiência cardíaca (n=2), infarto do miocárdio (n=1), fibrilação ventricular (n=1), hemorragia cerebral (n=1), pneumonite (n=1), hipóxia (n=1), diarreia (n=1), deterioração geral da saúde física (n=1) e doença do estudo (n=4).

**Descrição da tecnologia:** VERZENIOS® (abemaciclibe) é um inibidor de quinase com nome químico 2-Pirimidinamina, N-[5-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-2-piridinil]-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-metil-1-(1-metiletil)-1H-benzimidazol-6-il]. Abemaciclibe possui a fórmula empírica C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub> e um peso molecular de 506,59.

**Mecanismo de ação:** Verzenios® (abemaciclibe) é um inibidor de CDK4/6. 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. A ciclina D1 é um alvo transcricional importante do receptor de estrogênio. Após ligação do ligante de estrogênio com seu receptor, a ciclina D1 é criticamente necessária para a transição da fase de reprodução celular de G1 para S de um modo dependente de CDK/ciclina D. A ativação das CDK4/6 é essencial para a proliferação do ciclo celular, sendo um dos mecanismos de crescimento do câncer de mama. O tratamento com abemaciclibe pode levar a um efeito antitumoral prolongado por indução de senescência das células tumorais, bem como apoptose e modificação de mecanismos celulares levando a redução do crescimento do câncer através da inibição seletiva de CDK4/6.



## 4. INTRODUÇÃO DO PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

### 4.1. Epidemiologia

O câncer de mama é o câncer mais diagnosticado entre mulheres globalmente, sendo a principal causa de morte por câncer nessa população. Em 2020, foi estimado que mais de 2,2 milhões de novos casos tenham sido diagnosticados em ambos sexos, refletindo em uma taxa de incidência ajustada pela idade de 47,8 casos a cada 100.000 habitantes. Neste mesmo período, a taxa de mortalidade ajustada por idade foi de 13,6 mortes a cada 100.000 habitantes(1).

No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente e primeira causa de morte por câncer na população feminina. A mortalidade proporcional por câncer em mulheres, no período de 2016 a 2020, indica que óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar no país, representando 16,3% do total (2). De acordo com dados do INCA, a taxa de mortalidade em 2020 foi de 11,84 óbitos/100.000 mulheres, sendo levemente maior nas regiões Sudeste e Sul, com 12,64 e 12,79 óbitos a cada 100.000 mulheres, respectivamente. A taxa de mortalidade padronizada pela população brasileira por câncer de mama no ano de 2019 foi de 8,41 mortes a cada 100.000 habitantes(2).

A proporção de casos de câncer de mama pode ser também estimada de acordo com subtipos moleculares. Em 2019, um estudo brasileiro estimou que, em mulheres com até 40 anos de idade, a proporção de pacientes com status HER2 negativo foi de 70,4% e RH-positivo de 71,1%. Em mulheres acima de 40 anos, as proporções de HER2 negativo e RH positivo foram maiores, de 77,7% e 79,4%, respectivamente (3,4)).

Em uma publicação do estudo AMAZONA III (3), conduzido no Brasil entre 2016 e 2018, as características sociodemográficas e clínico-patológicas de 2950 pacientes com câncer de mama foram descritas. A mediana de idade foi de 53,9 anos, com doença de estágio II e III em sua maioria (68,6%), do subtipo histológico ductal infiltrante (80,9%). O subtipo de câncer mais comum foi luminal A (48%), seguido de luminal B HER2 positivo (17%), triplo-negativo (15,6%) e luminal B HER2-negativo (12,1%). Dados importantes sobre as comparações entre características das pacientes atendidas pelo sistema público e privado também foram relatados neste estudo, indicando que o sistema público detecta mais frequentemente câncer de mama sintomático, em estágios mais avançados e com subtipos mais agressivos comparado ao setor privado. O subtipo luminal A foi mais frequentemente observado no setor

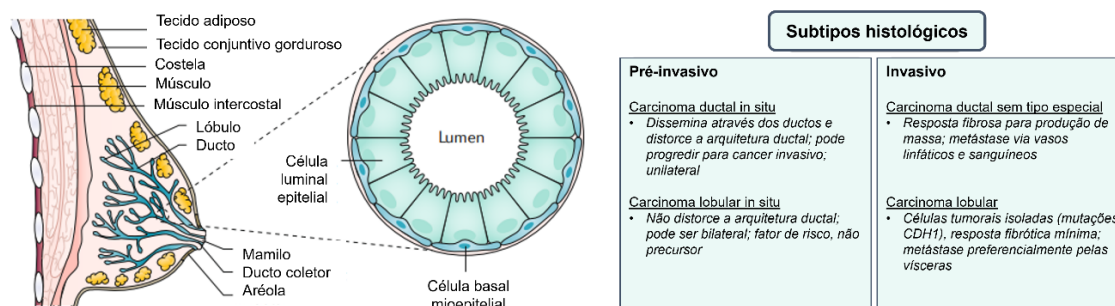


privado comparado ao público (53,7 vs. 44,2%), enquanto luminal B HER2 positivo (19,2% vs. 14,2%) e HER2 positivo (8,8% vs. 5,1%) foram mais comuns no sistema público. Além disso, pacientes atendidas no setor privado foram mais frequentemente diagnosticadas com doença em estágio I, enquanto o setor público apresentou maior proporção de doença em estágio III (33,5% vs. 14,7%) comparado ao setor privado.

## 4.2. Fisiopatologia

Anatomicamente, as mamas apresentam ligamentos que as sustentam e as ligam na parede torácica. Existem 15 a 20 lobos organizados circularmente que formam a mama; a gordura que cobre os lobos determina o tamanho e o formato da mama. Cada lobo é formado por lóbulos que contém as glândulas responsáveis pela produção de leite frente a uma estimulação hormonal. O câncer de mama sempre evolui de forma silenciosa, sendo descoberto pela maioria das pacientes durante rastreamento de rotina. Alguns casos podem apresentar com um nodo acidentalmente descoberto, mudança no tamanho ou formato da mama, ou secreção mamilar, embora mastalgia não seja incomum (5).

**Figura 1. Apresentação anatômica e subtipos histológicos do câncer de mama (5)**



O exato mecanismo através do qual o câncer de mama se inicia é desconhecido, apesar de esforços para sua caracterização molecular e delineamento da sua formação e progressão. A nível celular, são implicados dois modelos distintos: o modelo de evolução clonal (em que mutações acumulam, mudanças epigenéticas nas células tumorais ocorrem, e as células mais “aptas” sobrevivem) e o modelo de célula tronco tumoral (em que apenas as células cancerígenas precursoras iniciam e sustentam a progressão da doença). A nível morfológico, existem um contínuo de lesões e modificações genéticas de glândulas normais ao câncer. A nível molecular, há evidências que sugerem que o câncer de mama evolui através de duas vias divergentes, relacionadas principalmente à expressão do receptor de estrogênio e ao grau e proliferação do tumor: 1) a via tipo baixo grau, em que o grupo luminal A e até certo ponto luminal B são característicos; e 2) a via tipo alto grau, característica de tumores de intermediário a alto grau, incluindo tumores HER2 positivo e triplo-negativo.

O DNA é responsável por transmitir informações essenciais para a organização, forma, atividade e reprodução celular aos cromossomos. Assim como em todo câncer, mutações genéticas podem ocorrer, levando a informações errôneas para as atividades dos genes. Essas alterações podem ocorrer em proto-oncogenes, que são inativos em células normais, transformando-os em oncogenes, os quais são

responsáveis pela carcinogênese de células normais. As células afetadas por carcinogênese multiplicam-se descontroladamente, acumulando-se para formar tumores e invadir tecidos vizinhos. Tumores malignos também adquirem a capacidade de se desprender do tumor original e migrar, formando metástases em órgãos distantes. Eles perdem a função especializada e, ao substituir células normais, prejudicam a função do órgão afetado.

O processo de carcinogênese é geralmente lento, podendo levar vários anos para que uma célula prolifere e dê origem a um tumor palpável. Esse processo é composto por vários estágios, incluindo o estágio de iniciação, em que os genes são afetados por fatores cancerígenos, o estágio de promoção, em que os agentes oncopromotores atuam na célula já alterada, e o estágio de progressão, caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula. No câncer de mama, o tempo médio para ocorrer a duplicação celular é de 100 dias. O tumor pode ser palpável quando atinge 1 centímetro de diâmetro. Uma esfera de 1cm contém aproximadamente 1 bilhão de células, que é o resultado de 30 duplicações celulares. Assim, uma célula maligna levará cerca de 10 anos para se tornar um tumor palpável de 1cm (6).

### 4.3. Apresentação Clínica

A presença de nódulos mamários é a manifestação clínica mais frequentemente observada em pacientes com câncer de mama, sendo estimada em 83% (n = 1922) em um estudo que incluiu 2316 mulheres com câncer de mama sintomático (7). No entanto, 1 a cada 6 mulheres com câncer de mama não apresentam nódulo mamário; nesses casos, é comum que vivenciem uma variedade de sintomas antes de buscar atendimento médico. Sinais e sintomas característicos da doença, embora menos frequentes, incluem anormalidades no mamilo (6,8%), dor mamária (6,4%), ulceração mamária (1,1%), nódulo axilar (1,2%), anormalidades do contorno da mama (0,7%) e dor nas costas (1,0%) (7).

### 4.4. Etiologia, diagnóstico, estadiamento e prognóstico

#### 4.4.1. Etiologia

Os diversos fatores de risco para câncer de mama incluem fatores modificáveis e não-modificáveis (**Tabela 4**). Os principais fatores não-modificáveis incluem sexo feminino, primariamente devido à maior estimulação hormonal pela ação do estrogênio e da progesterona, bem como disrupções no balanço destes hormônios (8,9). Menos de 1% de todos os casos correm em homens; no entanto, câncer de mama em homens é uma doença rara que, no momento do diagnóstico, tende a se apresentar de forma mais avançada comparado a mulheres. Na população masculina, os principais fatores de risco são idade avançada, mutações BRCA2/BRCA1, altos níveis de estrogênio, Síndrome de Klinefelter, exposição a radiação e história familiar de câncer de mama (10).

Outros fatores não-modificáveis incluem idade avançada (cerca de 80% dos pacientes com câncer de mama têm pelo menos 50 anos de idade, e mais de 40% têm pelo menos 65 anos de idade); história familiar (aproximadamente 13 – 19% dos pacientes têm um parente de primeiro grau com a mesma

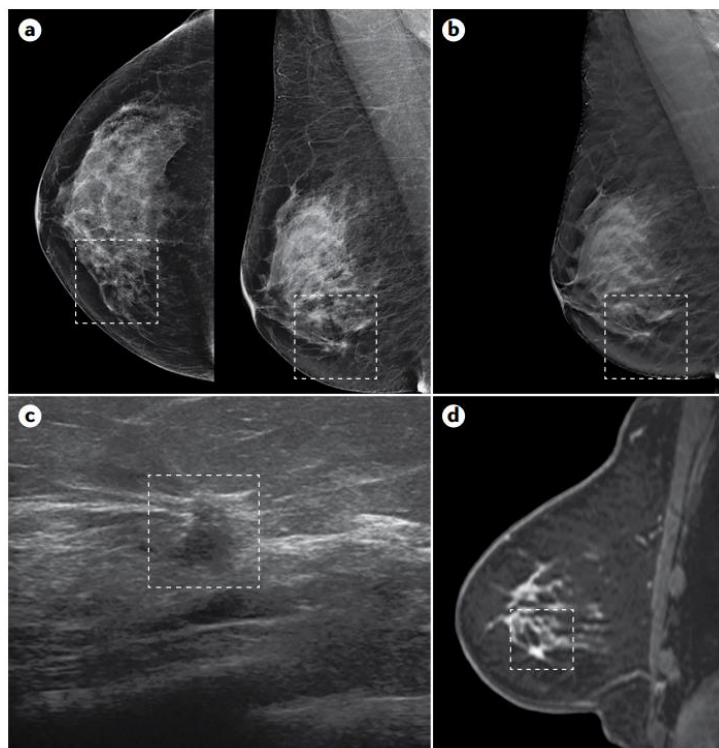
condição); história familiar de câncer de ovário; mutações genéticas, em especial nos genes *BRCA1* e *BRCA2*; história reprodutiva; densidade do tecido da mama; história pessoal de câncer de mama; e exposição prévia a radioterapia no tórax. Os principais fatores de risco modificáveis incluem uso de medicamentos (especialmente terapia de reposição hormonal), atividade física, índice de massa corporal; consumo de álcool e tabagismo (11).

#### 4.4.2. Diagnóstico

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDTs) do Câncer de Mama elaboradas pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico pode ser realizado por biópsia da lesão quando há suspeita de neoplasia em exames de detecção precoce, como mamografia ou exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração). O objetivo da biópsia inicial é obter um material suficiente para diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas. Uma nova anamnese é recomendada após confirmação do diagnóstico por estudo histopatológico, com ênfase na história familiar, comorbidades, fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Além disso, recomenda-se que o exame físico completo seja realizado à procura de outros potenciais sítios de doença.

A base do diagnóstico do câncer de mama segue o padrão de diagnóstico patomorfológico, em que os resultados do estudo histopatológico incluem o tipo histológico do tumor, seu grau de malignidade histológica, grau de avanço de acordo com a classificação TMN, informação sobre a completude do procedimento, infiltração das células neoplásicas nos vasos peridurais, expressão dos receptores de estrogênio e progesterona, expressão do receptor HER2 e, mais recentemente, índice Ki-67 de proliferação celular (12).

**Figura 2. Visualização por imagem do câncer de mama (5)**



*Caso: mulher na pós-menopausa, 53 anos de idade, sem história familiar ou achados clínicos. Realizou memografia de rotina para rastreio do câncer de mama, que detectou lesão na mama direita (**painel a**, vista craniocaudal (esquerda) e vista oblíqua mediolateral (direita)). As imagens também foram adquiridas por tomossíntese mamária, que evidenciou pequena lesão espiculada no quadrante inferior interno (**painel b**, visão oblíqua mediolateral). A lesão foi investigada também por ultrassonografia (**painel c**) e a biópsia confirmou um carcinoma ductal invasivo na histologia. No painel d, achados da ressonância magnética mostram a massa espiculada realçada. O tumor é indicado dentro das linhas tracejadas em cada painel.*

Os casos de câncer podem ser divididos em dois tipos histopatológicos invasivos: o mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), enquanto o remanescente dos casos são carcinoma lobular infiltrantes (CLI). Os CLIs são mais frequentemente doenças multicêntricas, apresentando-se ao diagnóstico em ambas as mamas, em sua maioria acometendo mulheres mais idosas e tipicamente apresenta positividade para receptores hormonais (RH), com prognóstico mais favorável comparado a pacientes com CDI.

O câncer de mama pode, ainda, ser classificado molecularmente por análise genética do material histopatológico ou, mais comumente, por imuno-histoquímica. Os cinco subtipos moleculares são luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e basal-símile, que variam na evolução clínica e prognóstico. Na prática clínica, pacientes com câncer de mama são estratificadas e tratados com base na expressão de certos receptores de tumor que foram demonstrados como importantes biomarcadores preditivos e prognósticos, além dos critérios clínico-patológicos. O status dos receptores hormonais de estrogênio (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do status do HER2 são

os mais principalmente utilizados. Coletivamente, o RE e o RP podem ser referidos como receptores hormonais (RH). O status de RH e HER2 são denotados como positivos ou negativos.

Geralmente, o câncer RH positivo é tratado com sucesso utilizando uma variedade de medicamentos que modulam RE ou reduzem os níveis de estrogênio, conhecidas como hormonioterapia ou terapia endócrina. A hiperexpressão do oncogene HER2 (que pertence a família do EGFR/HER e permite uma ativação constitutiva de fatores de crescimento que sinalizam e ativam a sobrevivência de células do câncer de mama, proliferação e invasão) está associada a um pior prognóstico. Aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de mama não apresentam tumores que hiperexpressam HER2 e são, portanto, HER2 negativos. Pacientes com tumores RH positivo e HER2 negativo são os mais comuns dentro todos os subtipos de câncer de mama, representando 70% dos casos, sendo esta a população de interesse da presente submissão.

**Tabela 1. Potenciais informações no relatório patológico do câncer de mama**

• Tipo histológico de acordo com a classificação da OMS
• Tipo histológico de acordo com o sistema <i>Scarff-Bloom-Richardson</i> modificado por Elston e Ellis.
• Êmbolo vascular peritumoral ou linfático
• Status do receptor hormonal (RE ou RP)
• Status do receptor do fator de crescimento humano epidermal 2
• Margem de excisão (mm)
• Tamanho do tumor; tumor único ou múltiplos tumores
• Carcinoma ductal <i>in situ</i> (tipo, grau e percentual)
• Status do linfonodo
• Estágio patológico de acordo com o sistema TNM
• Escore Ki67 de acordo com diretrizes internacionais*

Abreviações: RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; mm, milímetros; TNM, tumor, nodo e metástase. \* particularmente relevante para câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo.

#### 4.4.3. Estadiamento e classificação de risco

Aproximadamente 90% dos pacientes com câncer de mama apresentam doença invasiva. A maioria (87%) apresentam câncer de mama inicial (ou doença localmente avançada que pode ser tratada com tratamento cirúrgico curativo) (estágios I a III), enquanto uma parcela menor de pacientes (aproximadamente 5%) são diagnosticados com câncer de mama avançado (estágio IV) no momento do diagnóstico (13). O câncer de mama inicial está localizado apenas na mama e nos linfonodos regionais, enquanto a doença localmente avançada envolve câncer em grande parte da mama e linfonodos.

O estadiamento é determinado clinicamente por exame físico e estudo de imagem antes do tratamento, e o estágio do câncer de mama é determinado patologicamente pela examinação do tumor primário e linfonodo regional após tratamento cirúrgico definitivo. O estadiamento agrupa pacientes em categorias de risco que definem o prognóstico e norteiam recomendações de tratamento para pacientes com prognóstico similar.

A maioria das pacientes com novo diagnóstico de câncer de mama em países desenvolvidos não apresentam evidência de doença metastática, e o tratamento depende do estágio na apresentação. A abordagem terapêutica é norteada de acordo com o sistema TNM (tamanho do **Tumor**, condição dos linfonodos axilares e presença de **Metástase** distante). A classificação TNM mais atual foi publicada em 2018 pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), e a avaliação correta de todos os elementos permite que seja possível determinar o estágio do câncer, sendo este o fator prognóstico mais importante (14). O câncer de mama não-metastático pode ser agrupado em duas grandes categorias:

- **Estágio inicial:** incluindo pacientes com estágio I, IIA, ou um sub-conjunto de doença em estágio IIB (T2N1);
- **Localmente avançado:** incluindo o sub-grupo de pacientes com estágio IIB (T3N0) e estágio IIIA a IIIC.

O estadiamento é empregado com intuito de classificar a neoplasia de acordo com sua extensão (loco-regional e a distância), para estabelecer padrões que auxiliam na orientação da abordagem terapêutica e prognosticação dos casos. De acordo com as DDTs do Ministério da Saúde, o estágio pode ser classificado em 8 categorias, a depender da classificação TNM, conforme apresentado na **Tabela 2**.

**Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. Ministério da Saúde, 2019**

Estágio	Descrição
0	TisN0M0
I	T1N0M0
IIA	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
IIB	T2N1M0, T3N0M0
IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0
IIIB	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0
IIIC	Qualquer T, N3M0
IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Tis: carcinoma in situ; T0: sem evidência de tumor primário; T1: tumor com até 1 cm 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), T1a tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão, T1b tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão, T1c tumor com mais de 1 cm e até 1 cm em sua maior dimensão; T2: tumor com mais de 1 cm e até 5 cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: qualquer T com extensão para pele ou parede torácica, incluindo T4a extensão para a parede torácica, T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: Ausência de metástase; N1: Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s); N2: Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, incluindo N2a Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas e N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3: Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mamária interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna, incluindo N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is), N3b Metástase para linfonodo(s) da mamária interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es) e N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância; Mx: Metástase à distância não pode ser avaliada



De acordo com a DDT, o risco de recorrência pode ser classificado como baixo, intermediário e alto. A classificação é utilizada para orientar a indicação de quimioterapia adjuvante e, quanto maior o risco de recorrência, maior o benefício do tratamento. São considerados o estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado. A **Tabela 3** apresenta a estratificação do risco, de acordo com Saint Gallen (2007) (15).

**Tabela 3. Classificação de risco adaptada de Saint Gallen, 2007. Ministério da Saúde, 2019.**

Classificação	Descrição
Baixo Risco	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT até 2 cm;</li> <li>• Grau 1;</li> <li>• RE ou RP positivo;</li> <li>• HER2-negativo;</li> <li>• Subtipo molecular luminal A e</li> <li>• Idade igual ou acima de 35 anos</li> </ul>
Risco intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pT maior que 2 cm</li> <li>• Grau 2 a 3;</li> <li>• RE ou RP negativos;</li> <li>• Subtipo molecular luminal B (HER2-negativo);</li> <li>• Idade abaixo de 35 anos <b>ou</b></li> <li>• 1 a 3 linfonodos positivos, se RH positivo.</li> </ul>
Alto risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ou mais linfonodos positivos <b>ou</b></li> <li>• Linfonodo negativo com RE e RP negativos, T maior que 2 cm e HER2-negativo <b>ou</b></li> <li>• Linfonodo negativo, T maior que 1 cm e HER2-positivo.</li> </ul>



#### 4.4.4. Prognóstico

O prognóstico do câncer de mama inicial é geralmente bom: pacientes no estágio 0 e I apresentam taxa de 100% de sobrevida em 5 anos, reduzindo para 93% e 72% nos estágios II e III, respectivamente (16,17)). Alguns pacientes apresentam doença progressiva a um estágio avançado, incluindo câncer de mama localmente avançado não mais passível a tratamento curativo por cirurgia; outros sofrem com uma doença progressiva a um câncer metastático, em que a doença progride a outras partes do corpo, como ossos, fígado e pulmão. O câncer que progride a um estágio avançado é considerado incurável, sem possibilidade de remoção completa por cirurgia. Nesses casos, o prognóstico é reduzido substancialmente: há cerca de uma década, a estimativa era de que apenas 22% dos pacientes com doença em estágio IV sobreviviam seus próximos 5 anos, com mediana de sobrevida global (SG) entre 2 a 3 anos. Nos últimos anos, a introdução dos inibidores de CDK4/6 trouxe benefícios estatisticamente e clinicamente significativos com aumento da mediana de SG para mais de 5 anos, tanto em ensaios clínicos randomizados (18), como em meta-análises e estudos com dados de mundo real (19–21).

Em relação ao subconjunto de pacientes de interesse à esta submissão (RH positivo, HER2 negativo), cerca de 7 a 11% apresentam recidiva local nos 5 primeiros anos do tratamento e 30% eventualmente vivenciam uma recorrência da doença com metástase após tratamento com intenção curativa, geralmente com metástase distante, o que leva a um pior prognóstico (22) (REF6). Tumor > 2 cm, maior número de linfonodos afetados e/ou pacientes recebendo terapia endócrina por um período curto de tempo após a cirurgia são fatores associados a um maior risco de recidiva tardia (após 5 anos) (23,24)).

#### 4.5. Impacto da doença

O câncer de mama implica em importante fardo humanístico em todos os estágios da doença. Pacientes com câncer de mama inicial apresentam menores níveis de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) comparado a pacientes sem câncer de mama; além disso, a QVRS deteriora a medida que os estágios do câncer progridem (25). Os sintomas da doença e efeitos colaterais do tratamento são as principais razões para redução na qualidade de vida. Os principais sintomas físicos, emocionais e sociais incluem fadiga, solidão, depressão, falta de esperança, perturbação na imagem corporal e redução do tempo de lazer com amigos e outras atividades sociais (25). A longa duração do tratamento e as incertezas em relação à progressão da doença também afetam negativamente a habilidade dos pacientes em lidar com a doença (26). Além disso, pacientes brasileiros com câncer de mama perdem 1,3 vezes mais anos de vida por morte prematura e perda da saúde em comparação com pacientes de outros países da América Latina em 2017. Quando comparados a países da União Europeia e aos Estados Unidos, essa diferença mais do que dobra (27) (REF).

Pacientes com câncer de mama apresentam problemas moderados a graves relacionados a ansiedade e depressão dentro do primeiro ano do diagnóstico da doença (28–30), demonstrando o importante fardo psicológico associado ao câncer de mama. Em outro trabalho envolvendo mais de 1.000

participantes em remissão, mais da metade das pacientes relataram problemas cognitivos, fadiga, medo de recorrência, sofrimento emocional e problemas relacionados a identidade e luto. Além dos problemas psíquicos, a progressão da doença leva a prejuízo na QVRS por impacto negativo na capacidade de trabalhar e cumprir tarefas usuais do cotidiano (31,32). A progressão da doença está associada à piora de sintomas físicos como dor física, fadiga, distúrbios do sono e efeitos colaterais do próprio tratamento. Dor física também é um sintoma que aumenta em intensidade e frequência à medida que o câncer progride para estágios mais avançados, particularmente em casos de metástase distante em comparação a doença locorregional. De maneira geral, os achados indicam importante impacto da doença mesmo em estágio inicial, que exacerbam à medida que os pacientes experienciam progressão e recorrência. A prevenção da recidiva e progressão a um estágio avançado protegem os pacientes de uma dor mais grave e maiores prejuízos à QVRS.

O impacto econômico do câncer de mama também é significativo, sendo a principal causa de anos de vida perdidos ajustados pela incapacidade (DALYs). Em 2017, a doença foi responsável por cerca de 17,7 milhões de DALYs em todo o mundo, com uma taxa de 216 DALYs padronizadas por idade a cada 100 mil habitantes (33,34). No cenário nacional, um estudo estimou que, em 2004, foram perdidos 297 DALYs por cada 100 mil mulheres devido ao câncer de mama (35). O câncer de mama incorre em aumento direto nos custos relacionados ao tratamento, com impacto indireto através de absenteísmo no trabalho e recursos financeiros e humanos com cuidadores (36–38).

#### 4.6. Abordagem terapêutica

O objetivo do tratamento no câncer de mama inicial e localmente avançado é a cura. Infelizmente, estima-se que 30% de todos os casos de câncer de mama inicial (ou doença localmente avançada passível a tratamento cirúrgico) apresentará uma recidiva após o tratamento primário, resultando em uma doença recorrente invasiva ou distante (39). No subgrupo de pacientes em que a presente submissão se trata (com alto risco de recidiva), esta proporção é substancialmente maior (39,40).

##### 4.6.1. Diretrizes do Ministério da Saúde (2019)

No geral, pacientes com doença em estágio inicial podem ser submetidas a cirurgia do tumor primário (mastectomia ou lumpectomia), com ou sem radioterapia (RT). As cirurgias parciais variam de acordo com volume mamário retirado, e incluem quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia, excisão ampla e adenomastectomia, entre outros, e são associados ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível até radicaí, incluindo os três níveis (41,42).

Após tratamento local definitivo, a terapia sistêmica adjuvante pode ser oferecida baseado nas características do tumor primário como tamanho, grau, número de linfonodos envolvidos, status dos receptores de RE e RP, e expressão do receptor de fator de crescimento humano epidermal 2 (HER2). Em alguns casos, pacientes com doença invasiva em estágio inicial (especialmente HER2 positivo ou triplo-negativo) podem ser tratados com terapia neoadjuvante primeiro, seguido de cirurgia. As DDTs do Ministério da Saúde preconizam que qualquer grau de positividade no resultado do exame de imunohistoquímica para receptores hormonais devem, salvo casos de contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa; quanto maior o escore de positividade, maior é o benefício deste tratamento. Quando o status do HER2 tumoral é positivo em duas ou três cruzes à imunohistoquímica, é indicada a terapia direcionada ao receptor HER2, desde que o resultado seja confirmado pelo exame com técnica molecular com resultado maior que 2. Quando o resultado da imunohistoquímica é de uma cruz, o mesmo é considerado como negativo.

As opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg/dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem anastrozol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX na pré-menopausa não é preconizado pelas DDTs. O uso de TMX é indicado por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa; na pós-menopausa, é recomendado o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de *switch* (troca de medicamento após 2-3 anos de uso) até completar 5 anos. O uso de TMX estendido por 10 anos pode ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva.

Além disso, as DDTs recomendam que pacientes de risco intermediário e alto devem ser considerados inicialmente para tratamento com quimioterapia adjuvante, desde que não haja

contraindicação. Para pacientes de alto risco, o esquema de quimioterapia adjuvante preconizado pelas DDTs é apresentado na **Tabela 4**.

**Tabela 4. Tratamento adjuvante para pacientes de alto risco. Ministério da Saúde, 2019.**

Pacientes de alto risco	
Pré-menopausa	Pós-menopausa
<ul style="list-style-type: none"> <li>FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal por 12 ciclos;</li> <li>FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal por 8 ciclos;</li> <li>Se RH positivo: tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com tamoxifeno.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FAC ou FEC por 6 ciclos, ou - AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> semanal por 12 ciclos;</li> <li>FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias;</li> <li>Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal por 8 ciclos;</li> <li>Se RH positivo: tamoxifeno ou inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano) upfront, ou switch.</li> </ul>

*Esquemas quimioterápicos: AC—doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> mais ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>; FAC— 5- fluorouracila 500mg/m<sup>2</sup> mais doxorrubicina 50mg/m<sup>2</sup> mais ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>; FEC – 5- fluorouracila 500mg/m<sup>2</sup> mais epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> mais ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>; TC – docetaxel (taxotere) 75 mg/m<sup>2</sup> mais ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>.*

#### 4.6.2. Agência Nacional de Saúde Suplementar

A lista de tratamentos orais indicados para câncer de mama contemplados no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), publicado em 2021 e atualizado em 2022 (43,44), consta na **Tabela 5**. Estão incluídos, especificamente para o tratamento adjuvante de câncer de mama, os IAs (anastrozol, letrozol e exemestano) e tamoxifeno. Além desses, quimioterápicos injetáveis também apresentam cobertura obrigatória.

**Tabela 5. Tratamento oral para câncer de mama coberto pela ANS, 2021.(43)**

Medicamento	Indicação
Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvante na pós-menopausa em mulheres com tumor RH positivo</li> <li>• Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo</li> <li>• Câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa com progressão da doença em uso de tamoxifeno</li> </ul>
Letrozol	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumores RH positivo
Exemestano	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor RH positivo, seja de início imediato ou após 2-3 anos de tratamento com tamoxifeno</li> <li>• Câncer de mama metastático em mulheres na menopausa, com tumores RH positivo, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrógeno</li> <li>• Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado RH positivo, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama</li> </ul>
Tamoxifeno	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores RH+
Abemaciclibe	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; ou em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; ou com RH positivo e HER2 negativo; ou como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e um ou dois regimes quimioterápicos anteriores para a doença metastática
Everolimo	Câncer de mama metastático receptor hormonal positivo após falha de primeira linha hormonal, em associação com exemestano
Palbociclibe	Tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, em combinação com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia
Ribociclibe	Tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em combinação com um Inibidor de aromatase ou Fulvestranto. Em mulheres na pré ou perimenopausa, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do LHRH
Vinorelbina	Carcinoma de mama
Capecitabina	Câncer de mama metastático, após falha de antraciclina ou taxano, ou em face de contraindicação para estas medicações
Ciclofosfamida	Câncer de mama sem especificação de fase da doença
Dietilelbestrol	Câncer de mama em casos paliativos
Everolimo	Câncer de mama metastático RH positivo após falha de primeira linha hormonal, em associação com exemestano
Lapatinibe	Tratamento do tumor metastático HER2 positivo, após falha de trastuzumabe, em associação com capecitabina ou letrozol
Acetato de megestrol	Como paliativo do carcinoma de mama avançado (doença recorrente, inoperável ou metastática)

Metotrexato Câncer de mama sem especificação de fase da doença  
 RH: receptor hormonal; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2.

#### 4.6.3. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

Em 2021, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou recomendações para o tratamento adjuvante do câncer de mama que englobam dois pilares: quimioterapia e hormonioterapia. Este, por sua vez, é indicado pelo status menopausal (45). Os esquemas de quimio- e hormonioterapia adjuvantes recomendados estão representados na Tabela 7. A sociedade sugere ainda critérios (tumores < 5 mm ou LFN negativo e sem nenhum outro aspecto de mau prognóstico) para identificar pacientes que não necessitam de quimioterapia adjuvante, de modo a evitar riscos desnecessários associados a um tratamento potencialmente fútil.

**Tabela 6. Tratamento adjuvante recomendado para pacientes com câncer de mama RH-positivo, HER2-negativo. Adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 2021.**

Tratamento	Recomendações
Quimioterapia adjuvante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorrubicina + ciclofosfamida + filgrastima (dose densa) → paclitaxel semanal (ou paclitaxel dose densa)</li> <li>• Doxorrubicina + ciclofosfamida (dose padrão) → paclitaxel semanal (ou docetaxel)</li> <li>• Doxorrubicina + ciclofosfamida (dose padrão)</li> <li>• Docetaxel + ciclofosfamida + avaliar individualmente a necessidade de G-CSF</li> <li>• Ciclofosfamida (oral ou endovenosa) + metotrexato + 5-fluorouracila</li> </ul>
Hormonioterapia adjuvante	<p><u>Mulheres na pré-menopausa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno por 5 a 10 anos, individualizar tratamento de acordo com risco de recidiva</li> </ul> <p><u>Mulheres na pós-menopausa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifeno por 5 a 10 anos</li> <li>• Anastrozol por 5 a 7 anos</li> <li>• Letrozol por 5 a 7 anos</li> <li>• Exemestano por 5 a 7 anos</li> <li>• Inibidor de aromatase por 2-3 anos seguido por tamoxifeno e continuado até pelo menos 5 anos de tratamento endócrino</li> </ul>

G-CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; RH: receptor hormonal.

Em 2022, a mesma organização publicou sua diretriz sobre o manejo em adjuvância do câncer de mama em casos de doença localizada. A diretriz recomenda que abemaciclibe (150 mg, via oral, 2x/dia) seja considerado uma alternativa terapêutica, utilizada continuamente por 2 anos, concomitante à terapia endócrina com tamoxifeno ou inibidores da aromatase, para pacientes com doença inicial em alto risco. A diretriz descreve que, até o momento, abemaciclibe é o único inibidor de ciclina com demonstração de benefício adicionado ao tratamento padrão nesta população, evidenciado pelo estudo monarchE (45).

#### 4.6.4. Agências internacionais

##### 4.6.4.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

As diretrizes do NICE descrevem o manejo clínico recomendado para pacientes com câncer de mama inicial. É importante notar que esta diretriz (NG101) foi publicada em Julho de 2018, sem atualização em relação às terapias adjuvantes após publicação do monarchE. No entanto, embora não esteja contemplado na NG101, a agência passou a recomendar abemaciclibe a partir de 2022 (vide **Seção 6.5.1** deste dossiê).

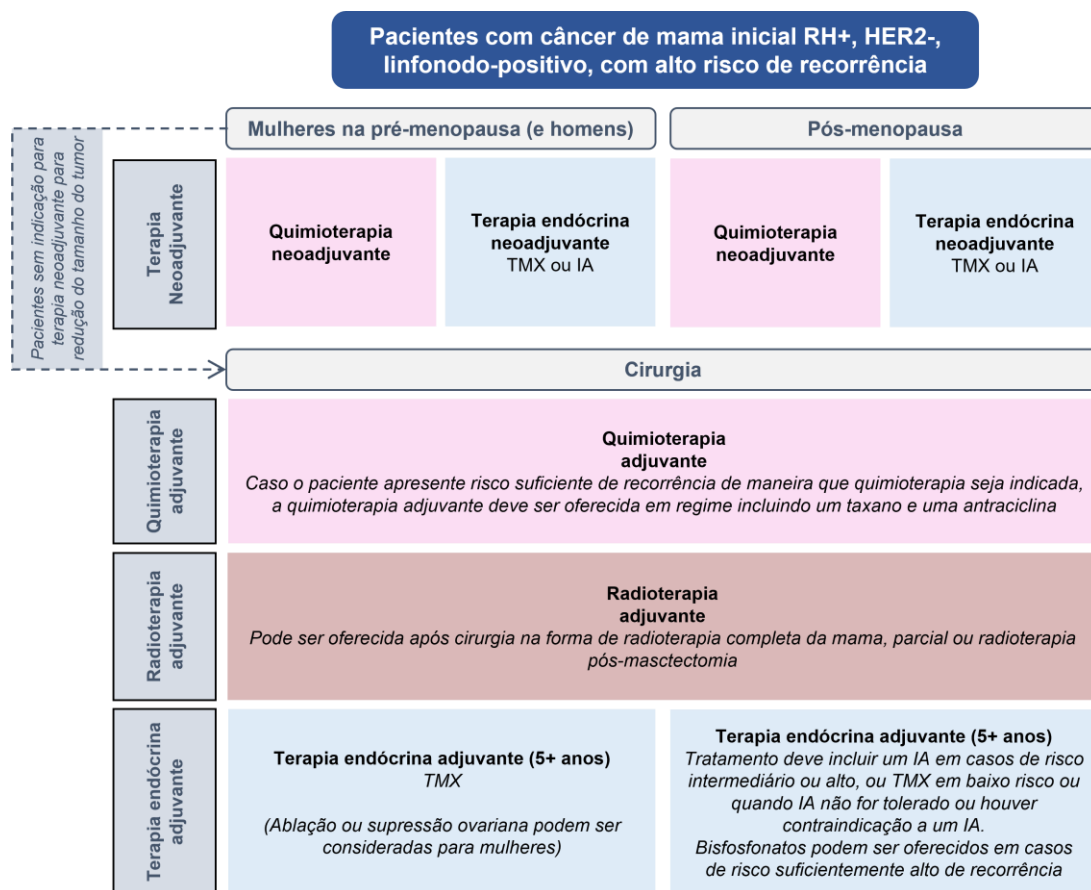
A linha de tratamento indica que pacientes sejam submetidos a cirurgia e terapia adjuvante e/ou neoadjuvante, a não ser que haja contraindicação cirúrgica. Antes da cirurgia, quimioterapia neoadjuvante pode ser considerada como uma alternativa para redução do tamanho do tumor para permitir uma cirurgia com intenção curativa, caso quimioterapia seja indicada. Hormonioterapia neoadjuvante pode ser considerada como uma alternativa para redução do tamanho do tumor se não houver indicação definitiva para quimioterapia neoadjuvante. A hormonioterapia neoadjuvante consiste em tamoxifeno ou inibidor de aromatase (anastrozol, letrozol ou exemestano). Em mulheres pré-menopausa, é possível que supressão ou ablação ovariana leve a melhores desfechos, e terapia adjuvante com bifosfonatos pode ser considerada em mulheres pós-menopausa.

A terapia endócrina adjuvante é o cuidado usual para tratamento sistêmico de pacientes com câncer inicial RH+, HER2-. A escolha do IA, bem como inclusão ou não de tamoxifeno, depende primariamente do status menopausal. Após tratamento local primário, terapia endócrina é oferecida por pelo menos 5 e até 10 anos, sendo recomendada extensão >10 anos para pacientes com tumores nodopositivos (**Figura 3**). O tratamento de homens com câncer de mama é similar ao tratamento de mulheres pós-menopausa, podendo ser considerada a administração de terapia de supressão androgênica com hormônios liberadores da gonadotrofina.

Enquanto a terapia neoadjuvante tem objetivo de gerar melhores desfechos cirúrgicos, a terapia adjuvante é destinada para erradicação de doença micrometastática e prevenção de recorrência distante. Pacientes considerados em alto risco de recorrência geralmente recebem um tratamento adjuvante mais agressivo, baseado na combinação de terapia endócrina e quimioterapia. Considerando o alto risco de recorrência em pacientes com características clínico-patológicas de alto risco, a otimização da terapia adjuvante para prevenção ou atraso na recorrência e aumento na sobrevida, com níveis aceitáveis de toxicidade e melhora ou manutenção na qualidade de vida são objetivos importantes do tratamento.



**Figura 3. Algoritmo de tratamento para câncer de mama inicial RH+, HER2-. Traduzido e adaptado das diretrizes do NICE (NG101)**



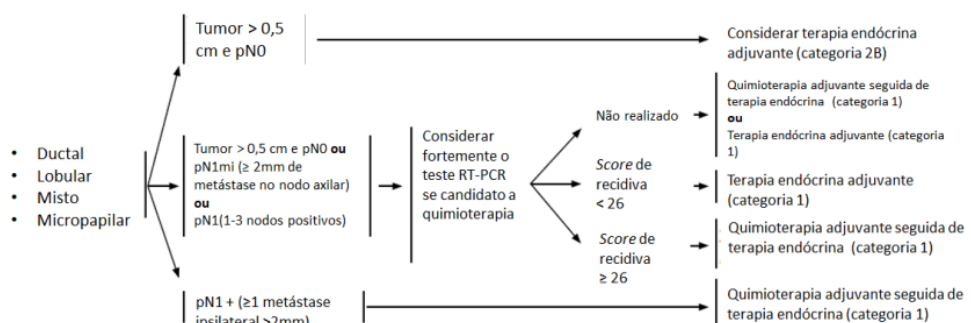
Notas: inibidores de aromatase incluem anastrozol, letrozol e exemestano; IA, inibidores de aromatase; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2 negative; RH+, hormone receptor positive; TMX, tamoxifeno.



#### 4.6.4.2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2021

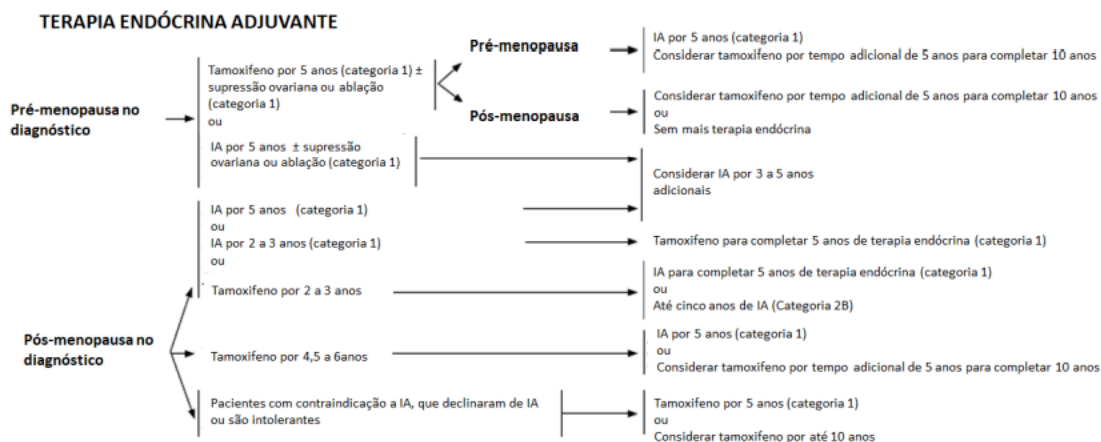
A diretriz do NCCN, publicada em 2021 na versão 1.2022, direciona o tratamento adjuvante para o câncer de mama inicial baseado no *status* menopausal, status RH e HER2, além do tamanho do tumor e presença de metástase em linfonodos. Para pacientes RH positivo HER2 negativo, quando há indicação de quimioterapia adjuvante, essa é sempre realizada antes da terapia endócrina (**Figura 4**).

**Figura 4. Fluxo de tratamento indicado para pacientes RH-positivo, HER2-negativo.**



As terapias endócrinas recomendadas para pacientes com câncer de mama no contexto adjuvante estão representadas na **Figura 5**. Especificamente para pacientes tumor RH positivo e HER2 negativo, com câncer de mama de alto risco ( $\geq 4$  linfonodos positivos, ou uma três linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes critérios: doença de grau 3, tamanho do tumor  $\geq 5$  cm, escore Ki-67  $\geq 20\%$ ), pode ser considerado o uso de abemaciclibe adjuvante.(46)

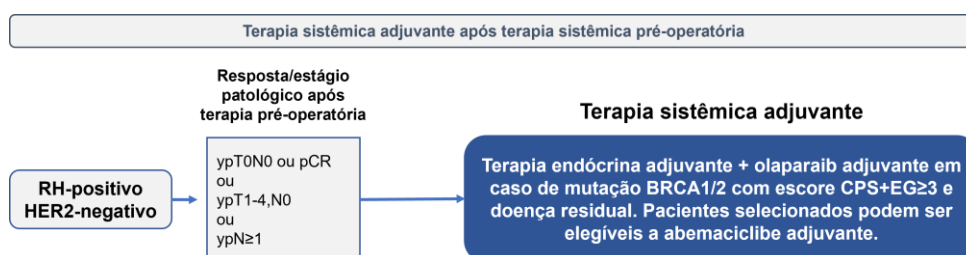
**Figura 5. Fluxo de tratamento no contexto da terapia adjuvante.**



#### 4.6.4.3. Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network – versão 2.2023

Para pacientes com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo com alto risco de recorrência, a NCCN contempla a possibilidade de 2 anos de abemaciclibe como terapia adjuvante em combinação à terapia endócrina. A representação visual do fluxograma que contempla o abemaciclibe está representada em versão traduzida e adaptada na **Figura 6**.

**Figura 6. Esquemática do cuidado com terapia adjuvante. Adaptado de NCCN, 2023.**



#### 4.7. Limitações dos tratamentos atuais e necessidade não-atendida

Existe grande necessidade não-atendida por tratamentos inovadores que possam minimizar a recorrência da doença, diminuir o risco de desenvolvimento de metástase, além de prevenir mortalidade, dor e prejuízo à qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) em uma parcela expressiva de pacientes que apresentam recidiva no câncer de mama após terapia inicial. A escassez de inovações desejáveis no manejo do câncer de mama inicial no contexto de adjuvância é notável: por mais de 20 anos, o tratamento da doença inicial RH+, HER2- tem se mantido inalterado. Além disso, pacientes de alto risco são submetidos a planos terapêuticos idênticos ao de pacientes de baixo risco a despeito de diferenças importantes em seus prognósticos.

O cuidado usual baseado na terapia endócrina para câncer de mama, por sua vez, também apresenta limitações relacionadas a recorrência e desenvolvimento de resistência ao tratamento: 15 a 20% dos tumores de mama RH-positivos são intrinsecamente resistentes ao tratamento com hormonioterapia, e 30 a 40% eventualmente desenvolvem resistência ao longo do curso de tratamento, o que aumenta a chance de recidivas, metástases e óbito. De fato, cerca de 30% dos pacientes considerados com doença de alto risco (por características clínico-patológicas) apresentam recidivas distantes, sendo necessários tratamentos capazes de prevenir recidivas precocemente, e subsequentemente prolongar o tempo de sobrevida destes pacientes. A prevenção do desenvolvimento de metástases, progressão e recorrência é desejável dado que estes desfechos aumentam significativamente os impactos clínicos biopsicossociais e econômicos associados à doença e ao próprio tratamento usual.

Nesse contexto, o abemaciclibe se apresenta como um tratamento capaz de atender a essas necessidades, com potencial comprovado em mais de 42 meses de tratamento, de reduzir recidiva da doença e progressão a estágios mais avançados. Estes efeitos foram demonstrados por uma substancial

melhora nas taxas de sobrevida livre de doença invasiva (SLDI) e sobrevida livre de recidiva distante (SLRD) comparado ao tratamento usual, conforme evidenciado pelo estudo monarchE. A escassez de tratamentos desenvolvidos nos últimos anos que sejam capazes de melhorar a sobrevida e/ou qualidade de vida no contexto do tratamento adjuvante para câncer de mama RH+/HER2- evidencia uma necessidade de tratamentos que reduzam o risco de recorrência e melhora de desfechos relacionados a sobrevida. Medicamentos que tenham potencial para prolongar o tempo até recorrência sem compromisso importante na qualidade de vida são altamente desejáveis.

## 5. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

### 5.1. Objetivo

Esta Revisão Sistemática de Literatura (RLS) tem por objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Verzenios® (abemaciclib) como tratamento adjuvante para adultos com câncer de mama inicial, sob alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, para avaliação de sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.2. Métodos da revisão sistemática

#### 5.2.1. Pergunta clínica

O acrônimo PICO-S (Paciente, Intervenção, Comparador, Desfecho (*Outcome* do inglês) e delineamento (*Study Design*, em inglês) indicado na **Tabela 1** descreve os componentes da pergunta de estudo, guiando a estratégia de busca que será utilizada na identificação das evidências relevantes para os objetivos do estudo.

**Tabela 7. Estratégia PICO para RSL**

P	Adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência
I	Verzenios® (abemaciclib) + terapia endócrina
C	Terapia endócrina isolada
O	Eficácia: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sobrevida livre de doença invasiva (SDLI);</li> <li>— Sobrevida livre de recidiva distante (SLRD);</li> <li>— Sobrevida global (SG).</li> </ul> Segurança: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Incidência de eventos adversos (EAs) graves e não graves.</li> </ul> Desfechos relatados pelos pacientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS)</li> </ul>
S	Ensaio clínico randomizado (ECRs) e revisões sistemáticas de ECRs

**Pergunta de Pesquisa 1:** O uso de abemaciclib em combinação a terapia endócrina em adultos com câncer de mama inicial, com alto risco de recorrência, RH-positivo, HER2-negativo, nodo-positivo, é eficaz e seguro comparado a terapia endócrina isolada?

### 5.2.2. Critérios de elegibilidade

#### Critérios de inclusão:

Foram considerados para inclusão nesta RSL apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) que recrutaram adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, nodo-positivo, sob alto risco de recorrência. Os estudos deveriam comparar abemaciclibe em combinação à terapia endócrina usual contra terapia endócrina apenas. Não foi feita restrição para data de publicação, mas foram incluídas apenas publicações completas em inglês, português ou espanhol. Adicionalmente, foram incluídos resumos de estudos apresentados em congressos e conferências, e registros de estudos em andamento.

#### Critérios de exclusão:

Estudos que não demonstram os desfechos de interesse; estudos observacionais, ensaios clínicos de braço único, relatos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, editoriais, diretrizes, e estudos de extensão; e estudos com indisponibilidade do artigo completo.

### 5.2.3. Bases de dados utilizadas

Foram elaboradas estratégias de busca direcionadas à pergunta de estudo com amplo escopo de exploração. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- MEDLINE (via PubMed);
- CENTRAL (via Cochrane Library);
- Embase.

### 5.2.4. Termos de busca utilizados

A **Tabela S1 (Apêndice)** descreve as estratégias e termos de busca que foram utilizados na busca nas bases de dados eletrônicas. Os termos de busca definidos foram adaptados conforme os requerimentos individuais de cada base de dados. O número total de artigos encontrados para cada pesquisa pode variar substancialmente a depender da data de realização da pesquisa.

### 5.2.5. Identificação dos estudos

A busca nas bases de dados foi realizada e as duplicidades foram removidas. A triagem de título e resumo conforme critérios de elegibilidade foi realizada através do *website* Rayyan® (31). As publicações selecionadas foram então avaliadas em sua íntegra com base nos critérios de inclusão e exclusão. Todas as etapas de seleção foram realizadas por dois pesquisadores independentes e, em caso de divergência, decidida por meio de consenso.

### 5.2.6. Recuperação e Extração dos Dados

Os artigos que atenderam todos os critérios de inclusão e que não preencheram nenhum dos critérios de exclusão foram recuperados eletronicamente via *website* da revista, base de dados

apropriada ou em forma impressa. A descrição dos estudos incluirá dados básicos das publicações, bem como as informações clínico-sociodemográficas e os resultados relevantes ao presente dossiê, incluindo mas não se limitando a autor, ano; delineamento do estudo; local de realização do estudo; número de participantes; população; tecnologia avaliada vs comparador; dosagem/frequência/duração do tratamento com a medicação; desfechos de interesse (eficácia e segurança); resultados por braço do estudo; tamanho do efeito (IC 95%).

### 5.2.7. Análise de qualidade de estudo e risco de viés

A avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelo instrumento *Risk of bias of randomized trials* (RoB 2.0). Para cada resultado do estudo de interesse serão avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo:

1. Viés no processo de randomização
2. Viés devido a desvios da intervenção pretendida
3. Viés devido a dados faltantes
4. Viés na aferição dos desfechos
5. Viés no relato dos desfechos

Cada domínio pode ser avaliado como a) baixo risco de viés, b) alguma preocupação ou c) alto risco de viés. O julgamento sobre o risco de viés decorrente de cada domínio é proposto por um algoritmo, com base em questões sinalizadoras, que auxiliam o revisor a avaliar os fatores importantes para a avaliação de cada domínio. Além disso, para cada estudo, teremos o risco de viés geral, que é considerado como sendo o menos favorável entre todos os domínios avaliados.

### 5.2.8. Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada de acordo com o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Os critérios GRADE são utilizados para determinar a confiança nos achados de um conjunto de evidências, tipicamente sintetizadas em uma metanálise. Embora a presente literatura seja constituída por apenas um estudo (estudo MonarchE), é possível avaliar esta evidência em relação a todos os critérios previstos pelo GRADE, com exceção do domínio “heterogeneidade”, visto que no contexto de apenas um estudo, é inexistente a variabilidade de resultados entre-estudos.

Para cada desfecho, a qualidade é inicialmente considerada ‘alta’ e subsequentemente pode ser graduada para baixo aos níveis ‘moderada’, ‘baixa’, ou ‘muito baixa’, a depender da avaliação de cinco critérios: 1) risco de viés dos estudos individuais, 2) evidência indireta, 3) heterogeneidade, 4) imprecisão e 5) viés de publicação. Um avaliador foi responsável pelo julgamento dos critérios para cada desfecho, com justificativa e racional apresentados nas tabelas de Sumários dos Achados. Um segundo avaliador independente foi responsável por revisar cada julgamento e, em caso de discordâncias, um consenso foi obtido por meio de discussão interna entre os elaboradores do presente dossiê.

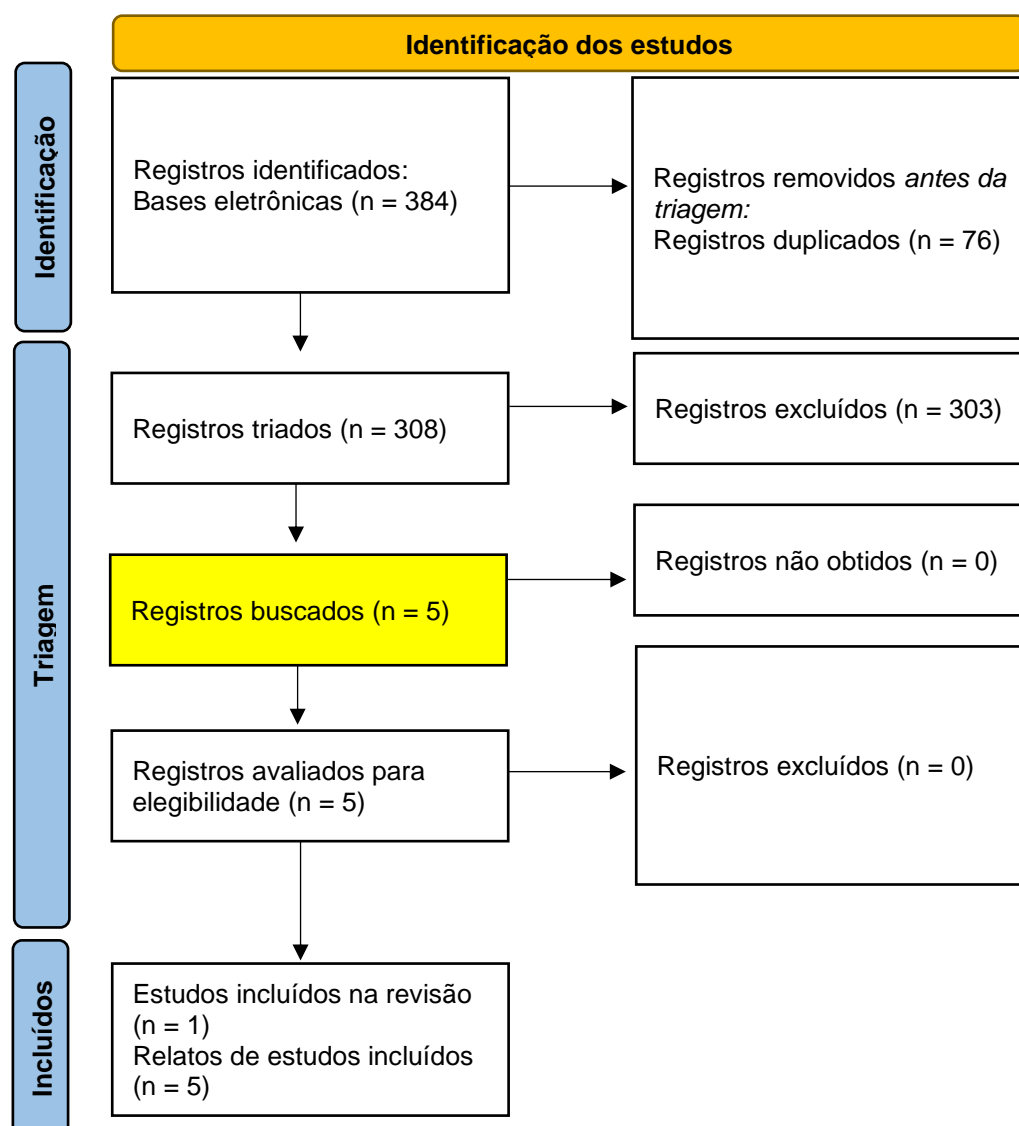
## 6. RESULTADOS

### 6.1. Seleção dos estudos

Foram obtidos 74 resultados do Pubmed, 156 resultados do Embase e 154 resultados da Cochrane Library, totalizando 384 resultados dentre todas as bases bibliográficas. Após exclusão de 76 duplicatas, 308 artigos remanescentes foram triados a partir de seus títulos e resumos, dos quais 5 publicações foram consideradas relevantes e incluídos na presente revisão sistemática.

Todas as publicações identificadas se referem ao estudo monarchE, das quais três apresentam dados relevantes sobre eficácia e segurança (Johnston, 2020; Harbeck, 2021; Johnston, 2022), um apresenta dados de segurança e desfechos relatados pelos pacientes (PROs) como qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (Rugo, 2022), e um apresenta dados de eficácia e segurança estratificados para população que recebeu quimioterapia neoadjuvante (Martin, 2022). Os resultados do estudo de Martin et al. não serão descritos, uma vez que se refere apenas a uma população específica em um momento do tempo em que existem dados mais completos disponíveis. Entretanto, foi decidido que a publicação seria mantida na presente revisão por completude, uma vez que atende aos critérios de inclusão pré-definidos. A **Figura 7** apresenta o fluxograma da seleção dos estudos.

Figura 7. Fluxograma de seleção dos estudos





## 6.2. Caracterização do estudo monarchE

### 6.2.1. Introdução

Para a indicação pleiteada, Verzenios<sup>®</sup> (abemaciclibe) foi investigado no estudo monarchE (ClinicalTrials.gov: NCT03155997), um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto (*open label*), de fase III, conduzido em 603 centros dentre 38 países (Argentina, Austrália, Austria, Bélgica, **Brasil**, Canadá, China, República Tcheca, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hong Kong, Hungria, Índia, Israel, Itália, Japão, República da Coreia, México, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Portugal, Porto Rico, Romênia, Rússia, Arabia Saudita, Cingapura, África do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Turquia, Ucrânia, Reino Unido e Estados Unidos da América).

### 6.2.2. Desenho do estudo

Foram recrutados pacientes com câncer de mama inicial, linfonodo positivo com RH+, HER2-, em alto risco de recorrência, que já receberam intervenção cirúrgica e, como indicado, radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante/neoadjuvante. O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança do abemaciclibe como tratamento adjuvante, somado ao tratamento usual da terapia endócrina.

#### Principais critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram pacientes adultos (pelo menos 18 anos de idade), de qualquer status menopausal, com câncer de mama RH-positivo e HER2-negativo e alto risco de recorrência. Alto risco foi definido como:

- Presença de pelo menos 4 linfonodos axilares patológicos, ou
- Presença de 1 a 3 linfonodos axilares e pelo menos um dos seguintes critérios: 1) tamanho do tumor  $\geq 5$  cm; 2) histologia grau 3; ou 3) Ki-67  $\geq 20\%$

Foram excluídos pacientes com câncer de mama oculto, doença metastática, câncer linfonodo-negativo ou câncer de mama inflamatório. Também foram excluídos pacientes que receberam terapia endócrina previamente para prevenção do câncer de mama, raloxifeno ou inibidores de CDK 4/6 e com histórico de eventos tromboembólicos venosos. A escolha da população-alvo se deu ao fato destas características estarem associadas a um pior prognóstico e maior probabilidade de recorrência mais precocemente durante o curso da doença, especialmente nos 5 primeiros anos.

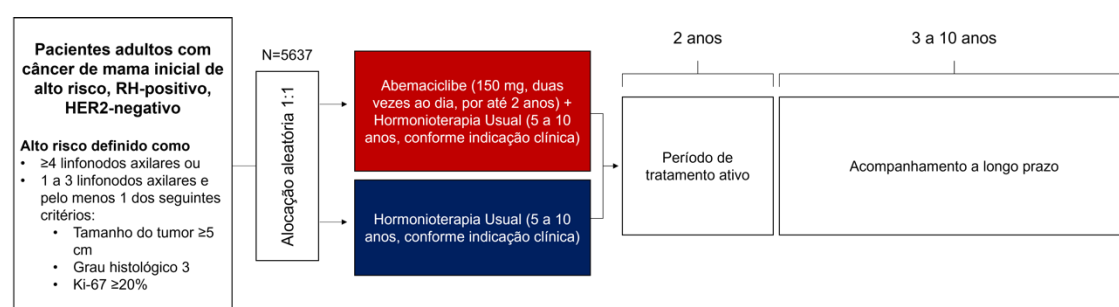
#### Tratamentos oferecidos

O tempo sob tratamento com abemaciclibe foi de 2 anos. Neste período, os pacientes no grupo intervenção poderiam receber abemaciclibe (150 mg, 2 vezes por dia, via oral) por até dois anos ou até atenderem os critérios de descontinuação do medicamento. A depender da ocorrência de eventos adversos, ajustes de doses poderiam ser realizados (como suspensão de dose, redução da concentração ou postergação do tratamento) de acordo com o julgamento do investigador. O outro medicamento, não associado aos eventos adversos, poderia continuar sendo

administrado de acordo com procedimentos pré-especificados em protocolo para situações em que os pacientes exibem toxicidades relacionadas ao tratamento, tanto para abemaciclibe quanto para terapia endócrina.

Todos os participantes, no grupo intervenção e controle, receberam o tratamento usual (terapia endócrina adjuvante). O tratamento usual foi ofertado de acordo com a escolha do médico (como tamoxifeno ou um inibidor de aromatase, com ou sem supressão da função ovariana, de acordo com a prática usual). O tratamento adjuvante com fulvestranto não foi permitido em nenhum momento durante o estudo. Os pacientes que já estavam recebendo terapia endócrina adjuvante no momento em que foram incluídos no estudo não poderiam ter recebido mais de 12 semanas de hormonioterapia padrão após completar a última terapia não-endócrina (como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia) antes da randomização. Por fim, pacientes poderiam ter sido randomizados apenas dentro de um período máximo de 16 meses após cirurgia definitiva para câncer de mama.

**Figura 8. Esquemática do fluxo de alocação e acompanhamento (monarchE trial)**



### Alocação aleatória

A alocação aleatória obedeceu proporção de 1:1, estratificada de acordo com quimioterapia prévia (neoadjuvante, adjuvante ou nenhuma), status menopausal no diagnóstico e região do sítio de realização do estudo (América do Norte/Europa, Ásia, ou outra região). Os pacientes foram alocados para um de dois grupos: 1) receber ou abemaciclibe 150 mg duas vezes ao dia, em regime contínuo, associado à terapia endócrina como tratamento usual; ou 2) receber apenas terapia endócrina como tratamento usual. Os pacientes receberam tratamento ativo por 2 anos, ou até atenderem aos critérios de descontinuação. Após o período de tratamento, os pacientes de ambos grupos deveriam continuar terapia endócrina por 5 a 10 anos, conforme indicação clínica. A escolha de 2 anos de duração do tratamento foi baseada em estudos que indicam que o pico de recorrências de câncer de mama inicial neste grupo de alto risco acontecia após 2 anos o início da terapia endócrina. Não foi permitido *crossover* (cruzamento de participantes de um grupo para o outro). Os participantes elegíveis foram alocados para uma de duas coortes: a coorte 1 incluiu os pacientes com as características descritas nos critérios de inclusão e exclusão, tratando-se da maior parte dos participantes neste estudo. A coorte 2 (baseada em expressão de Ki67 >20%) é uma subpopulação pequena, exploratória, que consiste apenas em 9% da população

por intenção de tratar (ITT), sendo que o recrutamento desta coorte iniciou apenas após 1 ano do início do recrutamento para a coorte 1.

### Cegamento

Trata-se de um estudo aberto, sem cegamento. A decisão de não implementar um mecanismo de cegamento por placebo foi motivada pelas notórias alterações laboratoriais e efeitos colaterais clínicos relacionados ao abemaciclib, como diarreia, neutropenia e aumento da creatinina. Todos estes fatores apresentam um alto potencial para quebra do cegamento, tanto a nível do paciente quanto a nível dos fornecedores do cuidado e investigadores, justificando um desenho de estudo aberto. Para manter a integridade do estudo, o patrocinador permaneceu mascarado à alocação dos grupos até que o estudo atingisse declaração de eficácia. Além disso, um comitê de monitoramento independente ficou responsável por revisar e analisar os dados de segurança e eficácia, reforçando a integridade das análises. A ausência de cegamento também implica em potencial viés no processo de aferição de dados dos desfechos; no entanto, as rotinas clínicas de monitoramento de progressão da doença foram pré-estabelecidas em protocolo, de maneira que os pacientes de ambos grupos tivessem a mesma oportunidade para identificação de eventos invasivos de acordo com critérios objetivos de doença mensurável, minimizando o risco de viés.

### Desfechos

O desfecho primário foi sobrevida livre de doença invasiva (SDLI), que atendeu aos critérios STEEP (*Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials*), analisado com modelo de azares proporcionais de Cox, estratificado de acordo com as mesmas variáveis utilizadas no processo de randomização e analisado o tempo até ocorrência do primeiro evento incluído na definição SDLI (a saber, recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral; recorrência de câncer de mama invasivo local/regional; recorrência à distância; morte atribuível a qualquer causa; câncer de mama invasivo contralateral; ou segundo câncer primário não invasivo de mama). Desfechos secundários incluíram sobrevida livre de recidiva à distância (SLRD), sobrevida global (SG) e segurança. SLRD foi definido como recidiva distante ou óbito por qualquer causa, quaisquer ocorresse primeiro. Os desfechos relacionados a farmacocinética e desfechos relatados pelos pacientes (DRPs) foram planejados para serem relatados em publicações futuras.

Durante o estudo, todos os eventos adversos foram gravados e graduados a cada visita de acordo com os critérios CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 4.0. Em particular, qualquer evento adverso que resultasse em redução de dose ou descontinuação do tratamento foi relatado. Os EAs foram avaliados em todas as visitas clínicas e por telefonemas entre as visitas clínicas. Eventos adversos graves (EAG) foram considerados como qualquer EA que resultasse em um dos seguintes desfechos: óbito, hospitalização inicial ou prolongada, experiência de risco de morte, incapacidade persistente ou significativa, ou evento considerado significativo pelo investigador por qualquer outra razão: evento

médico importante que pode não ser categorizado em nenhuma das opções anteriores, mas podem ser considerados sérios baseado em um julgamento médico.

A escolha dos desfechos principais (SLDI e SLRD) foi baseada nas recomendações mais recentes do consenso STEEP, com base em evidências de que estes desfechos sejam fortes substitutos para SG. O uso destes desfechos viabiliza uma estimativa de eficácia em menos tempo, visto que são desfechos mais frequentes do que óbito, um desfecho inerentemente raro no contexto do câncer de mama inicial.

O estudo foi dimensionado para detectar a superioridade de abemaciclibe + TE comparado a TE, em relação ao desfecho SLDI, com 85% de poder assumindo um hazard ratio (HR) de 0,73 com alfa bicaudal cumulativo de 0,05, assumindo uma taxa de SLDI em 5 anos de 82,5% no grupo controle para a população de alto risco. O cálculo sugeriu a necessidade de aproximadamente 390 eventos de SLDI na população de análise por intenção de tratar na análise primária. Foram pré-especificadas duas análises interinas de eficácia, com aproximadamente 50% e 75% dos eventos totais necessários, respectivamente. A segunda análise de eficácia planejada consistiu em 293 eventos SLDI e apresentou resultado estatisticamente significativo. Foram utilizados métodos para evitar o risco de um erro tipo I oriundo de múltiplas análises interinas através do método de Lan-DeMets com o *stopping boundary* de O'Brien-Fleming.

### 6.2.3. Resultados

Na segunda análise interina na população por intenção de tratar (ITT), com ponto de corte de 16 de Março de 2020, o estudo monarchE demonstrou superioridade estatisticamente e clinicamente significativa no desfecho primário (SLDI) a favor do abemaciclibe (HR: 0,75; IC95%: 0,60 a 0,93), consistente com uma superioridade clinicamente importante nas taxas de SLDI em 2 anos (92,2% vs. 88,7%) comparado ao tratamento usual. Estes resultados preliminares, relatados por Johnston et al. (2020), foram sustentados em todas as análises posteriores relatadas em outras duas publicações em periódicos indexados (Harbeck et al., 2021 e Johnston et al., 2022). Nesta seção, serão descritas as características na linha de base dos participantes do estudo monarchE, bem como os resultados referentes às três publicações disponíveis na literatura, com ênfase na publicação mais recente (Johnston, 2022).

Um total de 5.637 pacientes, dentre 603 centros em 38 países foram randomizados para receber abemaciclibe e terapia endócrina (n = 2.808) ou apenas terapia endócrina (n = 2829). A mediana de idade da amostra foi de 51 anos de idade, com 12,6% abaixo de 40 anos de idade, e predominantemente feminina (99,4%). No momento do diagnóstico do câncer de mama, 56,5% das mulheres estavam no período pós-menopausa. Praticamente todos os participantes haviam previamente recebido radioterapia (95,4%) e quimioterapia (95,4%). A terapia endócrina predominante foram inibidores de aromatase (68,3%), seguido de tamoxifeno (31,4%).

**Tabela 8. Características clínicas e demográficas principais na linha de base**

Variável	Abemaciclibe + Terapia Endócrina (n = 2.808)	Terapia Endócrina (n = 2.829)
<b>Idade, anos, mediana (amplitude)</b>	51 (23 – 89)	51 (22 – 86)
< 65	2.371 (84,4%)	2.416 (85,4%)
≥ 65	437 (15,6%)	413 (14,6%)
<b>Mulheres</b>	2.787 (99,3%)	2.814 (99,5%)
<b>Homens</b>	21 (0,7%)	15 (0,5%)
<b>Status do receptor hormonal</b>		
RE-positivo	2.782 (99,1%)	2.807 (99,2%)
RE-negativo	16 (0,6%)	17 (0,6%)
RP-positivo	2.421 (86,2%)	2.453 (86,7%)
RE-negativo	298 (10,6%)	294 (10,4%)
<b>Status menopausal</b>		
Pré-menopausa	1.221 (43,5%)	1.232 (43,5%)
Pós-menopausa	1.587 (56,5%)	1.597 (56,5%)
<b>Quimioterapia prévia</b>		
Quimioterapia neoadjuvante	1.039 (37,0%)	1.048 (37,0%)
Quimioterapia adjuvante	1.642 (58,5%)	1.647 (58,2%)
Sem quimioterapia	127 (4,5%)	134 (4,7%)
<b>Região</b>		
América do Norte/Europa	1.470 (52,4%)	1.479 (52,3%)
Ásia	574 (20,4%)	582 (20,6%)
Outras	764 (27,2%)	768 (27,1%)
<b>Linfonodos axilares positivos</b>		
0	7 (0,2%)	7 (0,2%)
1 a 3	1.119 (39,9%)	1.143 (40,4%)
≥4	1.680 (59,8%)	1.679 (59,3%)
<b>Grau da histopatologia no diagnóstico</b>		
Grau 1	209 (7,4%)	215 (7,6%)
Grau 2	1.373 (48,9%)	1.395 (49,3%)
Grau 3	1.090 (38,8%)	1.066 (37,7%)
Não foi possível avaliar	126 (4,50%)	140 (4,90%)
<b>Tamanho do tumor, cm</b>		
< 2	780 (27,8%)	765 (27,0%)
2 a 5	1.369 (48,8%)	1.419 (50,2%)
≥ 5	610 (21,7%)	612 (21,6%)
<b>Estadiamento (sistema TMN)</b>		
IA	2 (0,1%)	1 (0,0%)
IIA	323 (11,5%)	353 (12,5%)
IIB	389 (13,9%)	387 (13,7%)
IIIA	1.027 (36,6%)	1.024 (36,2%)
IIIB	104 (3,7%)	91 (3,2%)
IIIC	950 (33,8%)	962 (34,0%)
<b>Ki-67, %</b>		
< 20	953 (33,9%)	973 (34,4%)
≥ 20	1.262 (44,9%)	1.233 (43,6%)

**Tabela 9. Publicações identificadas na revisão sistemática**

Autor, ano	Revista	Ponto de corte da análise	Mediana de acompanhamento	% que completou 2 anos de tratamento	Desfechos
Johnston, 2020 <b>(47)</b>	Journal of Clinical Oncology	16/Março/2020	15,5 meses	Abemaciclibe + TE: 12,10% TE: 12,97%	SLDI SLRD Eventos adversos
Harbeck, 2021 <b>(48)</b>	Annals of Oncology	01/Abril/2021	27 meses	Geral: 72,2%	SLDI SLRD Segurança
Rugo, 2022 <b>(49)</b>	Annals of Oncology	PROs: 08/Julho/2020 <u>Segurança:</u> 01/Abril/2020	PROs: 19 meses (IQR: 15,6 – 23,9) <u>Segurança:</u> 27 meses (IQR: NR)	Geral: 72,2%	Eventos adversos QVRS
Martin M, 2022 <b>(50)</b>	JAMA Oncology	08/Julho/2020	19 meses (IQR: 15,6 – 23,9)	Abemaciclibe + TE: 25% TE: 26%	SLDI SLRD Segurança
Johnston, 2022 <b>(51)</b>	The Lancet Oncology	01/Julho/2022	42 meses (IQR: 37 – 47)	Abemaciclibe + TE: 81,3% TE: 81,7%	SLDI SLRD SG Eventos adversos

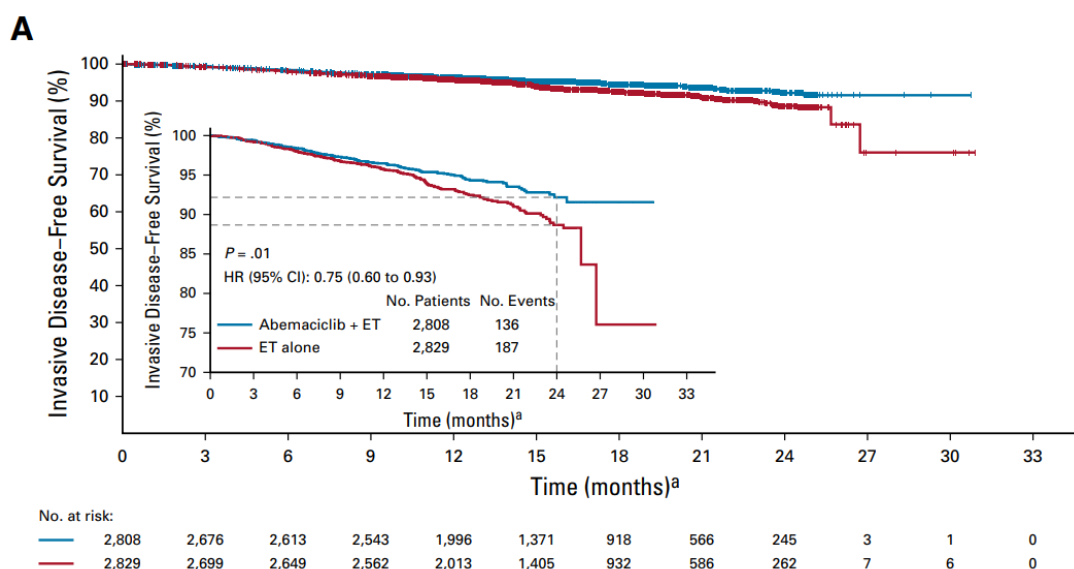
*Legenda: PROs, desfechos relatados pelos pacientes; QVRS, qualidade de vida relacionada a saúde; SLDI, sobrevida livre de doença invasiva; SLRD, sobrevida livre de recidiva distante; SG, sobrevida global.*

### 6.2.3.1. Johnston, 2020

A primeira análise interina, com data de corte de julho de 2020, incluiu 707 pacientes (12,5%) que haviam completado o período de dois anos de tratamento e 4.101 pacientes (72,8%) ainda no período de tratamento de dois anos. A mediana de tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 15,5 meses em cada grupo. Neste tempo, ocorreram 323 eventos relacionados ao desfecho primário (SLDI), dos quais 136 (4.8%) ocorreram no grupo abemaciclibe e 187 (6.6%) no grupo controle.

A intervenção com abemaciclibe somada à terapia endócrina promoveu redução relativa de 25%, estatisticamente significativa, na ocorrência de SLDI comparado à terapia endócrina apenas (*hazard ratio*, 0.75; IC95%, 0.60 a 0.93;  $p = 0.01$ ), apresentado na **Figura 9**. A maioria dos eventos relacionados a SLDI foram recidivas distantes (87 no grupo abemaciclibe e 138 no grupo controle). As taxas absolutas de SLDI foram de 92,2% e 88,7% no grupo abemaciclibe e no grupo controle, respectivamente.

**Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 15 meses de acompanhamento**



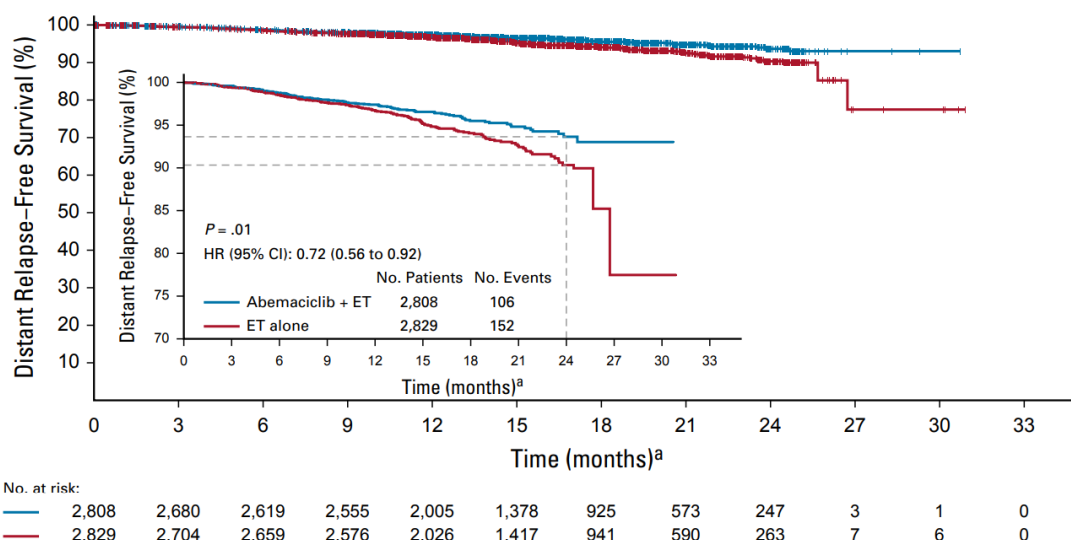
*Notas: A interpretação dos resultados após 24 meses deve ser considerada com cautela pela escassez de dados disponíveis. Invasive Disease-Free Survival = sobrevida livre de doença invasiva; HR = hazard ratio; ET = terapia endócrina; 95% CI = intervalo de confiança de 95%*

Também houve benefício estatisticamente significativo, com redução relativa de 28% de risco, no desfecho SLRD (*hazard ratio*, 0.72; IC95%, 0.56 a 0.92;  $p = 0.01$ ) (**Figura 10**). As taxas absolutas de SLRD foram de 93,6% e 90,3% no grupo abemaciclibe e controle, respectivamente. As ocorrências de recidiva foram predominantemente em osso, fígado e pulmão.



**Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 15 meses de acompanhamento**

**A**



*Notas: A interpretação dos resultados após 24 meses deve ser considerada com cautela pela escassez de dados disponíveis. Distant Relapse-Free Survival = sobrevida livre de recidiva distante; HR = hazard ratio; ET = terapia endócrina; 95% CI = intervalo de confiança de 95%*

Na análise de segurança, foram incluídos 5.591 pacientes (2.791 no grupo abemaciclib, 2.800 no grupo controle). A mediana de tempo de duração de terapia endócrina foi de 15 meses em ambos grupos, e a mediana de duração do tratamento com abemaciclib foi de 14 meses. Foram necessários ajustes na dose de abemaciclib em 1.901 pacientes (68.1%) por conta de eventos adversos, lidados de acordo conforme previsto em protocolo. Abemaciclib foi descontinuado em 16.6% dos participantes devido a eventos adversos; destes, a maioria (66%) permaneceu em terapia endócrina subsequentemente. No grupo controle, 0.8% dos pacientes cessaram o uso de terapia endócrina por conta de eventos adversos.

Ao todo, 5.141 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso oriundo do tratamento ofertado (97.9% no grupo abemaciclib e 86,1% no grupo controle). Os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, neutropenia e fadiga no grupo abemaciclib e artralgia, calorões e fadiga no grupo controle. Evento adversos de grau 3 ou maior foram observados mais frequentemente no grupo abemaciclib comparado ao grupo controle (45,9% e 12,9% dos pacientes, respectivamente). No entanto, a frequência de eventos adversos graves foi similar entre os grupos (12,3% e 7,2% no grupo abemaciclib e grupo controle, respectivamente), sendo o evento adverso grave mais frequente a pneumonia (abemaciclib: 0,8%, grupo controle: 0,5%). Óbitos relacionados ou provavelmente relacionados a eventos adversos foram similares entre os grupos (abemaciclib: 11; controle: 7). Para sobrevida global, foram observados poucos eventos em ambos grupos, com 39 (1.4%) óbitos no grupo abemaciclib e 37 (1.3%) no grupo controle.



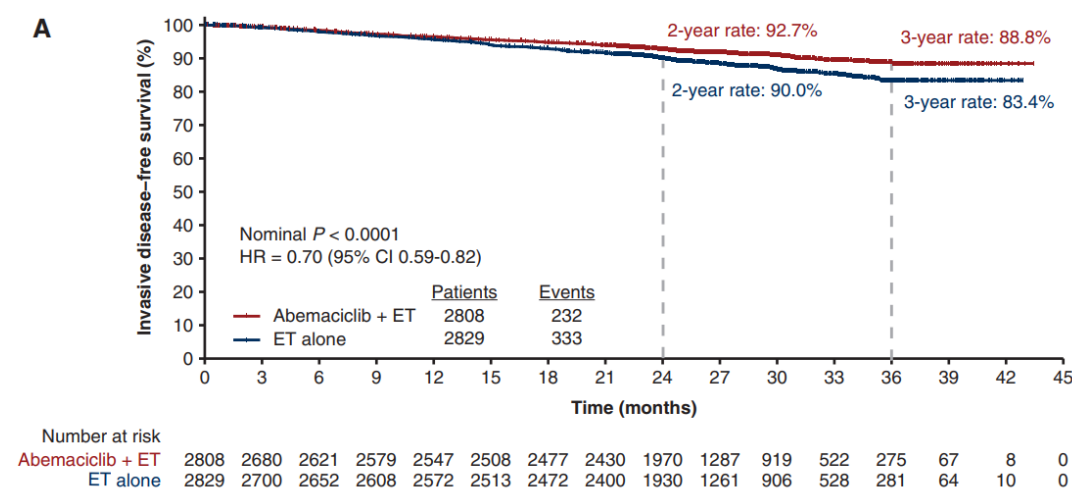
### 6.2.3.2. Harbeck, 2021

Em uma segunda publicação, Harbeck e cols. apresentam dados da primeira análise pré-planejada (com 19,1 meses de seguimento, data de corte: 8 de julho de 2020) e análise adicional com dados de acompanhamento estendido por dois anos (com 27,1 meses de seguimento, data de corte: 1º de abril de 2021). A proporção de pacientes que completaram o período de 2 anos de tratamento subiu para 72,2%, e outros 17,4% descontinuaram o tratamento ofertado prematuramente. A taxa de descontinuação prematura foi ligeiramente superior no grupo abemaciclibe comparado ao grupo controle (508 e 474 pacientes, respectivamente).

Dados com mediana de acompanhamento de 19 meses demonstraram aumento na magnitude da redução de risco de SLDI a favor do grupo abemaciclibe (hazard ratio, 0.71; IC95%, 0,58 a 0,87;  $P < 0,001$ ), consistente com uma melhora absoluta de 3% na SLDI em 2 anos (abemaciclibe: 92,3% vs. controle: 89,3%). A mesma tendência de aumento na magnitude de efeito foi observada para SLRD (hazard ratio, 0.69; IC95%, 0.55 a 0.86;  $P < 0.001$ ), o que corresponde também a uma melhora absoluta de 3% (abemaciclibe: 93.8% vs. controle: 90.8%).

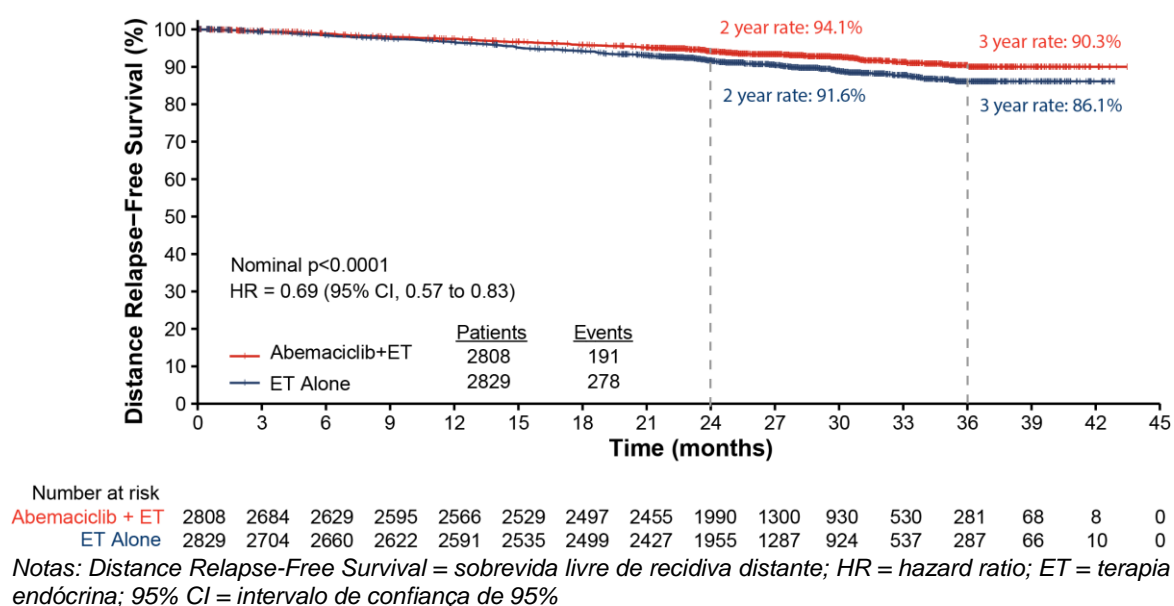
Os efeitos se mantiveram consistentes com 8 meses adicionais de mediana de seguimento, em análise que totalizou 27 meses de acompanhamento, demonstrando redução relativa de risco para SLDI de 30% (hazard ratio, 0,70; IC95%, 0,59 a 0,82) e para SLRD de 31% (hazard ratio, 0,69; IC95%, 0,57 a 0,83).

**Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 27 meses de acompanhamento**



Notas: Invasive Disease-Free Survival = sobrevida livre de doença invasiva; HR = hazard ratio; ET = terapia endócrina; 95% CI = intervalo de confiança de 95%

**Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 27 meses de acompanhamento**



### 6.2.3.3. Johnston, 2022

Na terceira e mais recente publicação, com data de corte de Julho de 2022, a mediana de tempo de acompanhamento para a população total (análise por intenção de tratar) foi de 42 meses (intervalo interquartil, 37 – 47), e 100% dos pacientes já estavam fora do período de tratamento com abemaciclibe de 2 anos. No grupo abemaciclibe, 81,3% (n = 2.284) dos 2.808 pacientes aleatorizados para este tratamento completam o período de 2 anos de tratamento (abemaciclibe + TE ou apenas TE), incluindo 1.938 pacientes (69,0%) dos 2.808 aleatorizados para o grupo intervenção que de fato receberam abemaciclibe + TE durante dois anos de acompanhamento. No grupo controle, 81,7% (n = 2.312) dos 2.829 pacientes aleatorizados para este grupo completaram o período de 2 anos recebendo TE apenas.

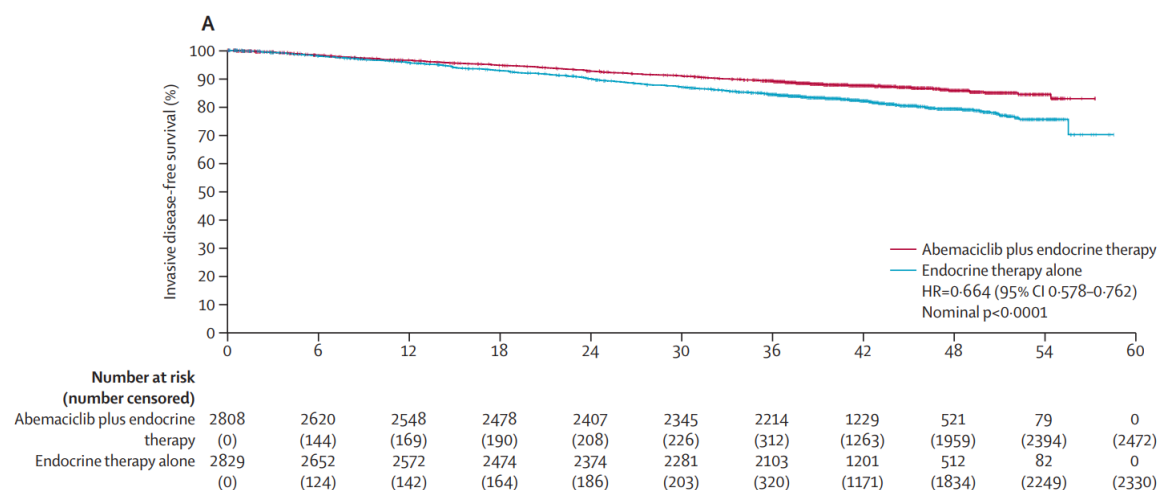
#### Eficácia

Foram observados ao total 835 eventos relacionados a SLDI, dos quais 336 (12,0%) ocorreram no grupo abemaciclibe + TE e 499 (17,6%) ocorreram no grupo controle. A adição de abemaciclibe a terapia endócrina foi capaz de reduzir em 34% (HR: 0,66; IC95%: 0,57 – 0,76) o risco de um evento relacionado a SLDI. As taxas de sobrevida livre de doença invasiva em 4 anos foram de 85,8% (IC95%: 84,2 – 87,3%) no grupo abemaciclibe + ET, comparado a 79,4% (IC95%: 77,5 – 81,1%), refletindo uma diferença de risco absoluta de 6,4%. Comparado às análises previamente publicadas, a vantagem do abemaciclibe se apresentou progressivamente maior ao longo dos anos (diferenças prévias de 2,8% em 2 anos de acompanhamento e 4,8% em 3 anos de acompanhamento).

O desfecho SLRD foi observado em 281 (10,0%) dos 2808 pacientes alocados para abemaciclibe + TE e 421 (14,9%) dos 2829 pacientes alocados apenas para TE. A adição de abemaciclibe à TE foi capaz de reduzir o risco de um evento relacionado a SLRD em 34% (HR:

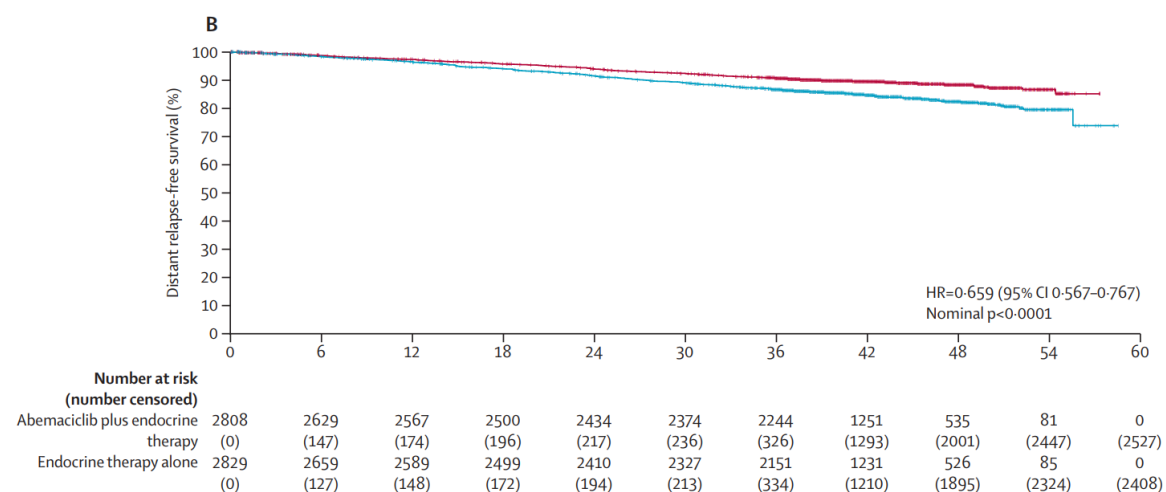
0,66; IC95%: 0,57 – 0,77). A taxa de SLRD em 4 anos foi de 88,4% (IC95%: 86,9 – 89,7%) no grupo abemaciclibe, comparado a 82,5% (IC95%: 80,7 – 84,1%) no grupo controle, uma diferença absoluta de 5,9%. Comparado aos resultados das análises anteriores, a vantagem se apresentou progressivamente maior à medida que o tempo passou (diferença de 2,5% em 2 anos e diferença de 4,1% em 3 anos).

**Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier para SLDI em 42 meses de acompanhamento**



Notas: Invasive Disease-Free Survival = sobrevida livre de doença invasiva; HR = hazard ratio; ET = terapia endócrina; 95% CI = intervalo de confiança de 95%

**Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier para SLRD em 42 meses de acompanhamento**



Notas: Distant relapse-free survival = sobrevida livre de recorrência distante; HR = hazard ratio; ET = terapia endócrina; 95% CI = intervalo de confiança de 95%

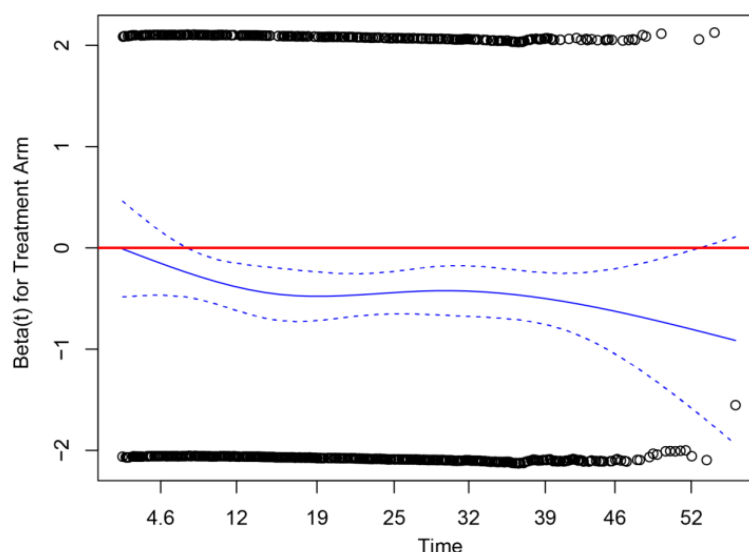
Para investigar o efeito do abemaciclibe ao longo do tempo, foi conduzida uma análise *piecewise* para os desfechos principais. Com base nas estimativas de efeito refletidas pelos *hazard ratios* destas análises, há evidência de que o benefício do abemaciclibe seja mantido além dos 2 anos do período de estudo, com magnitude do benefício progressivamente incremental conforme o tempo de acompanhamento. O benefício estendido com magnitude incremental além do período de tratamento (2 anos) dentro estudo fornece evidência quantitativa de um efeito *carryover*.

**Tabela 10. Benefício ao longo do tempo: análise Piecewise para Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI) e Sobrevida Livre de Recidiva Distante (SLRD)**

	SLDI			SLRD		
	Eventos (n)		Piecewise HR (IC95%)	Eventos (n)		Piecewise HR (IC95%)
	Abemaciclib + ET	ET		Abemaciclib + ET	ET	
Ano 0-1	93	116	0,78 (0,58 – 1,02)	69	93	0,72 (0,52 – 0,98)
Ano 1-2	100	154	0,67 (0,52 – 0,88)	88	133	0,69 (0,52 – 0,89)
Ano 2-3	90	143	0,62 (0,47 – 0,79)	82	124	0,65 (0,50 – 0,85)
Ano 3+	53	86	0,60 (0,43 – 0,80)	42	71	0,58 (0,39 – 0,82)

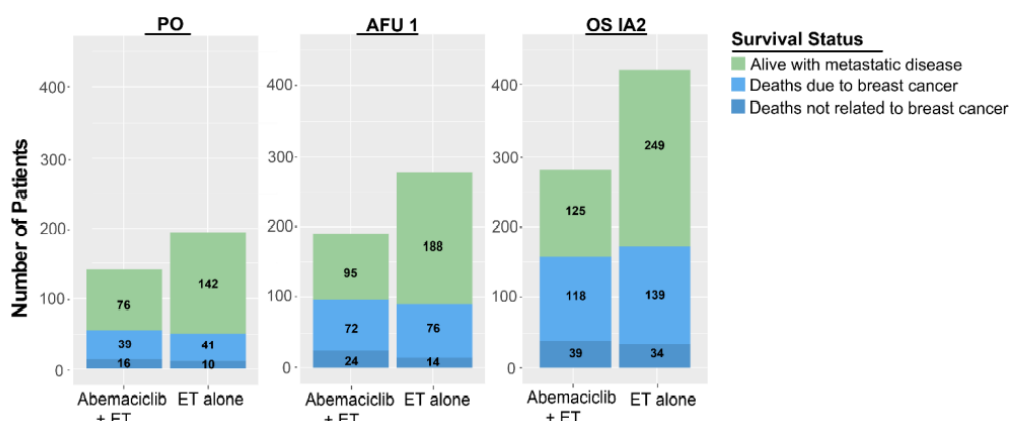
O gráfico de resíduos de Schoenfeld (**Figura 13**) demonstra a validade da inferência de riscos proporcionais e reforça a evidência de estabilidade do benefício de abemaciclibe ao longo do tempo, mesmo após interrupção do tratamento. No gráfico, a linha sólida em azul representa os resíduos de Schoenfeld ponderados ao longo do tempo, e as linhas azuis pontilhadas os limites de seu intervalo de confiança (p-valor para o teste global = 0.11; p-valor para o teste de interação do efeito do tratamento ao longo do tempo no modelo de Cox variável com o tempo = 0.11).

**Figura 15. Investigação da suposição de riscos proporcionais para Sobrevida Livre de Doença Invasiva (SLDI) na análise por intenção de tratar (ITT): resíduos de Schoenfeld.**



A análise de sobrevida global se apresentou incipiente, sem significância estatística entre os dois grupos. Ao total, 157 (5,6%) dos 2808 pacientes aleatorizados ao grupo abemaciclibe vieram a óbito, comparado a 173 (6,1%) dos 2829 pacientes no grupo controle (HR: 0,93; IC95%: 0,75 – 1,15). Foram observadas 118 (4,2%) mortes devido a câncer de mama no grupo abemaciclibe + TE, comparado a 139 (4,9%) no grupo controle. Os autores conduziram análises para ilustrar como a diferença nos eventos relacionados a SLRD afeta na evolução da sobrevida global, resumindo o status de sobrevida dos pacientes que vieram a óbito ou desenvolveram doença metastática em cada ponto no tempo da análise (**Figura 14**). Além dos pacientes que já vieram a óbito por doença metastática, 249 pacientes no grupo recebendo apenas TE desenvolveram e estavam vivendo com doença metastática, comparado a 125 pacientes em que o mesmo ocorreu no grupo abemaciclibe + TE.

**Figura 16. Eventos relacionados a SLRD estratificados por status de sobrevida.**



Notas: AFU 1, primeiro acompanhamento adicional; DRFS, sobrevida livre de recidiva distante; IDFS, sobrevida livre de doença invasiva; OS IA2, segunda análise interina de sobrevida global; PO, desfecho primário. \* para pacientes que apresentaram doença metastática distante ou vieram a óbito; †mortes por outras razões que não câncer de mama foram capturadas como sendo devido a eventos adversos, e também incluíram óbitos por causas secundárias ou desconhecidas

Todos os pacientes tratados (2791 no grupo abemaciclibe + TE e 2800 no grupo TE) descontinuaram o tratamento do estudo no corte de análise apresentada. A mediana de duração do tratamento com abemaciclibe foi de 24 meses (IQR: 17 – 24). Em ambos grupos, a duração mediana da TE no período de tratamento no estudo foi de 24 meses (IQR: 23,5 – 24).

### Segurança

Eventos tromboembólicos venosos foram mais frequentes com abemaciclibe + TE (71 [2,5%] de 2791 pacientes) comparado a TE isolada (19 [0,7%] de 2800 pacientes). Foi observada uma frequência maior de eventos adversos de grau  $\geq 3$  e eventos adversos graves no grupo abemaciclibe + TE comparado ao grupo TE isolado, tanto durante o período de tratamento do estudo (49,9% vs. 16,9%) quanto dentro de 30 dias após descontinuação do tratamento do estudo (15,5% vs. 19,6%), respectivamente). Os eventos de grau 3-4 mais comuns foram neutropenia (19,6% no grupo abemaciclibe vs. 0,9% no grupo controle), leucopenia (11,4% vs. 0,4%) e diarreia (7,8% vs. 0,2%). Os eventos adversos graves mais frequentemente relatado em ambos os grupos foram infecções (5,3% vs. 2,9%) e complicações gastrointestinais (2,1% vs. 0,6%). Ao total, 180 (6,4%) pacientes descontinuaram ambos abemaciclibe + TE devido a eventos adversos, com as causas mais frequentes sendo diarreia (2,4%) e fadiga (1,0%), enquanto 30 (1,1%) dos 2800 pacientes no grupo controle descontinuaram a TE, sendo o evento adverso causal mais comum artralgia (0,2%).

A interrupção do uso de abemaciclibe devido a eventos adversos ocorreu em 1721 (61,7%) dos 2791 pacientes, e reduções de dose ocorreram em 1216 (43,6%) dos 2791 pacientes, geralmente relacionado a diarreia, neutropenia ou fadiga. Ao total, 15 (0,5%) dos 2791 pacientes no grupo abemaciclibe vieram a óbito devido a eventos adversos enquanto recebiam o tratamento do estudo ou dentro de 30 dias após descontinuação, comparado a 11 (0,4%) pacientes dos 2800 no grupo controle. Duas das 15 mortes no grupo abemaciclibe (associadas a diarreia e

pneumonite) foram avaliadas pelos investigadores como possivelmente relacionadas ao tratamento do estudo, enquanto nenhum óbito no grupo controle foi considerado relacionado ao tratamento do estudo. Dentre os pacientes que entraram no estudo de acompanhamento a longo prazo, a incidência eventos adversos graves (independente da causa) foi maior no grupo TE isolado comparado ao grupo abemaciclibe + TE (5,4% vs. 4,4%, respectivamente), e nenhum novo sinal de preocupação em relação a segurança foi identificado.

#### Desfechos relatados pelos pacientes

Não houve evidência de prejuízo substancial à qualidade de vida causado pela adição de abemaciclibe comparado a terapia endócrina isolada de acordo com resultados para as sub-escalas FACT-B, FACT-ES e FACIT-F, bem como no índice EQ-5D-5L e na Escala Visual Analógica. No geral, os achados sugerem que a adição de abemaciclibe à TE foi tolerável e não impactou negativamente na qualidade de vida relacionada a saúde.

**Tabela 11. Eventos adversos emergidos do tratamento a despeito de atribuição causal**

	Abemaciclib + TE (n = 2791)				Terapia endócrina isolada (n = 2800)			
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Qualquer	1353 (48,5%)	1289 (46,2%)	88 (3,2%)	16 (0,6%)	2016 (72,0%)	439 (15,7%)	0	11 (0,4%)
Diarreia	2114 (75,7%)	218 (7,8%)	0	1 (<0,1%)	238 (8,5%)	6 (0,2%)	0	0
Fadiga	1060 (38,0%)	80 (2,9%)	0	0	501 (17,9%)	4 (0,1%)	0	0
Dor abdominal	957 (34,3%)	39 (1,4%)	0	0	269 (9,6%)	9 (0,3%)	0	0
Náusea	811 (29,1%)	14 (0,5%)	0	0	251 (9,0%)	2 (0,1%)	0	0
Leucopenia	734 (26,3%)	314 (11,3%)	4 (0,1%)	0	175 (6,3%)	11 (0,4%)	0	0
Neutropenia	733 (26,3%)	529 (19,0%)	19 (0,7%)	0	134 (4,8%)	20 (0,7%)	4 (0,1%)	0
Artralgia	731 (26,2%)	9 (0,3%)	0	0	1031 (36,8%)	29 (1,0%)	0	0
Anemia	626 (22,4%)	57 (2,0%)	1 (<0,1%)	0	96 (3,4%)	11 (0,4%)	1 (<0,1%)	0
Cefaleia	545 (19,5%)	8 (0,3%)	0	0	420 (15,0%)	5 (0,2%)	0	0
Vômito	476 (17,1%)	15 (0,5%)	0	0	127 (4,5%)	4 (0,1%)	0	0
Hot flush	427 (15,3%)	4 (0,1%)	0	0	634 (22,6%)	10 (0,4%)	0	0
Tosse	390 (14%)	1 (<0,1%)	0	0	223 (8,0%)	0	0	0
Linfoedema	346 (12,4%)	5 (0,2%)	0	0	254 (9,1%)	1 (<0,1%)	0	0
Trombocitopenia	337 (12,1%)	28 (1,0%)	8 (0,3%)	0	48 (1,7%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	0
Constipação	334 (12%)	2 (0,1%)	0	0	170 (6,1%)	1 (<0,1%)	0	0
Infecção do trato urinário	321 (11,5%)	16 (0,6%)	0	0	204 (7,3%)	6 (0,2%)	0	0
Alopecia	318 (11,4%)	0	0	0	77 (2,8%)	0	0	0
Apetite reduzido	315 (11,3%)	16 (0,6%)	0	0	68 (2,4%)	2 (0,1%)	0	0
Elevação da creatinina sérica	308 (11%)	3 (0,1%)	0	0	28 (1,0%)	0	0	0
Rash	305 (10,9%)	11 (0,4%)	0	0	128 (4,6%)	0	0	0
Tontura	301 (10,8%)	4 (0,1%)	0	0	190 (6,8%)	1 (<0,1%)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	296 (10,6%)	6 (0,2%)	0	0	238 (8,5%)	0	0	0
Dor nas extremidades	284 (10,2%)	3 (0,1%)	0	0	323 (11,5%)	4 (0,1%)	0	0
Elevação da aspartato aminotransferase	283 (10,1%)	50 (1,8%)	3 (0,1%)	0	125 (4,5%)	15 (0,5%)	0	0
Pirexia	279 (10%)	2 (0,1%)	0	0	130 (4,6%)	0	0	0
Elevação da alanina aminotransferase	274 (9,8%)	72 (2,6%)	5 (0,2%)	0	138 (4,9%)	19 (0,7%)	0	0

	Abemaciclib + TE (n = 2791)				Terapia endócrina isolada (n = 2800)			
Linfopenia	246 (8,8%)	148 (5,3%)	3 (0,1%)	0	82 (2,9%)	14 (0,5%)	0	0
Hipertensão	106 (3,8%)	30 (1,1%)	0	0	122 (4,4%)	49 (1,8%)	0	0
Hipocalcemia	90 (3,2%)	28 (1,0%)	4 (0,1%)	0	25 (0,9%)	5 (0,2%)	2 (0,1%)	0
Elevação da gama-glutamilttransferase	61 (2,2%)	34 (1,2%)	5 (0,2%)	0	26 (0,9%)	5 (0,2%)	1 (<0,1%)	0
Eventos tromboembólicos venosos	33 (1,2%)	32 (1,1%)	6 (0,2%)	0	10 (0,4%)	8 (0,3%)	0	1 (<0,1%)
Embolismo pulmonar	0	24 (0,9%)	4 (0,1%)	0	0	3 (0,1%)	0	1 (<0,1%)



#### 6.2.3.4. Rugo, 2022

A publicação apresentou resultados detalhados do perfil de segurança e desfechos relatados pelos pacientes (PROs), com dados disponíveis para 5.591 pacientes e mediana de 27 meses de acompanhamento. Neste momento do estudo, 89,6% dos participantes já não estavam mais recebendo o tratamento do estudo, incluindo 72,2% que completaram o período de 2 anos de tratamento previsto e 17,4% que descontinuaram o tratamento prematuramente. A mediana de duração do tratamento com abemaciclibe foi de 24 meses, com excelente aderência (estimada em 98,4%), calculada pelo número de cápsulas dispensadas e retornadas.

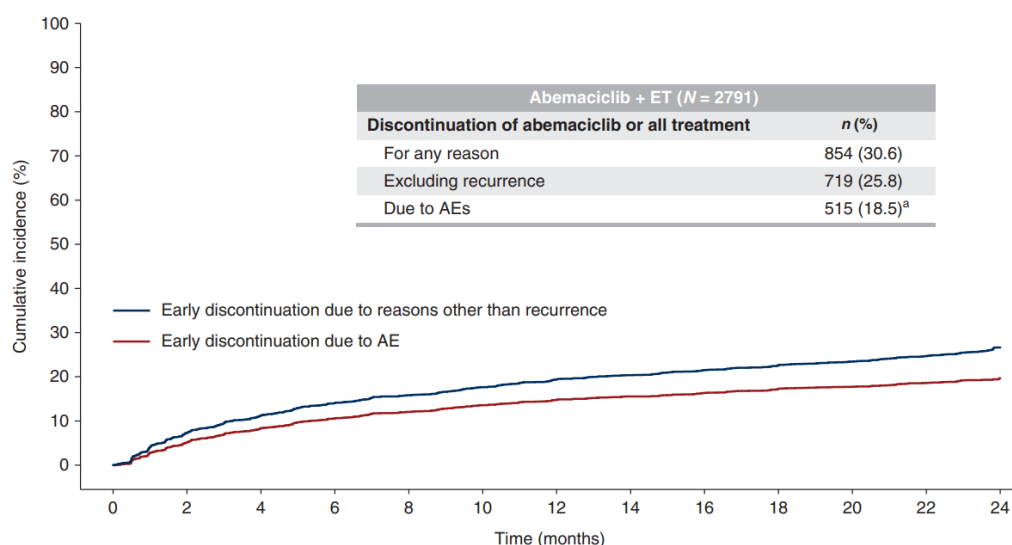
##### Segurança

A maioria dos pacientes relatou pelo menos 1 evento adverso (98,4% no grupo abemaciclibe + TE; 88,8% no grupo TE). Eventos adversos de grau 3 ou maior foram observados com maior frequência no grupo recebendo abemaciclibe (49,7% vs. 16,3%), sendo estes majoritariamente citopenias identificadas por exames laboratoriais, especialmente neutropenia (19,6% vs. 0,8%) e leucopenia (11,3% vs. 0,4%). Foi observada maior proporção de eventos adversos graves em pacientes tratados com abemaciclibe (15,2% vs. 8,8%), sendo os mais frequentes em ambos grupos: infecções (5,2% vs. 2,9%) e eventos gastrointestinais (2,1% vs. 0,6%). Foram observadas 15 (0,5%) e 10 (0,4%) mortes devido a eventos adversos durante o tratamento oferecido no estudo ou dentro de 30 dias desde a descontinuação do tratamento, nos grupos abemaciclibe e controle, respectivamente.

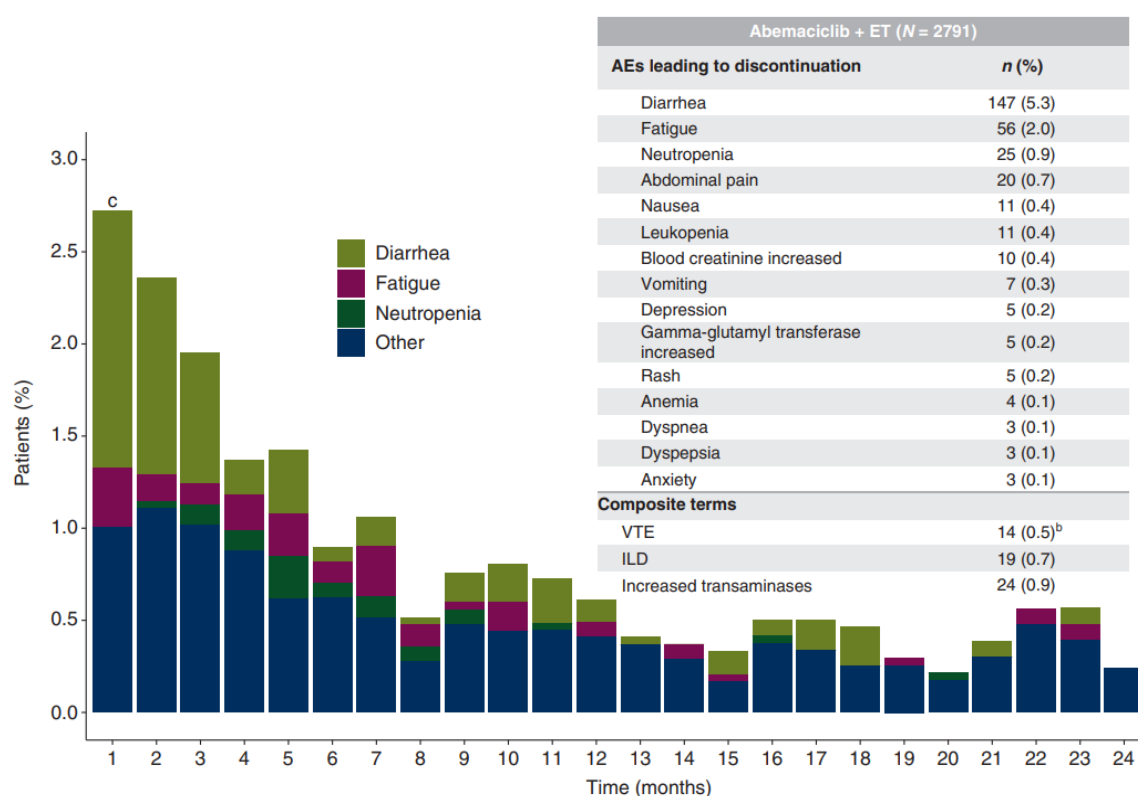
##### Descontinuação do tratamento

Em relação à descontinuação do tratamento, 25,8% dos pacientes descontinuaram abemaciclibe por razões além de recorrência da doença; destes, 18,5% descontinuações foram devido a eventos adversos. A maioria dos pacientes continuou recebendo terapia endócrina após descontinuação do abemaciclibe. Os eventos adversos que mais frequentemente levaram à descontinuação do abemaciclibe foram diarreia (5,3%), fadiga (2,0%) e neutropenia (0,9%). Ao total, 181 pacientes (6,5%) descontinuaram ambos abemaciclibe e terapia endócrina devido a EAs, enquanto 30 pacientes (1,1%) do grupo controle descontinuaram TE devido a EAs. É importante notar que a maioria das descontinuações do abemaciclibe ocorreram no primeiro mês de tratamento (n = 76; 2,7%), estabilizando após 6 meses de tratamento, conforme ilustrado na Figura 18. A maior parte das descontinuações de abemaciclibe ocorreram por eventos adversos leves, de grau 1/2, decisão não mandatória por protocolo.

**Figura 17. Descontinuações no grupo abemaciclibe por razões além de recorrência**



**Figura 18. Descontinuações no grupo abemaciclibe por eventos adversos**

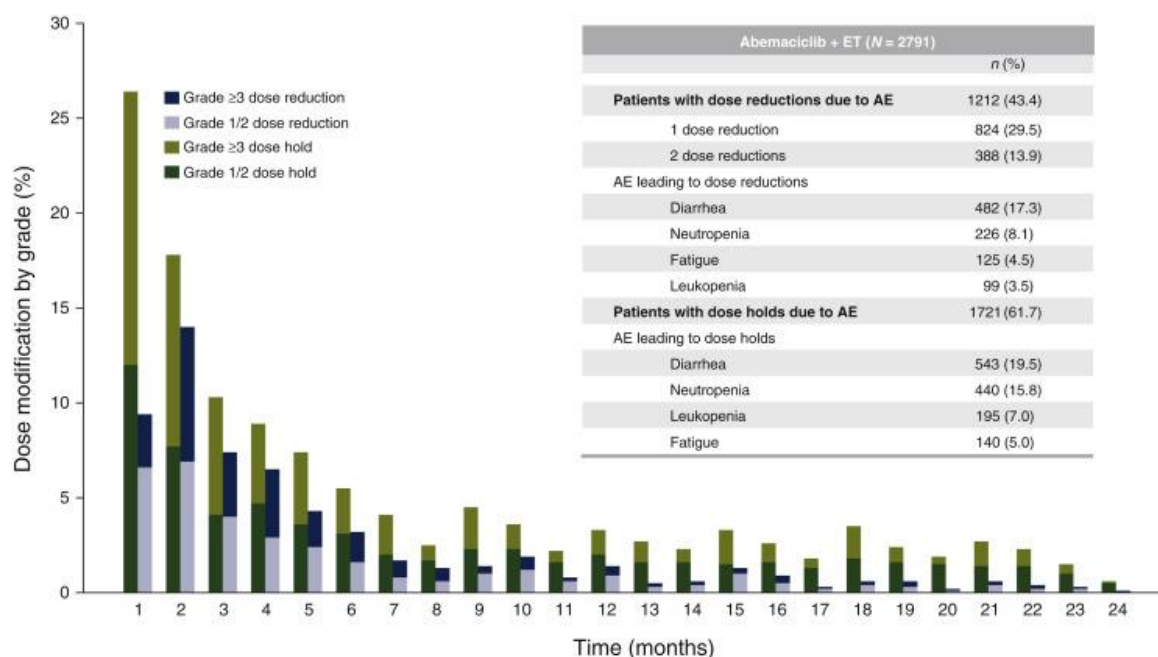


#### Modificações de dose devido a eventos adversos

Reduções e omissões de doses de abemaciclibe devido a eventos adversos ocorreram em 43,4% e 61,7% dos pacientes, respectivamente, e geralmente foram relacionadas a diarreia, neutropenia e fadiga. A maioria dos pacientes continuaram o uso de abemaciclibe e apenas uma pequena fração de pacientes com reduções na dose do medicamento descontinuaram totalmente

o tratamento devido a eventos adversos (249 pacientes, 8,9%). É importante notar que uma grande proporção (52%) de todos os pacientes que descontinuaram abemaciclib o fizeram sem tentativa prévia de redução de dose, e ocorreram majoritariamente durante o primeiro mês de tratamento (88%). A maioria das modificações de dose ocorreram com menos de 6 meses de tratamento e reduziram ao longo do tempo, como demonstrado na **Figura 19**. Menos de todas as modificações de doses foram ocasionadas por eventos de grau  $\geq 3$ .

**Figura 19. Modificações de dose do abemaciclibe.**



#### Desfechos relatados pelos pacientes (PROs)

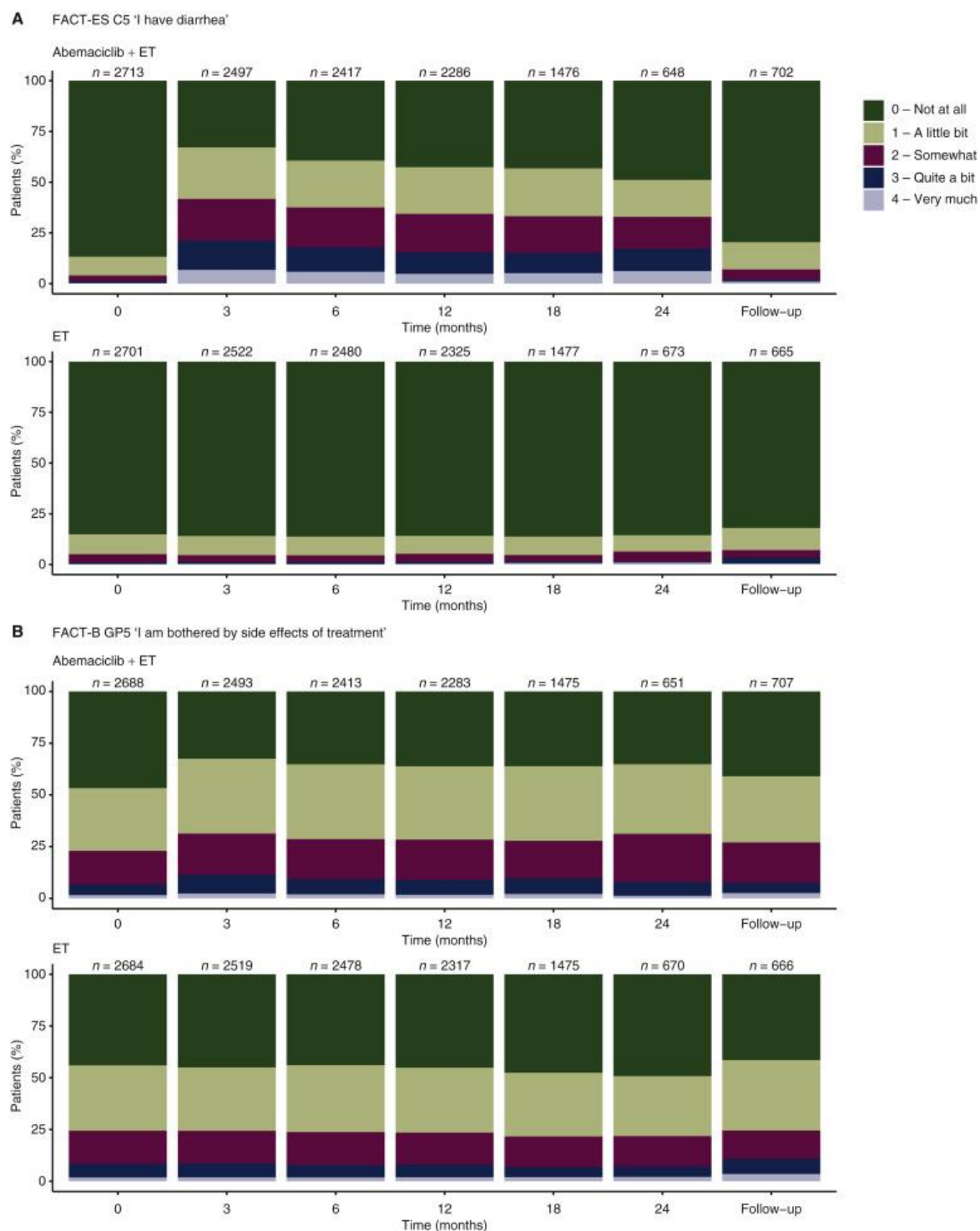
Os PROs focaram nas implicações do tratamento na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) relatada pelos pacientes. QVRS foi mensurada através da escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer* (FACT-B), e sintomas relacionados ao tratamento foram mensurados através da FACT-Endocrine Subscale e pelos itens de sintomas cognitivos (2 itens), sintomas da bexiga (3 itens) e fadiga (FACIT-Fatigue) da escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT). O fardo causado pelos colaterais do tratamento foram mensurados pela FACT-B GP5. Dentro da escala FACT-B, os escores foram apresentados ao longo do tempo para o item GP5 (“Eu me sinto incomodado pelos efeitos colaterais do tratamento”) e para o item C5 da escala FACT-ES (“Eu tenho diarreia”). Todos os itens dos instrumentos utilizados foram avaliados em escalas de 5 pontos, e escores sumários foram calculados de acordo com a orientação do FACIT(52). Os dados foram coletados no início do estudo, aos 3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses, no momento de descontinuação do estudo, 30 dias após descontinuação do estudo e durante o acompanhamento posterior (*follow-up*) de 6 e 12 meses após descontinuação do tratamento. As análises foram conduzidas com modelo efeitos mistos de medidas repetidas (*mixed-effects repeated-measures* [MMRM] *model*) para comparar a média sumária de escores e escores de cada item.

A média sumária de escore para QVRS, sintomas endócrinos e fadiga foram similares entre os grupos, sem evidência de diferença importante entre grupos. A média de escores para os itens relacionados a sintomas de artralgia, fadiga, e ondas de calor (*hot flushes*) foram também similares entre os grupos (suppl table s5).

Em contraste, foi observado maior aumento no escore relacionado a presença de diarreia (FACT-ES C5) no grupo abemaciclibe (média de 1,19 em 3 meses; 1,03 em 6 meses) comparado ao grupo controle. Diarreia foi relatada mais frequentemente nas primeiras avaliações (3 e 6 meses) e, a partir dos 3 meses, a maioria dos pacientes que relataram presença de diarreia no grupo abemaciclibe relatou diarreia de baixo grau (**Figura 20**). A frequência de diarreia auto-relatada reduziu após a descontinuação do tratamento (primeira visita de acompanhamento).

A média sumária do item GP5 do instrumento FACT-B, relacionada ao incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento foi numericamente similar entre os grupos. A maioria dos pacientes em ambos grupos relatou apresentar pouco ou nenhum incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento.

**Figura 20. Percentual de desfechos relatados pelos pacientes (PROs) por visita**



## Avaliação de risco de viés

O ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança de Verzenios® (abemaciclibe) apresentou baixo risco de viés global, uma vez que todos os domínios foram julgados como em baixo risco de viés (**Figura 21**). No **Apêndice**, é apresentada a avaliação completa de risco de viés pelo instrumento RoB 2, com as justificativas e racional correspondente a cada pergunta sinalizadora. O estudo foi bem dimensionado, com tamanho amostral foi suficientemente grande para detectar diferenças clinicamente importantes entre os grupos no desfecho primário (SLDI), com alto poder estatístico (85%); além disso, o estudo foi considerado como de satisfatoriamente alta validade interna pelas seguintes razões:

- Os participantes foram adequadamente aleatorizados por uma terceira parte independente dos investigadores ou clínicos envolvidos no estudo, com balanceamento adequado das características na linha de base entre os grupos (**domínio 1**).
- A natureza *open label* do estudo foi uma limitação necessária pela potencial quebra de cegamento devido ao perfil de tolerabilidade usual do abemaciclibe. No entanto, como justificado na avaliação de risco de viés (**Apêndice, Tabela S3**), não há razão para suspeitar de viés de desempenho (**domínio 2**: viés devido ao desvio das intervenções pretendidas), e há baixa probabilidade da existência de viés de aferição (**domínio 4**: viés na aferição dos desfechos) com magnitude relevante a favor do grupo abemaciclibe. Além disso, o patrocinador permaneceu mascarado à alocação dos participantes aos seus respectivos grupos e aos resultados do estudo durante a duração do trabalho, e um comitê independente de monitoramento de dados foi responsável por revisar os dados de eficácia e segurança, minimizando o possível impacto desta limitação.
- Todos os participantes foram incluídos na análise de eficácia, mantendo o princípio da análise por intenção de tratar, preservando a randomização e o modelo de inferência causal que ensaios clínicos randomizados permitem inferir (**domínio 2**: viés por desvio das intervenções pretendidas). Além disso, como todos os pacientes foram considerados na análise, a estimativa final é uma medida conservadora e pragmática do efeito do tratamento.
- Não houve razão para suspeitar de viés devido a dados faltantes (**domínio 3**), tendo em vista que houve uma pequena proporção de pacientes perdidos ao longo do tempo, similares entre grupos. Além disso, o fluxo dos pacientes ao longo do estudo foi relatado em detalhe, e todas as descontinuações de tratamento e perdas de acompanhamento registradas e explicitamente descritas.
- Todos os desfechos relatados, bem como modelos de análise estatística, seguiram definições pré-determinadas em protocolo e plano de análise estatística, o que caracteriza baixo risco de viés devido à seleção do resultado relatado (**domínio 5**: viés devido a relato seletivo dos desfechos).

#### 6.2.4. Maiores considerações sobre o desenho do estudo

De acordo com as orientações para indústria do FDA, existem diferentes tipos de controles concorrentes que podem ser empregados em ensaios clínicos: 1) placebo, **2) sem tratamento**, 3) diferente dose ou regime do tratamento em questão, ou 4) diferente tratamento ativo. A escolha de um controle sem tratamento (além do tratamento usual) no estudo monarchE tem por inevitável consequência a ausência de cegamento ao tratamento alocado. A escolha foi motivada pela impossibilidade de manter o cegamento por toxicidade facilmente reconhecível associada ao abemaciclib, que causa efeitos colaterais característicos. De acordo com o FDA (53), este tipo de comparador pode ser válido desde que os desfechos sejam objetivos e que haja razoável confiança na probabilidade de que os resultados do estudo sejam influenciados por fatores tipicamente associados à ausência de cegamento. Na **Tabela 9** são apresentadas as descrições destes fatores e como se aplicam ao caso do monarchE.

**Tabela 12. Adequação do desenho do estudo de acordo com orientações do FDA**

Item	Aplicação no monarchE
1. Participantes no tratamento ativo podem relatar desfechos mais favoráveis pela expectativa de benefício ou podem estar mais inclinados a permanecer no estudo se souberem que estão em um tratamento ativo	Não se aplica, pois os desfechos primários são objetivos, não suscetíveis a viés por auto-relato
2. Observadores (avaliadores dos desfechos) podem estar menos inclinados a identificar e relatar respostas ao tratamento no grupo sem tratamento, ou podem estar mais sensíveis a identificar um desfecho favorável ou adverso no grupo de pacientes recebendo o tratamento ativo	Improvável que tenha ocorrido, pela objetividade dos desfechos. Além disso, a resposta ao tratamento em si não é aferível, pois o desfecho é um evento negativo. Assim, para que a aferição do desfecho fosse enviesada a favor do grupo abemaciclib, os avaliadores deveriam sistematicamente negligenciar mais eventos invasivos no grupo intervenção mediante a exame físico/estudo por imagem (falso-negativo) do que no grupo controle e/ou identificar mais eventos invasivos do que o esperado no grupo controle (o item 6.2.3.1. inclui uma discussão sobre isto). É implausível que aferidores do desfecho no mundo real, sem ligação com o estudo e em múltiplos centros internacionalmente apresentem este comportamento negligente, principalmente pela objetividade do desfecho e pela independência dos clínicos em relação à condução do estudo.
3. Observadores (avaliadores dos desfechos) podem estar menos inclinados a identificar e relatar respostas ao tratamento no grupo sem tratamento, ou podem estar mais sensíveis a identificar um desfecho favorável ou adverso no grupo de pacientes recebendo o tratamento ativo	Improvável que tenha ocorrido, já que todos os exames para identificação de recorrência estavam previstos em protocolo, com frequência e ponto no tempo previamente definidos em protocolo
4. O conhecimento da alocação do tratamento poderia afetar nas tentativas de obter dados durante o	Improvável que tenha ocorrido, pela mesma justificativa supracitada: a coleta de dados durante o acompanhamento foi realizada com frequência



estudo ou durante o acompanhamento	idêntica em ambos grupos, com pontos no tempo previamente definidos em protocolo
5. O conhecimento da alocação do tratamento poderia afetar decisões em relação ao paciente continuar recebendo tratamento, ou receber medicações concomitantes ou outros tratamentos adjuvantes que impactem no desfecho final	Improvável que tenha ocorrido, pois as regras de decisão para continuar ou cessar os tratamentos foram definidas a priori em protocolo publicamente registrado; além disso, não existem tratamentos alternativos ou concomitantes não previstos ou não-programados que poderiam influenciar significativamente nos desfechos primários no contexto do câncer de mama inicial. Ainda, o desenho pragmático do estudo reflete as decisões clínicas que ocorreriam na vida real, com e sem o uso de abemaciclibe em seus respectivos grupos.
6. O conhecimento da alocação do tratamento poderia afetar decisões em relação a inclusão ou não dos desfechos do paciente nas análises	Improvável que tenha ocorrido, pois os investigadores e clínicos permaneceram cegados à análise dos dados, e as regras de decisões analíticas foram definidas a priori em um Plano de Análise Estatística
7. O conhecimento da alocação do tratamento poderia afetar a escolha das análises estatísticas	

#### 6.2.4.1. Comparabilidade do grupo controle a controles históricos

Uma comparação da incidência de eventos no grupo controle do MonarchE em relação a outros estudos de terapia endócrina para esta mesma população fornece evidência importante de que o grupo controle não teve resultados piores do que o esperado (ou seja, maior incidência de eventos do que o usual para este tipo de tratamento), que poderia ter ocorrido por diversas razões:

- Avaliadores dos desfechos mais inclinados a notificar um evento de doença invasiva no grupo controle
- Intervencionistas poderiam estar mais inclinados a fornecer um tratamento usual de pior qualidade
- Pacientes poderiam estar menos motivados a aderir ao tratamento usual, sabendo que não foram alocados para o grupo que receberia o novo tratamento experimental.

#### 6.2.4.2. Considerações sobre o risco de viés global

O julgamento final de “alguma preocupação” na avaliação de risco de viés global se deu especificamente pela ausência de cegamento do adjudicador dos desfechos. É importante levar em consideração que este foi o único ponto, dentre todos os fatores considerados pelo RoB 2, em que o desenho do estudo abre margem para um possível viés (especificamente, viés de aferição). Nesse sentido, destacam-se duas considerações que tornariam imprudente descartar a existência de um benefício importante associado ao abemaciclibe no estudo monarchE:

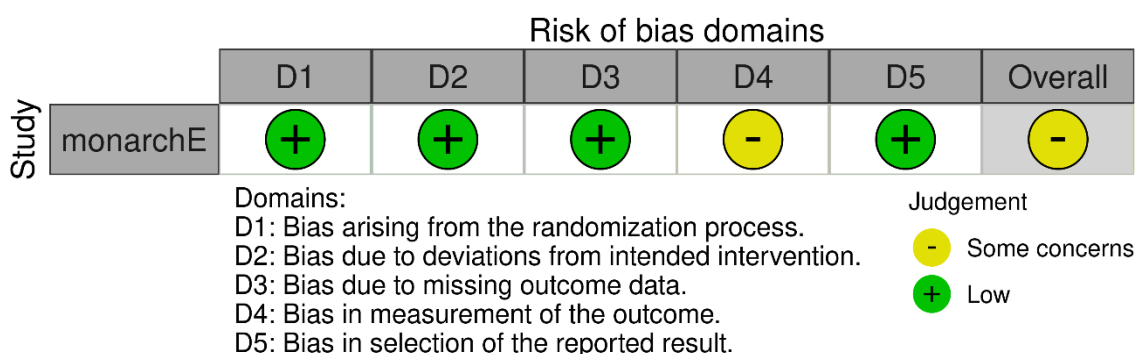
- Evidências meta-epidemiológicas sugerem que o potencial viés na estimativa de efeito devido a ausência de cegamento é pequeno no contexto de um estudo com alta validade interna que, caso contrário, seria julgado como de baixo risco de viés.
  - Múltiplos estudos meta-epidemiológicos demonstram ausência de evidência de diferença sistemática entre estudos sem cegamento e estudos com cegamento a nível



do aferidor do desfecho para desfechos com razoável grau de objetividade relatados por um observador externo (54–56), como no estudo monarchE.

- Existe baixa plausibilidade de que a estimativa de efeito apresentada no estudo monarchE tenha sido influenciada por um viés tão grande a ponto de ser totalmente responsável por artificialmente criar o efeito observado. Mesmo considerando um grande viés hipotético de 10%, o efeito do tratamento ainda seria superior a uma redução relativa de 20% no risco de eventos invasivos e recidivas distantes, o que é considerado uma magnitude de efeito clinicamente relevante.

**Figura 21. Avaliação do risco de viés do estudo monarchE pelo RoB 2.**





6.2.1. Avaliação da qualidade de evidência (GRADE)

Tabela 13. Sumário dos achados para eficácia e segurança

Quadro: Abemaciclibe + TE comparado a TE para câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência.						
População: adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: Verzenios® (abemaciclibe) + terapia endócrina						
Comparação: terapia endócrina						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)* Efeito absoluto (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Taxa de sobrevida sem abemaciclibe	Taxa de sobrevida com abemaciclibe			
Mediana de acompanhamento: 42 meses (IQR: 37 – 47) <sup>a</sup>						
Eficácia						
Sobrevida livre de doença invasiva	5.591 (1)	79,4% (77,5% - 81,1%)	85,8% (84,2% - 87,3%)	HR: 0,66 (0,58 – 0,76) RA: 6,4% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de doença invasiva comparado a TE isolada
Sobrevida livre de recidiva distante	5.591 (1)	82,5% (80,7% - 84,1%)	88,4% (86,9% - 89,7%)	HR: 0,66 (0,57 – 0,76) RA: 5,9% (NR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>a</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em grande aumento no tempo livre de recidiva distante comparado a TE isolada
Sobrevida global	5.591 (1)	173/2829 (6,1%)	157/2808 (5,6%)	HR: 0,93 (0,75 – 1,1) RA: NR	⊕⊕○○ BAIXA <sup>b</sup>	Abemaciclibe combinado a TE pode resultar em aumento na sobrevida global comparado a TE isolada
Segurança						
Eventos adversos grau 3	5.591 (1)	1289/2791 (46,2%)	439/2800 (15,7%)	NR	⊕⊕⊕⊕ ALTA <sup>c</sup>	Abemaciclibe combinado a TE resulta em aumento na taxa de eventos adversos grau 3 comparado a TE isolada
Abreviações: HR, <i>hazard ratio</i> ; IC, intervalo de confiança; NR, não relatado						
*Valores de HR inferiores a 1 são favoráveis a abemaciclibe + TE, enquanto valores superioridades a 1 são favoráveis ao tratamento usual com TE isolado						
Classificação da certeza na evidência de acordo com <i>GRADE Working Group</i>						
<b>Alta:</b> estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada						
<b>Moderada:</b> estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente						
<b>Baixa:</b> nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada						
<b>Muito baixa:</b> temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Justificativa para rebaixamento da evidência:						
<sup>a</sup> Imprecisão não reduz a confiança na evidência, pois limite superior do IC95% é consistente com redução no risco clinicamente importante (HR: 0,76 – redução de 24% no risco)						
<sup>b</sup> Graduado para baixo em dois níveis por imprecisão grave, pois os limites do intervalo de confiança são compatíveis com efeitos diametricamente opostos que levariam a decisões clínicas distintas						
<sup>c</sup> Não há razão para graduar o nível da evidência para baixo.						
Referências:						
<sup>a</sup> Johnston, 2022						



Tabela 14. Sumário dos achados para qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Quadro: Abemaciclibe + TE comparado a TE para câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência.						
População: adultos com câncer de mama inicial, RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: Verzenios® (abemaciclibe) + terapia endócrina						
Comparação: terapia endócrina						
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Efeitos absolutos (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)* Efeito absoluto (IC95%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
		Média (±DP) sem abemaciclibe	Média (±DP) com abemaciclibe			
Mediana de acompanhamento: 27 meses (IQR: NR) <sup>β</sup>						
Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em 18 meses						
Incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento (FACT-B GP5)	1 (5.591)	0,82 (0,97)	1,02 (1,01)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no incômodo por efeitos coletarais entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Sentimento de falta de energia	1 (5.591)	1,04 (0,99)	1,19 (1,06)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no sentimento de falta de energia entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Fadiga (FACIT-Fatigue)	1 (5.591)	1,16 (1,07)	1,26 (1,08)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Foi observada pequena ou trivial diferença no relato de fadiga entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Relato de diarreia (FACT-ES C5)	1 (5.591)	0,21 (0,61)	1,10 (1,20)	NR	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>	Foi observada diferença apreciável no relato de diarreia entre abemaciclibe combinado a TE comparado a TE isolada
Abreviações: DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; NR, não relatado; FACT-B, ; FACIT-Fatigue, ; FACT-ES, .						
Classificação da certeza na evidência de acordo com <i>GRADE Working Group</i> <b>Alta:</b> estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada <b>Moderada:</b> estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente <b>Baixa:</b> nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada <b>Muito baixa:</b> temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada						
Justificativa para rebaixamento da evidência: <sup>a</sup> Graduado para baixo em 1 nível por risco de viés devido à natureza <i>open-label</i> do estudo, que abre margem para viés de aferição com provável pequena magnitude, considerando cenário de desfechos subjetivos e ausência de cegamento a nível de aferição						
Referências: <sup>β</sup> Rugo, 2022						

### 6.3. Recomendações de outras agências de ATS

#### 6.3.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em 2022, a agência passou a recomendar Verzenios® (abemaciclib) como uma opção para tratamento adjuvante de câncer de mama inicial (RH+, HER2-), linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência. Apesar da estimativa de custo-efetividade ser incerta, as estimativas mais prováveis estão dentro da faixa a qual o NICE considera um uso aceitável de recursos do serviço nacional de saúde do Reino Unido (*NHS, National Health Service*). A incorporação foi realizada com acordo comercial de preço que permanece sob sigilo, fornecendo o medicamento com um desconto ao NHS.

#### 6.3.2. Scottish Medicines Consortium (SMC)

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), em Dezembro de 2022, manifestou parecer favorável à incorporação do Verzenios® para uso no sistema de saúde de Escócia, considerando que o tratamento representa um avanço terapêutico importante oferecendo benefício na sobrevida livre de doença invasiva (57). A agência emitiu parecer favorável à incorporação de abemaciclib em combinação com terapia endócrina para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo, linfonodo-positivo com alto risco de recorrência. A agência considerou SLDI como um desfecho primário aceitável no câncer de mama inicial e, desta forma, o estudo monarchE foi capaz de demonstrar que a adição de abemaciclib a terapia endócrina usual gera um efeito de tratamento clinicamente relevante, com base em dados de 27,7 meses de acompanhamento. Na indicação, é indicado que mulheres em pré- ou peri-menopausa recebendo terapia endócrina com inibidor de aromatase devem receber um agonista do LHRH em combinação.

#### 6.3.3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

No Canadá, Verzenios® passou a ser recomendado em Dezembro de 2022 pelo CADTH em combinação com terapia endócrina e deve ser reembolsado para tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama inicial RH+, HER2-, nodo-positivo, com alto risco de recorrência (definido por características clínico-patológicas e um escore Ki-67 de pelo menos 20% desde que certas condições forem atendidas. A agência baseou sua recomendação considerando que a evidência clínica demonstrou a eficácia da tecnologia em prolongar o tempo até recidiva do câncer. Verzenios atende a uma importante necessidade não atendida de tratamento efetivos que reduzam risco de recorrência do câncer de mama, mantendo qualidade de vida, com efeitos colaterais manejáveis, e que seja acessível (devido à via de administração oral). A análise econômica revelou que, para que seja custo-efetivo ao limiar de 50.000 dólares canadenses por QALY, deveria haver uma redução de 24% no preço do medicamento.

#### 6.3.4. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)

A agência Australiana emitiu parecer desfavorável ao abemaciclibe em combinação a terapia endócrina para tratamento de pacientes com câncer de mama inicial invasivo, pós-ressecção cirúrgica, RH-positivo e HER2-negativo, linfonodo-positivo, com alto risco de recorrência. A agência entendeu que, a despeito da evidência embasar a alegação de efetividade superior no contexto de tratamento adjuvante, existe grande incerteza sobre o grau de benefício clínico da tecnologia devido ao baixo número de eventos. É importante notar que a evidência analisada na submissão para a agência australiana foi de 27 meses de acompanhamento, antes da publicação mais recente com dados mais maduros, de 42 meses de acompanhamento. A alegação de segurança foi considerada razoável, compatível com um perfil de segurança manejável. Em relação à análise econômica, a agência considerou que certas suposições e premissas não foram razoáveis, particularmente no horizonte temporal, duração do efeito do tratamento, e implicações modeladas da prevenção de recidiva.

# 7. DISCUSSÃO

## 7.1. Sumário dos achados principais

O estudo monarchE incluiu 5.637 pacientes de 38 diferentes países, com mediana de tempo de seguimento de 42 meses. Os resultados, baseados em evidência metodologicamente robusta, demonstram eficácia estatisticamente significativa e clinicamente relevante do abemaciclibe somado à terapia endócrina quando comparado à terapia endócrina isolada. O tratamento apresentou perfil de segurança manejável, consistente com seu perfil de segurança conhecido no contexto do câncer de mama avançado, para o qual já é incorporado. As evidências indicam que seus benefícios sejam sustentados e incrementados ao longo do tempo, mesmo após descontinuação do período de 2 anos de tratamento, indicando um efeito *carryover* do abemaciclibe.

## 7.2. Considerações sobre segurança e tolerabilidade

O perfil de segurança do abemaciclibe é considerado previsível, manejável e aceitável (49), conforme evidenciado por Rugo et al., (2020), publicação em que os dados detalhados de segurança e principais desfechos relatados pelos pacientes (DRPs) foram divulgados, em análise com mediana de seguimento de 27 meses. As análises de DRPs revelaram resultados similares entre os dois grupos em escalas de qualidade de vida relacionada a saúde (HRQoL) e no relato de “incômodo pelos efeitos colaterais do tratamento”. A maioria dos pacientes apresentaram diarreia leve ou moderada, e a maioria dos casos mais graves (grau  $\geq 2$ ) relataram apenas um episódio, com eventos concentrados nos primeiros meses de tratamento. Na prática clínica, uma abordagem personalizada no manejo da diarreia deve ser considerada, incluindo mudanças dietéticas ou instituição de profilaxia medicamentosa ou, se necessário, ajustes das doses do tratamento de maneira a melhorar a tolerância a reduzir a gravidade/duração dos episódios.

No estudo monarchE, o manejo da diarreia foi predominantemente composto com medicamentos anti-diarreicos (mais comum: loperamida). Além disso, casos mais graves de diarreia foram manejados com omissões de doses do abemaciclibe, embora a maioria dos pacientes com diarreia não tenham necessitado de nenhuma modificação no plano terapêutico. No grupo abemaciclibe, uma pequena parcela de pacientes descontinuaram abemaciclibe ou o tratamento como um todo (abemaciclibe e TE) devido a diarreia, o que reforça que esse evento adverso tenha sido manejável e aceitável. De forma similar, a neutropenia também foi manejada com ajustes nas doses, e poucos participantes descontinuaram o tratamento devido a este evento adverso. De fato, casos de neutropenia induzida por inibidores CDK4/6 raramente progridem para uma infecção grave e a evidência sugere que podem ser manejados por ajustes nas doses (51,58). Os resultados de segurança são consistentes com estudos prévios do abemaciclibe (estudos MONARCH-1,

MONARCH-2 e MONARCH-3), onde os mais frequentes eventos adversos, de qualquer grau, foram diarreia e neutropenia, predominantemente de gravidade 1 ou 2, sendo considerados manejáveis na prática clínica. Atualmente, oncologistas clínicos têm experiência com os efeitos colaterais e os devidos ajustes no manejo de pacientes com câncer de mama avançado HR+, HER2- (58,59), apoiados pela diretriz desenvolvida pela SBOC em 2023 direcionada especificamente ao manejo de toxicidades relacionadas aos inibidores de CDK4/6 (59).

### 7.3. Risco de viés e qualidade da evidência

O estudo monarchE fornece evidências pragmáticas úteis para a tomada de decisão devido à sua alocação aleatória, grande tamanho amostral, representatividade da amostra (especialmente da população brasileira) e comparação contra uma intervenção consistente com o tratamento usual da prática clínica atual em pacientes com câncer de mama inicial RH+, HER2- com alto risco de recorrência. Conforme exposto pela rigorosa e sistemática análise de risco de viés, a ausência de cegamento é um fator que implica alguma preocupação em relação ao risco de viés de aferição; no entanto, é improvável que a adjudicação de desfechos tenha sido sistematicamente diferente entre os grupos a favor de abemaciclibe. Além das múltiplas oportunidades para identificação de eventos relacionados a SLDI e SLRD por múltiplos potenciais adjudicadores (o que reduz o risco de um resultado falso-negativo a longo prazo), a adjudicação dos desfechos foi realizada baseada em critérios objetivos, sendo improvável que a ausência de cegamento tenha influenciado de forma significativa no resultado final. Esta noção é consistente com os achados de diversos estudos meta-epidemiológicos (54–56,60) que repetidamente encontram pequeno ou nenhum impacto nos resultados pela ausência de cegamento na aferição de desfechos com alto grau de objetividade, como SLDI e SLRD.

### 7.4. Considerações sobre a validade dos desfechos

A definição do desfecho primário (sobrevida livre de doença invasiva, SLDI; em inglês: *invasive disease-free survival*) seguiu os critérios STEEP (61), caracterizada como tempo desde a randomização até a data da primeira ocorrência de recorrência de um evento invasivo. Foram considerados como eventos invasivos: tumor ipsilateral invasivo de mama, recorrência de câncer de mama invasivo local/regional, recorrência distante, morte atribuível a qualquer causa, câncer de mama contralateral invasivo, e *second primary nonbreast invasive cancer*. O uso substitutivo de SLDI e SLRD como alternativa à sobrevida global tem por objetivo demonstrar eficácia de tratamentos em estudos que levariam muito tempo para adquirir dados maduros em desfechos mais raros. De nota importante, a sobrevida livre de doença (SLD) tem sido extensivamente utilizada como um substituto de sobrevida global em estudos de câncer de mama (62).

O desfecho SLDI é considerado como um desfecho particularmente relevante no manejo do câncer de mama inicial, condição na qual a manutenção de um estado livre de doença (em outras palavras, cura funcional) é o objetivo primário. SLRD também é considerado relevante, considerando que evitar uma recorrência metastática é de particular importância devido ao pobre prognóstico associado com câncer de mama avançado, considerado incurável (61) (REF).



Apesar do exposto, é válido notar que a relevância dos desfechos SLDI e SLRD é um tema de bastante debate. Uma revisão de literatura conduzida por Fetini e Bonnetain (63), em 2016, concluiu que sobrevida livre de doença em 2 anos (SLD-2) não poderia ser considerado um desfecho substituto válido para sobrevida global, de acordo com a hierarquia Fleming e o framework IQWiG (*German Institute of Quality and Efficiency in Health Care*). No entanto, a conclusão foi baseada em uma única metanálise (Ng, 2008) (64). Na interpretação dos autores, mesmo com correlação estatisticamente significativa de força moderada entre SG-5 anos e SLD-2 anos, o desfecho não poderia ser considerado válido – conclusão debatível frente aos dados apresentados. Ainda, a metanálise apresentou substancial heterogeneidade entre os estudos analisados, inclusive com variabilidade das definições para recorrência de doença. Essa variabilidade pode ser explicada pelo fato de os estudos terem sido publicados entre 1970 e 2002, precedendo publicações importantes de padronização de definição de recorrência de doença em câncer de mama inicial em terapia adjuvante (2007 e 2021).

Outras revisões sistemáticas que contornam as limitações do trabalho de Ng et al. (2008) são observadas na literatura. De fato, a correlação positiva entre sobrevida livre de recorrência e SG em estudos de adjuvância no tratamento de câncer de mama é embasada por diversas outras metanálises. Ciccarese (2007) incluiu 10 ensaios clínicos randomizados em contexto similar ao MonarchE, avaliando tamoxifeno ou IAs no tratamento endócrino adjuvante para câncer de mama inicial (65). Os autores identificaram fortes correlações entre SLD e SG, o que justifica a escolha de SLD como um desfecho substituto à SG. Em metanálise mais recente incluindo 11.676 participantes dentre 5 ensaios clínicos randomizados no contexto do tratamento adjuvante, Savina e cols. (2017) identificaram associação entre SLDI e SG com dados a nível de pacientes (*individual-patient data*) (66). Com dados a nível de estudo, SLDI apresentou associação com SG. Por fim, em 2019, mais uma metanálise com dados a nível de pacientes dentre 9 ensaios clínicos randomizados (n = 21.480), conduzida por Saad e cols., demonstrou forte associação entre SLD e SG (62), indicando que SLD poderia ser considerado um desfecho substituto apropriado para SG.

No geral, a evidência é consistente para considerar SLDI e SLRD como desfechos substitutos razoavelmente válidos, consistente com os critérios STEEP (Hudis, 2007) (67). Os autores recomendam uso da SLDI para avaliar a eficácia de tratamentos no contexto de terapia adjuvante em estudos de câncer de mama inicial com definição consistente e padronizada. Pela forte correlação entre recorrência distante e SG, a SLRD pode ser considerado um indicador precoce de melhora na sobrevida. No câncer de mama inicial, o uso de marcadores precoces é razoável pelo tempo relativamente longo de expectativa de sobrevida para os pacientes, mesmo os que apresentam alto risco e recorrência metastática. Esta situação é ainda mais importante no contexto de tumores RH+ caracterizados por recidivas tardias (muitas vezes após 5 anos do diagnóstico) e com sobrevida pós progressão prolongada.

A demanda por dados maduros para SG no contexto da terapia adjuvante no câncer de mama inicial é impraticável, levando a um atraso substancial na entrega de melhores terapias para uma população de pacientes que já carece de tratamentos eficazes. Durante a apreciação da submissão ao NICE, em que a tecnologia foi incorporada, representantes do *Cancer Drugs Fund* alegou que um



benefício clinicamente relevante em sobrevida global seja provavelmente visto apenas com 10 anos de acompanhamento, especialmente em pacientes nos estágios iniciais sem evidência de doença residual após cirurgia (68). Nesses casos, considerando a demonstração de benefício em SLDI, pacientes elegíveis poderiam estar em um tempo excessivamente prolongado sem receber uma terapia potencialmente benéfica; além disso, é argumentável inclusive que haja quebra de equipolência clínica, uma vez que o grupo placebo permaneceria por uma década privado de uma terapia eficaz.

As recomendações dos autores do STEEP são consistentes com a iniciativa DATECAN, que elaborou diretrizes para padronização de definições de desfechos clínicos em ensaios clínicos randomizados de câncer de mama (69). Nas diretrizes, os autores endossam SLDI como um desfecho apropriado para o contexto de terapia adjuvante. Em uma atualização dos critérios STEEP, Tolaney e cols. (2021) revisaram sistematicamente a literatura de ensaios clínicos randomizados em andamento no contexto de terapia adjuvante para câncer de mama (61). Os autores mantêm o endosso ao uso de SLDI e, adicionalmente, recomendam que seja avaliado o desfecho sobrevida livre de câncer de mama invasivo (SLCMI), que inclui todos os eventos relacionados a SLDI exceto segundo câncer primário.

Um dos objetivos principais do cuidado no câncer de mama inicial é justamente prevenir a progressão da doença para um câncer de mama avançado incurável. Essa ideia é corroborada pela diretriz STEEP 2.0, que fornece um consenso baseado em evidências sugerindo a forte associação entre SLRD e sobrevida global, o que sugere que o efeito da prevenção de recidiva distante se traduza para um benefício em sobrevida após um acompanhamento mais prolongado (61) (REF). Embora os dados de sobrevida global sejam ainda imaturos pela inerente baixa incidência de evolução a óbito nesta população, o uso de abemaciclibe em combinação com terapia endócrina como tratamento adjuvante foi capaz de produzir uma redução clinicamente relevante na ocorrência de eventos importantes para pacientes com câncer de mama, com expressiva magnitude de efeito.

## 7.5. Limitações

É razoável sugerir que melhoras em SDLI e SLRD se traduzam em melhoras em SG no longo prazo, mas é impossível determinar, garantidamente, o impacto de abemaciclibe em SG, uma vez que os dados ainda são imaturos. No entanto, SDLI e SLRD em si são desfechos clinicamente importantes no câncer de mama inicial e, por isso, a ausência de dados imaturos não se apresenta como um fator limitante para inferência da utilidade clínica de abemaciclibe para esta indicação. É importante notar que ausência de dados maduros para SG é recorrente na avaliação de estudos nessa população, o que não inviabilizou aprovações em situações similares, inclusive de abemaciclibe para câncer de mama inicial nas experiências internacionais.

A natureza aberta do estudo representa uma limitação necessária do monarchE, devido ao perfil de eventos adversos relacionados ao abemaciclibe (incluindo diarreia, neutropenia e aumento da creatinina), o que levaria a uma inevitável quebra de cegamento. No entanto, como discutido previamente, a avaliação de risco de viés, interpretada à luz das considerações de estudos meta-epidemiológicos, sugerem baixa probabilidade para existência de um viés de aferição sistemático de magnitude relevante a favor do grupo abemaciclibe. Além disso, o patrocinador do estudo permaneceu mascarado à alocação dos grupos de tratamento e aos resultados do estudo durante a duração do

estudo, e um comitê independente de monitoramento de dados foi responsável por revisar as análises de eficácia e segurança, minimizando o impacto da natureza aberta do estudo.

## 7.6. Implicações para a prática

Sendo incorporado, abemaciclibe será o primeiro inibidor de CDK4/6 bem como a primeira terapia direcionada licenciada disponível para o tratamento de câncer de mama inicial RH+, HER2-, com alto risco de recorrência. A tecnologia representa um importante avanço no paradigma de tratamento desta condição, especialmente considerando a ausência de inovação há mais de duas décadas no tratamento desses pacientes. O estudo monarchE demonstrou eficácia persistente e com grande magnitude de efeito para abemaciclibe, enquanto outros grandes estudos falharam em demonstrar eficácia para outras tecnologias na mesma população de interesse (70).

Previamente, trastuzumabe foi incorporado como uma terapia direcionada para pacientes com câncer de mama inicial HER2+, enquanto mais recentemente outros agentes (neratinibe e pertuzumabe) têm sido implicados como terapias eficazes e seguras para a mesma indicação. Em contrapartida, não há atualmente uma terapia direcionada recomendada para câncer de mama inicial RH+, HER2-, que representa o subtipo mais comum de neoplasia maligna da mama, condição na qual quimioterapia citotóxica e/ou hormonioterapia têm permanecido o cuidado usual por muitos anos. No geral, essa carência histórica indica uma clara necessidade não-atendida que pacientes enfrentam em um estágio crítico de suas doenças. É fundamental que alternativas terapêuticas sejam oferecidas o mais cedo possível no curso da doença, de forma a aumentar as chances de cura e consequentemente reduzir a probabilidade de desenvolver uma doença avançada incurável, bem como a associada redução na qualidade de vida e inevitável morte prematura.

Previamente, o mesmo mecanismo de ação do abemaciclibe foi eficaz para aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global comparado ao tratamento usual de câncer de mama avançado no estudo MONARCH-3, e em combinação com fulvestranto, no estudo MONARCH-2 (18,71). Nacional e internacionalmente, o medicamento foi incorporado aos sistemas públicos e de saúde privada para esta condição clínica como uma alternativa terapêutica, tanto em combinação com um inibidor de aromatase quanto em combinação ao fulvestranto. A introdução de abemaciclibe no contexto do câncer de mama inicial contribui para a prevenção da progressão do câncer a um estágio mais avançado, no qual não há mais opções de tratamento com intenção curativa. O benefício foi claramente demonstrado por evidência de alta qualidade, com redução relativa de 34% no risco de SLDI e SLRD a favor da tecnologia, consistente com uma significativa e clinicamente importante redução de risco absoluto (6,4% e 5,9%, respectivamente). A incorporação desta tecnologia representa um avanço importante à Saúde Suplementar no Brasil, sendo uma adição valiosa ao leque de opções terapêuticas para atender a uma necessidade não-atendida por novos e efetivos tratamentos nessa população, capaz de proteger os pacientes de um câncer de mama avançado e seu desfavorável prognóstico.

## 8. CONCLUSÃO

Abemaciclibe como um tratamento adjuvante em combinação a terapia endócrina promove melhora em SLDI e SLRD comparado ao tratamento usual baseado em terapia endócrina apenas. As magnitudes dos efeitos absolutos e relativos em relação aos desfechos SLDI e SLRD são estatisticamente e clinicamente relevantes, demonstrados em um grande ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico, de satisfatório rigor metodológico. Sua efetividade persistiu ao longo do tempo, e se manteve consistente em todos os subgrupos pré-especificados. Em análises piecewise, os dados indicam que o efeito de abemaciclibe aumentou a cada ano de acompanhamento, se prolongando e intensificando mesmo após o término de sua administração. O tratamento está associado a um perfil manejável de eventos adversos, sendo considerado tolerável e aceitável, consistente com o perfil de segurança deste mesmo tratamento, já incorporado para câncer de mama avançado.

Em conclusão, a incorporação de um novo tratamento eficaz e seguro como o abemaciclibe no cuidado do paciente com câncer de mama inicial representa um avanço importante à Saúde Suplementar no Brasil. A grande margem de benefício é uma adição valiosa às opções limitadas de terapias adjuvantes para redução do risco de recidiva ou doença invasiva, atendendo a uma necessidade não-atendida por tratamentos que sejam capazes de proteger os pacientes de um câncer de mama avançado ou metastático incurável, reduzindo assim o substancial impacto humanístico e econômico causado pela doença. Os autores do presente dossiê recomendam a favor da incorporação de abemaciclibe, decisão que representa uma mudança de paradigma no manejo usual do câncer de mama inicial de alto risco, RH+, HER2-, permitindo acesso a uma terapia direcionada já no início da jornada de tratamento destes pacientes.



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. INCA. Atlas da mortalidade. [Internet]. <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> . 2022. Available from: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>
3. Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, et al. The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Oct;183(3):749–57.
4. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 2019 Nov;5:1–10.
5. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Sep;5(1):66.
6. Fentiman IS, D'Arrigo C. Pathogenesis of breast carcinoma. *Int J Clin Pract*. 2004 Jan;58(1):35–40.
7. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2017 Jun;48:140–6.
8. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast cancer (Dove Med Press)*. 2019;11:151–64.
9. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer- Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug;13(17).
10. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jun;24(6):1434–43.
11. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 2016 Dec;184(12):884–93.

12. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8:23–31.
13. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Nov;72(6):524–41.
14. Byrd DR. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2017.
15. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007 Jul;18(7):1133–44.
16. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2015 Oct;24(10):1495–506.
17. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
18. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Nov;35(32):3638–46.
19. Cuyun Carter G, Sheffield KM, Gossai A, Huang Y-J, Zhu YE, Bowman L, et al. Real-world treatment patterns and outcomes of abemaciclib for the treatment of HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2021 Jul;37(7):1179–87.
20. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep;21(17).
21. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2022 Oct;8(1):114.
22. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022 Mar;23(3):382–92.
23. Leone JP, Vallejo CT, Hassett MJ, Leone J, Graham N, Tayob N, et al. Factors associated with late risks of breast cancer-specific mortality in the SEER registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Aug;189(1):203–12.
24. Wangchinda P, Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2016 Aug;14(1):223.
25. Maurer T, Thöne K, Obi N, Jung AY, Behrens S, Becher H, et al. Health-Related Quality of Life in a Cohort of Breast Cancer Survivors over More Than 10 Years Post-Diagnosis and in Comparison to a Control Cohort. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr;13(8).

26. Al-Azri M, Al-Awisi H, Al-Moundhri M. Coping with a diagnosis of breast cancer-literature review and implications for developing countries. *Breast J.* 2009;15(6):615–22.
27. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Cancer in Brazil: the patient's journey in the healthcare system and its social and financial impacts. São Paulo; 2017.
28. Hashemi S-M, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, Badakhsh M, Amirshahi M, Sari M, et al. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020 Mar;27(2):166–78.
29. Lim CC, Devi MK, Ang E. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc.* 2011 Sep;9(3):215–35.
30. Puigpinós-Riera R, Graells-Sans A, Serral G, Continente X, Bargalló X, Domènech M, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug;55:123–9.
31. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 Jun;9:46.
32. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. *J Pain Symptom Manage.* 2012 Apr;43(4):747–58.
33. Khanali J, Malekpour M-R, Azangou-Khyavy M, Saeedi Moghaddam S, Rezaei N, Kolahi A-A, et al. Global, regional, and national quality of care of gallbladder and biliary tract cancer: a systematic analysis for the global burden of disease study 1990-2017. *Int J Equity Health.* 2021 Dec;20(1):259.
34. Liu H, Shi W, Jin Z, Zhuo R, Dong J, Lao Q, et al. Global, regional, and national mortality trends of female breast cancer by risk factor, 1990-2017. *BMC Cancer.* 2021 Apr;21(1):459.
35. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013;18(3):248–56.
36. Drolet M, Maunsell E, Mondor M, Brisson C, Brisson J, Mâsse B, et al. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2005 Sep;173(7):765–71.
37. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, Clinch J, Reyno L, Earle CC, et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2004 Jun;170(12):1795–801.
38. Clarijs ME, Oemrawsingh A, Bröker MEE, Verhoef C, Lingsma H, Koppert LB. Quality of life of caregivers of breast cancer patients: a cross-sectional evaluation. *Health Qual Life Outcomes.* 2022 Feb;20(1):29.

39. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2738–46.
40. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022 Jul;18(21):2667–82.
41. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct;347(16):1233–41.
42. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol*. 1995 Jul;2(4):303–7.
43. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde. 2021;197.
44. Ministério da Saúde (Brasil) Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução normativa - RN No 477, de 12 de janeiro de 2022. 2022.
45. Rosa DD, Assad DX, Bines J. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Mama: doença localizada adjuvância [Internet]. 2022. Available from: <https://app.sboc.org.br/wp-content/uploads/2022/10/file-38.pdf>
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® Breast Cancer. 2021.
47. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Dec;38(34):3987–98.
48. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Dec;32(12):1571–81.
49. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022 Jun;33(6):616–27.
50. Martin M, Hegg R, Kim S-B, Schenker M, Grecea D, Garcia-Saenz JA, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Aug;8(8):1190–4.



51. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77–90.
52. FACIT Group. The FACIT Measurement System website [Internet]. 2020. Available from: <https://www.facit.org/>
53. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials [Internet]. 2001. Available from: <https://www.fda.gov/media/71349/download>
54. Page MJ, Higgins JPT, Clayton G, Sterne JAC, Hróbjartsson A, Savović J. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159267.
55. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jørgensen L, Laursen DRT, et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2020 Jan;368:l6802.
56. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar;336(7644):601–5.
57. Scottish Medicines Consortium (SMC). abemaciclib 50mg, 100mg and 150mg film-coated tablets (Verzenios®) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7296/abemaciclib-verzenios-final-nov-2022-for-website.pdf>
58. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. Vol. 26, *The oncologist*. England; 2021. p. e522.
59. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Manejo de Toxicidades Relacionadas aos Inibidores de CDK4/6. 2023.
60. Dechartres A, Trinquart L, Faber T, Ravaud P. Empirical evaluation of which trial characteristics are associated with treatment effect estimates. *J Clin Epidemiol*. 2016 Sep;77:24–37.
61. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, Blinder VS, Foster JC, Amiri-Kordestani L, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Aug;39(24):2720–31.
62. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*

Oncol. 2019 Mar;20(3):361–70.

63. Bonnetain F, Fiteni F, Efficace F, Anota A. Statistical Challenges in the Analysis of Health-Related Quality of Life in Cancer Clinical Trials. Vol. 34, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. United States; 2016. p. 1953–6.
64. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen EX. Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Mar;19(3):481–6.
65. Ciccarese M, Bria E, Cuppone F, Nisticò C, Carlini P, Sperduti I, et al. Disease-free survival (DFS) as surrogate end point for overall survival (OS) in adjuvant aromatase inhibitors (AIs) trials for breast cancer (BC): Meta-analysis of 10 randomized clinical trials (RCTs) exploring the magnitude of the benefit. *J Clin Oncol [Internet]*. 2007 Jun 20;25(18\_suppl):539. Available from: [https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.539](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.539)
66. Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, Laghzali Y, Bellera C, Gourgou S. Surrogate endpoints for overall survival in randomized controlled trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol [Internet]*. 2017 Sep 1;28:v48. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx362.012>
67. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May;25(15):2127–32.
68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, nodepositive early breast cancer at high risk of recurrence. 2022.
69. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, Asselain B, Azria D, Cardoso F, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials)†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 May;26(5):873–9.
70. Akhade A, Van Wambeke S, Gyawali B. CDK 4/6 inhibitors for adjuvant therapy in early breast cancer-Do we have a clear winner? Vol. 16, *Ecancermedicalscience*. England; 2022. p. ed124.
71. Sledge GWJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Sep;35(25):2875–84.

# Anexos

**Tabela S 1. Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura (05 de Janeiro 2023).**

Base bibliográfica	#	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (Pubmed)	1	((abemaciclib[Title/Abstract]) OR ("abemaciclib" [Supplementary Concept])) OR (verzenio[Title/Abstract] OR verzenios[Title/Abstract])	641
	2	(breast cancer[Title/Abstract]) OR ("Breast Neoplasms"[Mesh])	429.800
	3	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1.389.727
	4	((("endocrine therapy"[Title/Abstract]) OR (tamoxifen[Title/Abstract])) OR ("Aromatase Inhibitors"[Mesh]))	36.968
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	74
EMBASE	1	'abemaciclib'/exp OR 'abemaciclib'	2.418
	2	'breast cancer':ti,ab OR 'breast tumor'	524.349
	3	'hormonal therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab OR tamoxifen:ti,ab OR 'aromatase inhibitor':ti,ab	103.022
	4	('crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure') AND [embase]/lim OR (('prospective study'/exp OR 'prospective study') AND [embase]/lim) OR (('follow up'/exp OR 'follow up') AND [embase]/lim) OR (('placebo'/exp OR 'placebo') AND [embase]/lim) OR (('clinical trial'/exp OR 'clinical trial') AND [embase]/lim) OR (('single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure') AND [embase]/lim) OR (('double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure') AND [embase]/lim) OR (('randomization'/exp OR 'randomization') AND [embase]/lim) OR (('controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial') AND [embase]/lim) OR (('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial') AND [embase]/lim)	4.434.257
	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	505
	6	'early'	2.560.814
	7	#5 AND #6	156
Cochrane Library	1	abemaciclib	266
	2	"breast cancer" OR "breast tumor"	40.241
	3	"hormonal therapy" OR "endocrine therapy" OR tamoxifen OR "aromatase inhibitor"	11.025
	4	#1 AND #2 AND #3	154

**Tabela S 2. Ensaios clínicos em andamento**

Não foram identificados estudos em andamento investigando abemaciclib na terapia adjuvante para câncer de mama inicial RH-positivo, HER2-negativo.

**Tabela S 3. Avaliação de risco de viés do estudo monarchE**

Study details	
Reference	Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial
Study design	
<input checked="" type="checkbox"/> Individually-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Cluster-randomized parallel-group trial <input type="checkbox"/> Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as	
Experimental:	Abemaciclibe + terapia endócrina <span style="margin-left: 20px;">Comparator: Tratamento usual (terapia endócrina)</span>
Specify which outcome is being assessed for risk of bias	
	IDFS, DRFS, OS
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	
	IDFS: HR = 0.66 (0.58 to 0.76) DRFS: HR = 0.66 (0.57 to 0.76) OS: HR = 0.93 (0.75 to 1.1)
Is the review team's aim for this result...?	
<input checked="" type="checkbox"/> to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) <input type="checkbox"/> to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)	
<input checked="" type="checkbox"/> Journal article(s) with results of the trial <input checked="" type="checkbox"/> Trial protocol <input checked="" type="checkbox"/> Statistical analysis plan (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) <input checked="" type="checkbox"/> Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) <input type="checkbox"/> "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) <input checked="" type="checkbox"/> Conference abstract(s) about the trial <input type="checkbox"/> Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) <input type="checkbox"/> Research ethics application <input type="checkbox"/> Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Personal communication with trialist <input type="checkbox"/> Personal communication with the sponsor	

Avaliação de risco de viés

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

## Domain 1: Risco de vies oriundo do processo de aleatorização

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	“Randomization will occur within cohort and will be stratified by the factors outlined in Section 10.1. The interactive web-response system (IWRS) will use randomization factors to assign treatment arm to each patient. Assignment to treatment groups will be determined by a computer-generated random sequence. The sponsor and all investigative sites will remain blinded to treatment group assignments for the aggregate database until database lock for the final analysis. “	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		PY
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Tabela 1 do estudo fornece evidência de que os grupos foram bem balanceados entre si, e não sugere problemas no processo de randomização.	N
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

## Domain 2: Risco de vies por desvio das intervenções pretendidas (*efeito de ser alocado à intervenção*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Estudo foi completamente aberto ( <i>open label</i> ) e, portanto, tanto os pacientes quanto os investigadores estavam cientes do tratamento ofertado.	Y
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y
2.3. If <b>Y/PY/N</b> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Não há razão para suspeitar que as intervenções pretendidas foram de alguma forma subvertidas por causa do contexto do estudo, ou que pacientes no grupo intervenção (ou controle) receberam um cuidado melhor ou pior pelo fato dos investigadores saberem qual era o tratamento assinalado a cada participante. É importante notar que ocorreram mudanças na intervenção aplicada, como <b>redução de dose por toxicidade</b> ou <b>uso de intervenções adicionais</b> para lidar com as consequências das intervenções pretendidas; no entanto, isto não é considerado desvio de intervenção pretendida que ocorreu por causa do contexto do estudo, mas sim desvios que são consistentes com o que é esperado que aconteça fora do estudo, na vida real.	N
2.4 If <b>Y/PY</b> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Na possibilidade que seja assumido algum desvio de intervenção pretendida que ocorreu devido ao contexto do estudo, é improvável que estes desvios tenham <b>afetado substancialmente a ocorrência de eventos invasivos</b> . Para que a ausência de cegamento tenha levado a viés por desvio de intervenção pretendida, é necessário que estes desvios tenham necessariamente impactado no desfecho final. Espera-se que uma resposta “sim” nesta pergunta seja sustentada por um forte argumento de que alguma mudança não-planejada ocorreu no manejo do grupo intervenção, que seja capaz de causar diferença sistemática e relevante na ocorrência de desfechos entre grupos. Até que seja provado com um forte racional que existem possíveis intervenções não-programadas com impacto importante nos desfechos estudados, a resposta mais coerente para esta pergunta é que possíveis desvios não tenham afetado o desfecho.	N
2.5. If <b>Y/PY/N</b> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Se houve desvio de intervenção pretendida ocorrendo por causa do contexto do estudo, e este desvio afetou de forma importante na ocorrência de desfechos, ele só poderá introduzir viés se, e somente se, o desvio foi desbalanceado entre grupos. É plausível que na ausência de cegamento haja desbalanço de desvios entre grupos, mas é necessário que se especifique quais desvios exatamente podem ter ocorrido antes de especular a probabilidade de que tenham sido desbalanceados entre os grupos.	NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	“Efficacy analyses were performed on the ITT population.”	Y
2.7 If <b>N/PN/N</b> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

### Domain 3: Risco de vies por dados faltantes

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Uma minoria dos participantes desejou sair do estudo ou foi perdido no acompanhamento (158 no grupo controle, 124 no grupo intervenção), e essas proporções foram balanceadas entre grupos.	Y
3.2 If <b>N/PN/NI</b> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Não se aplica	NA
3.3 If <b>N/PN</b> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Não se aplica	NA
3.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

### Domain 4: Risco de vies na aferição do desfecho

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	O método de aferição dos desfechos foi adequado.	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Os métodos de aferição dos desfechos foram comparáveis entre os dois grupos, que receberam os mesmos métodos e pontos de corte, em pontos do tempo comparáveis. As aferições do desfecho ocorreram em momentos pré-definidos, que foram idênticos entre os dois grupos. Não houve coleta passiva de dados dos desfechos, e não houve visitas adicionais em nenhum dos grupos que pudesse levar a oportunidades adicionais de identificação de eventos.	PN
4.3 If <b>N/PN/NI</b> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	A aferição do desfecho foi realizada localmente, e, como não houve cegamento, os aferidores dos desfechos estavam cientes do grupo em que cada participante pertencia.	Y
4.4 If <b>Y/PY/NI</b> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Para que haja viés de aferição pelo conhecimento da intervenção que cada grupo recebeu, é necessário que a detecção de eventos invasivos tenha sido sistematicamente diferente entre grupos. Para que o resultado final seja superestimado a favor do abemaciclibe, os avaliadores deveriam de alguma forma <b>identificar sistematicamente mais tumores no grupo controle</b> do que no grupo intervenção, ou <b>sub-detectar tumores no grupo intervenção</b> comparado ao grupo controle. A única discrepância entre visitas de acompanhamento foi durante os 6 meses iniciais, pois não ocorreram necessariamente de forma igual nos 2 grupos. O grupo controle poderia ter recebido esse acompanhamento por telefone, o que levaria a “perda” de sintomas que pudessem significar recidiva. No entanto, esta perda de informação levaria a <b>sub-notificação de eventos no grupo controle</b> , o que favoreceria o resultado para este grupo. Além disso, <b>não houve diferença importante nas curvas de sobrevida nesses meses iniciais</b> ; elas se separam apenas tardiamente.	PY
4.5 If <b>Y/PY/NI</b> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		PN
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Some concerns



## Domain 5: Risco de vies na seleção do resultado relatado

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	O resultado foi analisado de acordo com plano de análise previamente especificado. Não houve possibilidade de mudança na definição de desfechos ou no método de análise após obtenção dos dados para análise.	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	O resultado relatado não foi selecionado com base nos resultados de outras formas de aferir o desfecho dentro do mesmo domínio. O desfecho em questão foi pré-especificado.	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	A análise seguiu um plano previamente registrado.	N
Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Low

## Risco de viés global

Risk-of-bias judgement	De acordo com o algoritmo orientado pelo instrumento RoB 2.	Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	O único domínio que causou alguma preocupação se refere a viés de aferição. É possível, mas improvável, que a adjudicação de desfechos tenha sido sistematicamente diferente entre os dois grupos a ponto de causar viés com magnitude relevante. Para que uma vantagem artificial a favor de abemaciclibe tenha se originado por viés de aferição, seria necessário uma grande sub-diagnóstica sistemática no grupo de pacientes recebendo o tratamento. Como ao longo do acompanhamento houveram múltiplas oportunidades para identificação de um achado que representasse um evento clínico (ou seja, ocorrência de doença invasiva ou recidiva distante) e múltiplos potenciais adjudicadores de desfecho (conforme prática usual de cada centro), a probabilidade de cada paciente permanecer ao longo do estudo com um resultado falso-negativo é muito pequena. Além disso, a adjudicação dos desfechos foi realizada baseada em critérios objetivos, tornando assim improvável que a ausência de cegamento tenha influenciado de forma significativa no resultado final. De fato, diversos estudos meta-epidemiológicos demonstram ausência de impacto importante devido a ausência de cegamento na aferição de desfechos com alto grau de objetividade, como SLDI e SLRD. Por fim, por mais que uma pequena super-estimativa possa existir, ainda assim não seria suficiente para explicar a expressiva vantagem de abemaciclibe sobre o grupo comparação.	Probabilidade baixa de viés, de pequena magnitude, a favor do grupo intervenção.

