

# Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e  
Eventos em Saúde

Capivasertibe em combinação com fulvestranto  
para o tratamento de pacientes com câncer de  
mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais  
alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão  
a um inibidor de CDK4/6

Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Capivasertibe em combinação com fulvestranto para o  
tratamento de pacientes com câncer de mama  
avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em  
PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um inibidor de  
CDK4/6

São Paulo - SP

Abril / 2026

## Sumário

<b>1. IDENTIFICAÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2. CONTEXTUALIZAÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO</b>	<b>10</b>
<b>4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL</b>	<b>22</b>
<b>5. CONDIÇÃO CLÍNICA</b>	<b>24</b>
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	24
5.2. Classificação e fisiopatologia	25
5.3. Tratamento recomendado	25
<b>6. TECNOLOGIA</b>	<b>27</b>
6.1. Fluxograma da linha de cuidado	27
6.2. Descrição	27
6.3. Ficha técnica	27
<b>7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA</b>	<b>33</b>
7.1. Pergunta estruturada	33
7.2. Critérios de elegibilidade	35
7.3. Busca por evidências	36
7.4. Seleção de estudos e extração de dados	42
7.5. Resultados	48
7.5.1 Características dos estudos incluídos	48
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos	62
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos	73
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências	84
7.6 Discussão e conclusões	102
7.7 Elementos pós-texto	109
<b>8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	<b>110</b>
8.1 Métodos	111
8.2 Resultados	116
8.3 Discussão e conclusões	118
8.4 Elementos pós-texto	119
9.1 Métodos	121
9.2 Resultados	128
9.3 Discussão e conclusões	132
9.4 Elementos pós-texto	133
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>134</b>
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	134
10.2 Considerações sobre a implementação	138
<b>11. REFERÊNCIAS</b>	<b>140</b>

## ANEXOS EXTERNOS

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist* de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE	<b>45</b>
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS	<b>46</b>
<b>Figura 3.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE	<b>75</b>
<b>Figura 4.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS	<b>83</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	<b>8</b>
<b>Quadro 2.</b> Resumo executivo	<b>10</b>
<b>Quadro 3.</b> Participação social e recomendações preliminar e final	<b>21</b>
<b>Quadro 4.</b> Resumo em linguagem acessível (250 palavras)	<b>22</b>
<b>Quadro 5.</b> Ficha técnica da tecnologia	<b>27</b>
<b>Quadro 6.</b> Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>33</b>
<b>Quadro 7.</b> Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>35</b>
<b>Quadro 8.</b> Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>36</b>
<b>Quadro 9.</b> Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>41</b>
<b>Quadro 10.</b> Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>42</b>
<b>Quadro 11.</b> Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>46</b>
<b>Quadro 12.</b> Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>47</b>
<b>Quadro 13.</b> Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE	<b>49</b>
<b>Quadro 14.</b> Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS	<b>50</b>
<b>Quadro 15.</b> Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia	<b>63</b>
<b>Quadro 16.</b> Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança	<b>66</b>
<b>Quadro 17.</b> Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos	

estudos incluídos	<b>73</b>
<b>Quadro 18.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS	<b>75</b>
<b>Quadro 19.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE	<b>85</b>
<b>Quadro 20.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um iCDK4/6	<b>87</b>
<b>Quadro 21.</b> Componentes da discussão e das conclusões	<b>102</b>
<b>Quadro 22.</b> Componentes dos elementos pós-texto	<b>109</b>
<b>Quadro 23.</b> Parâmetros da avaliação econômica	<b>111</b>
<b>Quadro 24.</b> Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE	<b>116</b>
<b>Quadro 25.</b> Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base)	<b>117</b>
<b>Quadro 26.</b> Componentes da discussão e conclusões	<b>118</b>
<b>Quadro 27.</b> Elementos pós-texto	<b>119</b>
<b>Quadro 28.</b> Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas)	<b>121</b>
<b>Quadro 29.</b> Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>126</b>
<b>Quadro 30.</b> Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>127</b>
<b>Quadro 31.</b> Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>128</b>
<b>Quadro 32.</b> Resumo dos resultados da AIO	<b>129</b>
<b>Quadro 33.</b> Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>129</b>
<b>Quadro 34.</b> Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>131</b>
<b>Quadro 35.</b> Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)	<b>132</b>
<b>Quadro 36.</b> Componentes da discussão e das conclusões	<b>132</b>
<b>Quadro 37.</b> Elementos pós-texto	<b>133</b>
<b>Quadro 38.</b> Avaliação de outras agências de ATS	<b>134</b>

## 1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do medicamento CAPIVASERTIBE EM COMBINAÇÃO COM FULVESTRANTO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA AVANÇADO RH+/HER2-, COM UMA OU MAIS ALTERAÇÕES EM PIK3CA/AKT1/PTEN, APÓS PROGRESSÃO A UM INIBIDOR DE CDK4/6, visando avaliar a INCORPORAÇÃO DE NOVA TECNOLOGIA EM SAÚDE NO ROL.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2026.2.000337	UAT 198	AstraZeneca do Brasil LTDA

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

A indicação do medicamento capivasertibe em combinação com fulvestranto descrita em bula para pacientes com câncer de mama RH+, HER2- inclui a necessidade de detecção de uma ou mais alterações da via PI3K/AKT1/PTEN.

Atualmente, o teste não é de cobertura obrigatória determinada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)<sup>5</sup>. O custo do teste genético destinado à identificação dessas alterações foi incluído e considerado na análise de impacto orçamentário que acompanha o presente relatório.

A linha de cuidado para o tratamento de câncer de mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão com um inibidor de ciclina dependente de quinase 4 e/ou 6 (iCDK4/6), foi considerada incerta. Apesar de existirem outras opções no âmbito da saúde suplementar, elas não são determinadas pela presença da mutação e de condições especificadas nesta submissão. Para a análise de impacto orçamentário, optou-se, portanto, por seguir a linha adotada pelo PROPONENTE e utilizar o fulvestranto como comparador único. Esta abordagem é a mais conservadora, uma vez que o custo total de tratamento com o fulvestranto é inferior ao das outras opções.

Além disso, no único estudo incluído (CAPItello-291), tanto na coorte global quanto na coorte chinesa, os resultados separados para o subgrupo de pacientes com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e previamente tratados com iCDK4/6 foram apresentados apenas para o desfecho de sobrevida livre de progressão. Para os demais desfechos, não foram identificados resultados específicos para esse subgrupo, sendo considerada, portanto, a população geral do estudo. Essa população incluiu 40,8% (289/708) de pacientes com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN, dos quais 71% (206/289) haviam recebido iCDK4/6 como linha anterior de tratamento. Na coorte chinesa, 34% (46/134) dos pacientes apresentavam alteração na via AKT, e, entre esses, 39% (18/46) haviam recebido iCDK4/6 como tratamento prévio. Portanto, as análises para esses desfechos foram julgadas como evidência indireta na avaliação da certeza da evidência.



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

<b>TECNOLOGIA</b>	
<i>Capivasertibe associado a fulvestranto</i>	
<b>INDICAÇÃO</b>	
<i>Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a inibidores de CDK4/6.</i>	
<b>INTRODUÇÃO</b>	
<p>O subtipo de câncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 negativo (HER2-) constitui um grupo prevalente e relevante. No cenário de doença avançada, mesmo que a maior parte dos tumores responda inicialmente às terapias de base endócrina ([TE] ou terapias anti-hormonais), quando ocorre o desenvolvimento de resistência, observa-se piora gradual na resposta ao tratamento e queda progressiva da qualidade de vida. Do ponto de vista molecular, determinadas alterações presentes em alguns desses tumores, que vão além da expressão dos receptores hormonais, podem impactar diretamente no comportamento da doença, estando relacionadas com a resistência ao tratamento e piores prognósticos.</p> <p>As alterações da via PI3K/AKT1/PTEN, presentes em aproximadamente 40% dos tumores RH+/HER2- no Brasil, contribuem para a tumorigênese, e resultam em hiperativação proliferativa, redução da morte celular e maior resistência ao tratamento de base endócrina.</p> <p>Nos casos de progressão da combinação entre terapia endócrina e inibidores de CDK4/6, as diretrizes recomendam explorar outras opções de base endócrina em pacientes elegíveis antes de seguir com terapias citotóxicas, buscando otimizar o balanço entre controle da doença e manutenção da qualidade de vida. Em particular, para pacientes com alterações na via PI3K/AKT/PTEN, terapias direcionadas a esses biomarcadores não estão disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>Nesse contexto, capivasertibe em combinação com fulvestranto foi proposto para pacientes com alterações na via PI3K/AKT/PTEN e progressão após terapia endócrina combinada a inibidores de CDK4/6.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, páginas 6 e 9]</p>	
<b>PERGUNTA ESTRUTURADA</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<b>População:</b> Pacientes com câncer de mama avançado, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN	<b>População:</b> adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+,

<p>alterada. Subgrupo de interesse: após o uso de TE + iCDK4/6.</p> <p><b>Intervenção (tecnologia):</b> Capivasertibe associado ao fulvestranto</p> <p><b>Comparador:</b> Placebo, ausência de tratamento, comparadores ativos (quimioterapia/hormonioterapia)</p> <p><b>Desfechos (outcomes):</b> Eficácia: sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de progressão 2, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, tempo para quimioterapia e qualidade de vida. Segurança: eventos adversos totais e sérios, descontinuação por eventos adversos</p> <p><b>Estudos:</b> Ensaios clínicos randomizados.</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, páginas 33]</p>	<p>HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a inibidores de CDK4/6.</p> <p><b>Intervenção (tecnologia):</b> capivasertibe associado ao fulvestranto</p> <p><b>Comparador:</b> placebo, fulvestranto em monoterapia, exemestano+everolimo ou palbociclibe+fulvestranto.</p> <p><b>Desfechos:</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global (SG)</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul> <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>• Qualidade de vida (QV)</li> <li>• Taxa de resposta completa</li> <li>• Quaisquer eventos adversos</li> </ul> <p><b>Desenho de Estudos:</b> ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
<b>EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA</b>	
<b>PROponente</b>	
<p>“A avaliação da eficácia e segurança do capivasertibe em combinação com fulvestranto foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura, seguindo metodologia aderente às boas práticas internacionais.</p> <p>As evidências disponíveis provêm dos ensaios clínicos randomizados FAKTION (fase II) e CAPItello-291 (fase III), que avaliaram conjuntamente mais de 800 pacientes, incluindo subgrupos com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN. Em ambas as investigações, o capivasertibe associado a fulvestranto demonstrou benefício clínico consistente no subgrupo com as alterações mencionadas.</p>	

Para sobrevida livre de progressão, a metanálise realizada mostrou que o capivasertibe reduziu o risco de progressão ou morte em 51% (hazard ratio [HR] 0,49; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,38 a 0,62; alta certeza da evidência); o estudo CAPItello-291 avaliou ainda um subgrupo específico em segunda linha de TE após o uso de iCDK4/6, com esse apresentando resultados consistentes de redução de 50% no risco de progressão ou óbito (HR 0,50; IC95% 0,35 a 0,71) e mediana de sobrevida livre de progressão de 7 meses com capivasertibe versus apenas 2,6 meses no grupo controle, evidenciando o limitado prognóstico dessa população e o importante impacto do uso da terapia-alvo. Para sobrevida global, a metanálise também demonstrou redução de 42% no risco de óbito (HR 0,58; IC95% 0,39 a 0,86; alta certeza da evidência), e superioridade na taxa de resposta objetiva no grupo capivasertibe, que aumentou em mais de três vezes a chance de resposta tumoral (razão de chances [odds ratio, OR] 4,18; IC95% 2,18 a 8,02; alta certeza da evidência). Resultados complementares reforçam esse benefício, incluindo melhora na sobrevida livre de segunda progressão ou morte e atraso significativo no início de quimioterapia subsequente.

Em relação à segurança, o capivasertibe apresentou perfil de toxicidade manejável e compatível com sua farmacodinâmica. Embora eventos como diarreia, erupção cutânea e hiperglicemia tenham sido mais frequentes, as taxas de descontinuação por evento adverso permaneceram relativamente baixas (11,8% no FAKTION e 13% no CAPItello-291). Além disso, no estudo CAPItello-291, o capivasertibe também demonstrou manutenção da qualidade de vida e prolongamento do tempo até sua deterioração (HR 0,70; IC95% 0,53 a 0,92). Esses achados corroboram que o impacto clínico da terapia não se limita ao controle tumoral, repercutindo também em desfechos centrados na experiência e no bem-estar das pacientes.

Esses resultados reforçam a relação benefício-risco favorável do capivasertibe como opção terapêutica direcionada para pacientes com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN após progressão à terapia endócrina combinada a iCDK4/6.”

[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 5-6]

#### **PARECERISTAS**

A proposta avaliada consiste na incorporação do capivasertibe+fulvestranto para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+, HER2- e alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após uso prévio de terapia hormonal associada a inibidores de CDK4/6. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e foi localizado o ECR CAPItello-291<sup>12</sup> que avaliou a eficácia e a segurança do capivasertibe+fulvestranto *versus* fulvestranto+placebo em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- em uma população geral (708 pacientes) e em uma coorte chinesa subsequente (134 pacientes, sendo 24 do CAPItello-291 e 110 novos pacientes recrutados na coorte estendida). A certeza da evidência variou de alta a muito baixa.

- População com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, que receberam previamente terapia endócrina associada a um iCDK4/6 (n=208):
  - A estimativa pontual indicou uma redução de 51% no **risco de progressão** da doença no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a 64% (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66; n=208). A certeza da evidência foi classificada como alta.
  - A mediana da sobrevida livre de progressão não foi relatada para o subgrupo que recebeu previamente terapia endócrina associada a um iCDK4/6. Para a população com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (n=289), em que 72% recebeu tratamento prévio com iCDK4/6 e 28% recebeu outros tratamentos, a mediana da sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto+placebo.
- População com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, em que 72% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 (n=289):
  - A estimativa pontual indicou uma redução de 31% no **risco de morte** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 5% a redução de 55% (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05; n=289). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido à imprecisão e à evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).
  - Quanto ao desfecho de qualidade de vida, a estimativa pontual indicou uma diferença de médias de **3,12 pontos** no escore total do EORTC QLQ-C30 GHS/QOL no grupo tratado com capivasertibe+fulvestranto em comparação ao grupo tratado com placebo+fulvestranto. O intervalo de confiança é compatível com uma diferença de médias no escore entre os grupos de até 0,97 a menos a 7,21 a mais (DM 3,12; IC 95%: 0,97 a 7,21; n=253). Ambos os grupos apresentaram redução do escore de qualidade de vida em relação ao início do estudo, apesar de não serem consideradas reduções clinicamente significativas na escala utilizada. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à

evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).

- Os dados foram coletados no início do estudo e a cada quatro semanas. Os resultados relatados pelos pacientes foram analisados em todos os pacientes randomizados que apresentavam uma avaliação basal válida e pelo menos uma avaliação pós-basal válida. Uma deterioração da qualidade de vida clinicamente significativa foi definida como redução igual ou maior que 10 pontos na escala para comparação intragrupo. A diferença minimamente significativa para comparação intergrupos não foi definida nos relatos do Capitello-291, mas a literatura define o valor de 10 pontos para melhora ou piora da qualidade de vida<sup>13</sup>. O tempo médio para deterioração da qualidade de vida foi de 18,5 meses (IC95% 12,9 a NE) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 13,8 meses (IC95% 7,4 a NE) no grupo placebo+fulvestranto (HR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98).
- A estimativa pontual indicou um aumento de 160% na **taxa de resposta completa** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 89% a aumento de 63,2 vezes (RR 2,60; IC 95% 0,11 a 63,2; n=289). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido à grave imprecisão da estimativa e à evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).
- População geral do estudo, em que 40,8% têm alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e 70% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 (n=705):
  - A estimativa pontual indicou um **aumento** de 170% no risco de eventos adversos graves no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 105% a 255% no risco (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55; n=705). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta (29% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN).
  - A estimativa pontual indicou um **aumento** de 17% no risco de quaisquer eventos adversos no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 11% a 23% (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23; n=705). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido à evidência indireta (29% da amostra analisada

são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN).

- o No estudo CAPItello-291<sup>12</sup>, a diarreia e a anemia foram os eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade.

#### AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade comparando capivasertibe em associação ao fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2-, com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a iCDK4/6. O modelo utilizado foi de sobrevida particionada, com três estados de saúde (SLP, pós-progressão e morte), horizonte temporal *lifetime* (censura aos 87 anos), ciclos mensais e perspectiva da saúde suplementar. A efetividade foi estimada a partir das curvas de SLP e SG do ensaio CAPItello-291<sup>12</sup>, extrapoladas por distribuições paramétricas. Os desfechos considerados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), com aplicação de taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Os resultados estimam que a intervenção proporcionou um ganho incremental de 2,122 AVG e 1,565 AVAQ, ao custo adicional de R\$ 465.154,00. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 219.189 por AVG e R\$ 297.178 por AVAQ.

Apesar dos ganhos incrementais em AVG e AVAQ, os PARECERISTAS identificaram limitações metodológicas que introduzem incerteza nas estimativas, incluindo o uso de utilidades provenientes de estudos externos, a estimativa de SG baseada na combinação de estudos com populações distintas e premissas simplificadas na aplicação de desutilidades de eventos adversos, o que pode comprometer a robustez das estimativas e a generalização dos resultados para a população avaliada.

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do capivasertibe associado ao fulvestranto na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 285.710.499 (média anual de R\$ 57.142.099,80) em comparação com fulvestranto em monoterapia, considerando uma difusão do capivasertibe associado ao fulvestranto de 40% a 80% e	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de capivasertibe + fulvestranto, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, resultaria em impacto orçamentário incremental de R\$ 301.774.496,87 em cinco anos (média anual de R\$ 60.354.899,37), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação. A

média de população elegível de aproximadamente 285 pacientes no período de cinco anos.	estimativa considerou difusão da tecnologia entre 40% e 80% e uma população média de 358 pacientes elegíveis no período analisado.
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Capivasertibe em associação a fulvestranto possui recomendação favorável à incorporação na Inglaterra e País de Gales, no Canadá, na Austrália e na França. Todas as agências com recomendações consideram a população com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN, com exceção da agência australiana que recomenda positivamente, mas não faz a testagem gênica mandatória. Não foram identificadas maiores restrições populacionais relacionadas ao tipo de mutação. Na Inglaterra e País de Gales, a recomendação é restrita a pacientes com uso prévio de inibidores de CDK4/6.</p> <p>Foi indicado no FormRol que, para a indicação de uso proposta, a tecnologia não foi avaliada pela Conitec.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 30 e 20262000337_Formulário de Medicamento, página 7]</p>	<p>A associação de capivasertibe+fulvestranto foi recomendada pelo Canada's Drug Agency (CDA-AMC) para o tratamento de adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao menos um regime endócrino no cenário metastático ou recorrência em até 12 meses após terapia adjuvante. A agência também cita que o reembolso é condicionado a desconto.</p> <p>Na Inglaterra, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a associação de capivasertibe e fulvestranto, conforme acordo comercial. A avaliação foi conduzida para adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão ou recorrência ao tratamento com inibidores de ciclina dependente de quinase (CDK) 4 e 6 associado a um inibidor de aromatase. O NICE também cita que há um programa simplificado de desconto para acesso de pacientes ao capivasertibe.</p> <p>Para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao</p>

	<p>menos um regime endócrino, a associação de capivasertibe e fulvestranto foi recomendada pela Haute Autorité de Santé (HAS), na França.</p> <p>Contudo, a agência classificou o tratamento como SMR “faible” (benefício clínico absoluto baixo e perfil de segurança desfavorável) e ASMR V. Na prática regulatória francesa, essa classificação implica que o produto só pode ser reembolsado mediante desconto substancial.</p> <p>A agência australiana PBAC não recomendou a incorporação da associação de capivasertibe e fulvestranto, tendo como principal motivo a razão de custo-efetividade incremental, considerada elevada para o preço proposto. Da mesma forma, a agência escocesa SMC também não recomendou a incorporação, citando fragilidades na análise econômica.</p> <p>Não foi identificada avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no Brasil para o medicamento capivasertibe.</p>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>“A combinação de capivasertibe e fulvestranto não é apenas mais uma alternativa terapêutica, mas consiste na única terapia-alvo aprovada no Brasil com benefício clínico comprovado em ensaios randomizados para esse cenário, demonstrando redução de 51% no risco de progressão ou morte, 42% no risco de morte, e aumento de 3,18 vezes em taxa de resposta objetiva, com evidência clínica robusta.</p>	<p>Há evidências oriundas do ECR CAPItello-291<sup>12</sup> que compara a associação de capivasertibe+fulvestranto <i>versus</i> fulvestranto+placebo em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que progrediram após terapia endócrina com ou sem associação a iCDK4/6. A certeza da evidência variou de alta a muito baixa:</p>



<p>A convergência das principais diretrizes nacionais e internacionais (SBOC, NCCN, ASCO, ESMO) e a incorporação por agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) de países como Reino Unido, Canadá, Austrália e França reforçam sua relevância clínica. No Brasil, a ausência de opções direcionadas para esse subgrupo molecular na saúde suplementar representa uma lacuna assistencial importante. A inclusão do capivasertibe no Rol de Cobertura Obrigatória é justificada pela necessidade não atendida dessa população, pela magnitude do benefício demonstrado, pela qualidade da evidência disponível e pelo alinhamento com as melhores práticas internacionais, representando uma oportunidade de prolongar a sobrevida e preservar a qualidade de vida dessas pacientes.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 6-7]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode reduzir o risco de morte comparado a fulvestranto+placebo (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe + fulvestranto e 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto. A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe + fulvestranto reduz o risco de progressão da doença comparado a fulvestranto + placebo (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66. A mediana de sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto+placebo. A certeza da evidência foi classificada como alta.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode ter pouco ou nenhum efeito qualidade de vida, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo (DM 3,12; IC 95% -0,97 a 7,21). A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> <li>• É incerto o efeito do capivasertibe+fulvestranto na taxa de resposta completa, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo (RR 2,60; 0,11 a</li> </ul>
--	---

	<p>63,2). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode aumentar a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado a fulvestranto+placebo (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55). A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe + fulvestranto provavelmente aumenta a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado a fulvestranto+placebo. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23). A certeza da evidência foi classificada como moderada.</li> </ul> <p>O PROPONENTE apresentou uma análise de custo-utilidade comparando capivasertibe em associação ao fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia para pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2-, com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a iCDK4/6. O modelo utilizado foi de sobrevida particionada, com três estados de saúde (SLP, pós-progressão e morte), horizonte temporal <i>lifetime</i> (censura aos 87 anos), ciclos mensais e perspectiva da saúde suplementar.</p> <p>Os resultados estimam que a intervenção proporcionou um ganho incremental de 2,122 anos de vida e 1,565 AVAQ, ao custo adicional</p>
--	---

	<p>de R\$ 465.154,00. A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 219.189 por AVG e R\$ 297.178 por AVAQ.</p> <p>Apesar dos ganhos incrementais em AVG e AVAQ, os PARECERISTAS identificaram limitações metodológicas que introduzem incerteza nas estimativas, incluindo o uso de utilidades provenientes de estudos externos, a estimativa de SG baseada na combinação de estudos com populações distintas e premissas simplificadas na aplicação de desutilidades de eventos adversos, o que pode comprometer a robustez das estimativas e a generalização dos resultados para a população avaliada.</p> <p>A reanálise dos PARECERISTAS estimou impacto orçamentário incremental de R\$ 301.774.496,87 em cinco anos (média anual de R\$ 60.354.899,37) para a introdução de capivasertibe + fulvestranto em comparação ao fulvestranto em monoterapia, na perspectiva da saúde suplementar. A análise considerou o custo do teste oncogenético, difusão da tecnologia entre 40% e 80% e uma população média de 358 pacientes elegíveis no período.</p>
--	--

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

<b>REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR</b>
<p>Reunião Técnica nº 50, em 29/04/2026.</p> <p>Gravação: <a href="https://www.youtube.com/watch?v=r3gfw4i8WDc">https://www.youtube.com/watch?v=r3gfw4i8WDc</a></p>
<b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS</b>

Recomendação preliminar desfavorável, aprovada na 7ª Reunião Extraordinária da Diretoria Colegiada, em 08/05/2026.

Gravação: <https://www.youtube.com/watch?v=eywKCnQTzHM>

#### CONSULTA PÚBLICA

Consulta Pública nº 172, aberta no período de 13/05 a 02/06/2026.

Página: <https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/172>

#### AUDIÊNCIA PÚBLICA

Audiência Pública nº 66, em 22/05/2026, das 9h30 às 12h30.

Gravação: <https://www.youtube.com/live/WbV0dpAhY9A>

#### REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL

A informar, após a respectiva reunião técnica da COSAÚDE.

#### RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

A informar, após a respectiva reunião da DICOL.

## 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

#### Por que este relatório foi feito?

Este relatório foi feito para avaliar um novo remédio para tratar adultos com câncer de mama avançado ou que se espalhou pelo corpo, que tem um tipo específico da doença (sensível a hormônios e não a HER2), com uma alteração genética específica, chamada alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN.

#### O que é o câncer de próstata metastático resistente à castração e como é tratado?

- O câncer de mama surge quando as células da mama começam a crescer sem controle. Em alguns pacientes mais graves, a doença pode ser avançada (cresceu bastante no lugar onde começou e pode ter atingido áreas próximas, mas ainda não se espalhou para partes distantes do corpo), ou metastático (se espalhou para outros órgãos, como pulmão, fígado ou ossos).
- Entre as opções terapêuticas disponíveis estão a terapia hormonal, quimioterapia, radioterapia, medicamentos para dor e terapias direcionadas, incluindo radiofármacos e inibidores de AKT, como o capivasertibe.

- O capivasertibe age bloqueando um “sinal” dentro das células do câncer que faz com que elas cresçam e se multipliquem sem controle, ajudando a desacelerar a doença.
- O capivasertibe é usado junto com outro medicamento, o fulvestranto. O tratamento busca controlar a doença, aliviar sintomas e prolongar a vida com qualidade.

**Como este relatório foi feito?**

O relatório contém a análise dos principais estudos sobre o tratamento, e a comparação dos custos dos medicamentos para avaliar quanto isso pode impactar os gastos dos planos de saúde caso o novo tratamento seja oferecido.

**Quais foram os principais resultados encontrados?**

As evidências sobre a eficácia do capivasertibe mais fulvestranto são provenientes de um estudo clínico que comparou pacientes que utilizaram essas medicações com outros que receberam fulvestranto mais placebo, que seria o mesmo que receber apenas fulvestranto (já disponível no sistema de saúde suplementar).

O capivasertibe mais fulvestranto controla melhor a progressão do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2- com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN em comparação com o uso do fulvestranto sozinho. O tratamento pode reduzir o risco de morte, mas há incertezas. O tratamento pode não alterar a qualidade de vida dos pacientes e aumentar a ocorrência de efeitos colaterais graves. No entanto, o tratamento com capivasertibe mais fulvestranto provavelmente aumenta os efeitos colaterais graves e não graves. Ainda há incertezas sobre o efeito do capivasertibe mais fulvestranto no desaparecimento completo dos tumores (resposta completa).

A confiança nesses resultados é limitada porque o estudo tem algumas falhas. Muitos pacientes não foram acompanhados até o final, e alguns pararam o tratamento por decisão própria, o que pode afetar os resultados. Além disso, alguns resultados não são muito precisos (como os dados de mortalidade), o que gera dúvidas sobre o real efeito do tratamento. Outro ponto importante é que parte dos dados vem de pacientes que não tinham a alteração genética específica, então não é possível ter certeza de que os resultados serão os mesmos para quem tem essa alteração.

O estudo econômico apresentado pelo PROPONENTE indica que, em média, o uso de capivasertibe+fulvestranto poderia proporcionar um ganho adicional de vida próximo de 2 anos quando comparado ao uso de fulvestranto em monoterapia. Desse período, cerca de 1 ano e meio, tenderia a ser vivido com melhor controle da doença e menos sintomas. Para alcançar esse benefício adicional, o custo seria, em média, cerca de R\$ 465 mil a mais por paciente. Contudo, os

parâmetros e métodos utilizados pelo proponente para chegar a esses resultados apresentam incertezas relevantes, o que reduz a confiança nesses dados.

A reanálise do impacto orçamentário apresentada no relatório indica que, caso capivasertibe mais fulvestranto seja incorporado na saúde suplementar, o gasto adicional poderia alcançar aproximadamente R\$ 300 milhões ao longo de cinco anos (cerca de R\$ 60 milhões por ano). Essa estimativa inclui os custos do teste oncogenético necessário para a identificação da mutação, além do custo do tratamento, considerando o atendimento de aproximadamente 358 pacientes no período de 5 anos.

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de mama ocorre pelo crescimento irregular das células da glândula mamária, podendo se manifestar de maneira in situ ou invasiva. Na sua forma invasiva, a doença tem a capacidade de se estender dos tecidos mamários para outros tecidos e gânglios linfáticos.<sup>1</sup>

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento da doença, incluindo aspectos ambientais, estilo de vida, idade e genética, podendo ser modificáveis ou não ao longo da vida.<sup>2,3</sup> Os principais fatores de risco incluem ser do sexo feminino e ter idade acima de 50 anos.<sup>4</sup> Há ainda outros fatores, relacionados à vida reprodutiva da mulher e ao tempo prolongado de exposição ao estrógeno, como: menarca precoce, nuliparidade, idade acima de 35 anos na primeira gestação, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal. História familiar de câncer de mama, exposição a doses altas de radiação no tórax, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico também constituem fatores relevantes.<sup>5,6</sup>

O câncer de mama afeta mulheres de todo o mundo, sendo o tipo de câncer mais incidente na população feminina.<sup>7</sup> No Brasil, entre as mulheres, o câncer de mama é o tipo mais frequente depois do câncer de pele não melanoma, com uma incidência estimada de 30,1% dos casos.<sup>9</sup> No período de 2023 a 2025, a incidência de câncer de mama seria de 73.610, correspondendo a um risco de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres.<sup>9,10</sup> A elevada taxa de mortalidade por câncer de mama no país tem como causa principal o diagnóstico já em estágio avançado, caracterizando-o como uma doença incurável, embora o tratamento aumente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>11-</sup>

13

O câncer de mama impõe uma carga clínica e econômica substancial à população feminina global e brasileira, caracterizando-se por impactos multifacetados que transcendem a

morbimortalidade, abrangendo limitações funcionais, declínio na qualidade de vida e pressões orçamentárias crescentes no sistema de saúde. Em relação a sintomas frequentemente relatados entre pacientes com estágio III ou IV da doença, os mais comuns são insônia, fadiga e dor.<sup>42</sup> Além disso, preocupações quanto a incertezas sobre o futuro e morte são bastante relatadas, além de questões financeiras e de isolamento social.<sup>43</sup>

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 16-20]

## **5.2. Classificação e fisiopatologia**

As principais características tumorais para classificação do subtipo de câncer de mama são a expressão de receptores de progesterona e estrogênio, ambos receptores hormonais (RH), e do HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2).<sup>22</sup> A expressão dos RH pode ocorrer na presença ou na ausência da expressão de HER2.<sup>23</sup> Dados do estudo brasileiro AMAZONA III indicam maior frequência de tumores RH+/HER2- no país, representando 60,1% dos casos.<sup>15</sup>

A presença de variantes genéticas também caracteriza o tumor e influenciam no prognóstico e direcionamento do tratamento. Um exemplo de tais alterações são as que ocorrem na via PI3K/AKT/PTEN, uma via central no ciclo celular, envolvida em processos como apoptose, proliferação e divisão celular.<sup>24</sup> Embora a hiperativação da via possa ocorrer de forma independente de alterações genéticas, são frequentemente identificadas mutações ativadoras em PIK3CA (alfa da fosfatidilinositol-3-quinase) e AKT1 bem como a perda de função do gene supressor PTEN (homólogo de fosfatase e tensina).<sup>25</sup> No Brasil, um estudo recente avaliando 328 pacientes com câncer de mama RH+/HER2-, identificou 39,3% de alterações na via, sendo 37,5% em PIK3CA e 1,8% em AKT1.<sup>27</sup>

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 18-19]

## **5.3. Tratamento recomendado**

A primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- geralmente consiste na TE, os inibidores de aromatase (Ias - como anastrozol e letrozol), associada aos inibidores de CDK4/6, como abemaciclibe, palbociclibe e ribociclibe. Estas combinações de tratamento demonstraram aumento significativo de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta nessa população, apresentando um perfil de segurança manejável.<sup>47-52</sup>

Inevitavelmente, em algum momento, ocorre a progressão da doença, na qual os tumores param de responder devido à resistência adquirida. A partir disso a escolha das terapias subsequente após TE + iCDK4/6 depende de fatores como tratamentos prévios, duração da resposta à TE, sintomatologia, preferências dos pacientes e, particularmente, da identificação de biomarcadores preditivos.<sup>53,54</sup> De maneira geral, as diretrizes recomendam a priorização de terapias de base

endócrina nos pacientes elegíveis,<sup>35,54</sup> visando o controle da doença com manutenção da qualidade de vida.<sup>54</sup>

Atualmente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a segunda linha de tratamento, o everolimo é aprovado em combinação com inibidores de aromatase, e o fulvestranto em monoterapia, um neoplásico injetável, possui aprovação regulatória como segunda linha de tratamento. Para pacientes que deixam de se beneficiar das terapias de base endócrina, as terapias citotóxicas, como quimioterapias e anticorpos conjugados à droga (ADCs), passam a ser a opção de tratamento.

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 21]

### **Diretrizes**

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em diretriz publicada em 2025, recomenda que a definição da terapia após progressão em pacientes com doença metastática RH+/HER2- é realizada considerando a avaliação genética, na via PI3K/AKT1/PTEN e nos genes BRCA1/2. Para pacientes que apresentam alterações na via PI3K/AKT1/PTEN, recomenda-se capivasertibe associado ao fulvestranto, sendo o alpelisibe a opção se capivasertibe não estiver disponível.

As principais diretrizes internacionais, incluindo as do NCCN, a ASCO e a ESMO e Advanced Breast Cancer Global Alliance (ABC) convergem na maioria das suas recomendações para o tratamento de pacientes com câncer de mama RH+/HER2-, especialmente para a primeira linha de tratamento e para segunda linha em tumores com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN.<sup>35,53,57,58</sup> A primeira linha preferencialmente consiste na associação de TE a um iCDK4/6. As diretrizes variam quanto à escolha do agente endócrino inicial, sendo os inibidores de aromatase indicados preferencialmente pela NCCN, ASCO e ESMO. No cenário de segunda linha, para pacientes com mutações em PIK3CA, o uso de capivasertibe combinado a fulvestranto é indicado, bem como o uso alternativo de alpelisibe combinado a fulvestranto. Já quando identificadas alterações em AKT1 ou PTEN, o uso de capivasertibe combinado ao fulvestranto é recomendado pelas diretrizes.

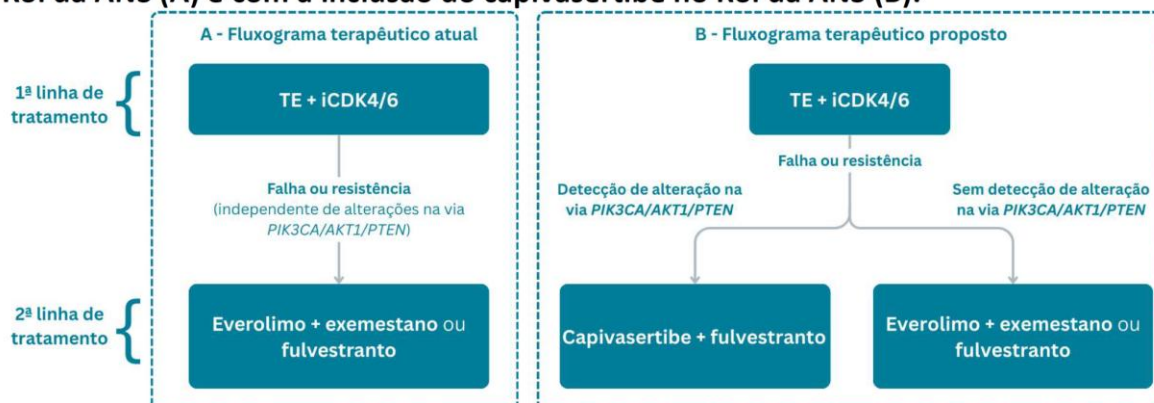
[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 22-23]



## 6. TECNOLOGIA

### 6.1. Fluxograma da linha de cuidado

**Figura: Fluxograma terapêutico considerando tecnologias atualmente cobertas pelo Rol da ANS (A) e com a inclusão do capivasertibe no Rol da ANS (B).**



TE: tamoxifeno, IA; IA: inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol, exemestano); iCDK4/6: inibidor de ciclinas (abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe); TE: terapia endócrina.

Fonte: elaboração própria.

[Imagem transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde]

### 6.2. Descrição

Capivasertibe é um inibidor das três isoformas da serina/treonina quinase AKT (AKT1, AKT2 e AKT3) e inibe a fosforilação de substratos AKT. A ativação de AKT em tumores é frequentemente aumentada, e acontece de forma constitutiva (independente de sinal) quando ocorrem mutações ativadoras em AKT1, perda de função de PTEN e mutações na subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol 3-quinase (PIK3CA).

[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 29]

### 6.3. Ficha técnica

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	Capivasertibe
3	<b>Nome comercial</b>	Truqap®
4	<b>Fabricante</b>	AstraZeneca AB   Suécia

5	<b>Detentor do registro</b>	AstraZeneca do Brasil Ltda.
6	<b>Apresentação</b>	Comprimidos revestidos de 160 mg em embalagens com 64 comprimidos. Comprimidos revestidos de 200 mg em embalagens com 64 comprimidos. (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	TRUQAP em combinação com fulvestranto é indicado para o tratamento pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN detectada, após progressão a pelo menos um regime de base endócrina no cenário metastático ou recorrência em ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante.  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
8	<b>Indicação proposta pelo PROPONENTE</b>	Indicação apresentada pelo proponente no documento FORMROL - Protocolo 2026.2.000337, página 1:  “Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN detectada, como tratamento de segunda linha após progressão a um inibidor de CDK4/6.”
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	A dose recomendada de TRUQAP em combinação com fulvestranto é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) por via oral duas vezes ao dia (aproximadamente 12 horas de intervalo) com ou sem alimentos, por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento.  A dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg administrada nos Dias 1, 15 e 29 e, posteriormente, uma vez por mês.  Em mulheres na pré/perimenopausa, TRUQAP mais fulvestranto deve ser combinado com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH).  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )

10	<b>Patente / registro na ANVISA</b>	PI 0818533-6 (vigente até 09/10/2028) Número de registro Anvisa: 1.1618.0300
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Há necessidade de detecção prévia de uma ou mais alterações da via PIK3CA/AKT1/PTEN.
12	<b>Contraindicações</b>	O medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade prévia grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação.  Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.  (Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a> )
13	<b>Precauções</b>	As seguintes precauções devem ser observadas:  <b>Hiperglicemia</b>  Foi relatado hiperglicemia grave, associada a cetoacidose diabética (CAD) e cetoacidose em pacientes tratados com TRUQAP (vide seção 9. Reações Adversas). Alguns casos de CAD foram relatados com desfechos fatais. A CAD pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com TRUQAP. Em alguns casos relatados, a CAD desenvolveu-se em menos de 10 dias.  Em pacientes com suspeita de CAD, o tratamento com TRUQAP deve ser interrompido imediatamente. Se a CAD for confirmada, o TRUQAP deverá ser descontinuado permanentemente.  <b>Diarreia</b>  Diarreia tem sido frequentemente relatada em pacientes tratados com TRUQAP.  Com base na gravidade da diarreia, a dosagem de TRUQAP pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente.  <b>Erupção cutânea e outras reações cutâneas a medicamentos</b>  Reações cutâneas medicamentosas, incluindo eritema multiforme e dermatite esfoliativa generalizada, foram relatadas em pacientes recebendo TRUQAP (vide 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e, com base na gravidade das reações cutâneas ao medicamento, a

		<p>dosagem pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente</p> <p><b>Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas</b></p> <p>TRUQAP não tem influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com capivasertibe, foi notificada fadiga e os pacientes que apresentam este sintoma devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.</p> <p><b>Uso em pacientes idosos</b></p> <p>Dos 355 pacientes que receberam TRUQAP no CAPItello-291, 115 (32%) pacientes tinham <math>\geq 65</math> anos de idade e 24 (7%) pacientes tinham <math>\geq 75</math> anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia do TRUQAP entre pacientes <math>\geq 65</math> anos de idade e pacientes mais jovens. A análise da segurança do TRUQAP comparando pacientes <math>\geq 65</math> anos de idade com pacientes mais jovens sugere uma maior incidência de eventos adversos de Grau 3 a 5 (57% versus 36%), reduções de dose (30% versus 15%), interrupções de dose (57% versus 30%) e interrupções permanentes (23% versus 8%), respectivamente.</p> <p><b>Uso durante a gravidez e lactação</b></p> <p>Categoria D</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.</p> <p><b>Contracepção em homens e mulheres</b></p> <p>Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem recebendo TRUQAP. Um teste de gravidez deve ser realizado e verificado como negativo em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento, e um novo teste deve ser considerado durante o tratamento.</p> <p>As pacientes devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRUQAP e após o término do tratamento com TRUQAP: por pelo menos 4 semanas para mulheres e 16 semanas para homens.</p>
--	--	---

		<p><b>Gravidez</b></p> <p>Não há dados sobre o uso de TRUQAP em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Portanto, TRUQAP não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos.</p> <p><b>Amamentação</b></p> <p>Não se sabe se capivasertibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A exposição ao capivasertibe foi confirmada em ratos lactentes, o que pode indicar a excreção de capivasertibe no leite. Não pode ser excluído um risco para o lactente. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TRUQAP.</p> <p><b>Fertilidade</b></p> <p>Não há dados clínicos sobre fertilidade. Em estudos com animais, o capivasertibe resultou em degeneração tubular nos órgãos reprodutores masculinos de camundongos, ratos e cães, mas não teve efeitos na fertilidade de ratos machos. O efeito na fertilidade feminina em ratos não foi estudado.</p> <p>Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a>)</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>O perfil de segurança de TRUQAP é baseado em dados de 355 pacientes que receberam TRUQAP mais fulvestranto em CAPItello-291.</p> <p>As reações adversas mais comuns (notificadas com uma frequência <math>\geq 20\%</math>), foram diarreia (72,4%), erupção cutânea (40,3%), náuseas (34,6%), fadiga (32,1%) e vômitos (20,6%). As reações adversas de grau 3 ou 4 mais comuns (notificadas com frequência <math>\geq 2\%</math>) foram erupção cutânea (12,4%), diarreia (9,3%), hiperglicemia (2,3%), hipocalcemia (2,3%), anemia (2,0%) e estomatite (2,0%).</p> <p>Reações adversas graves foram observadas em 24 (6,8%) pacientes recebendo TRUQAP mais fulvestranto. As reações adversas graves</p>

		<p>relatadas em <math>\geq 1\%</math> dos pacientes recebendo TRUQAP mais fulvestranto incluíram erupção cutânea 8 (2,3%), diarreia 6 (1,7%) e vômito 4 (1,1%).</p> <p>Reduções de dose devido a reações adversas foram relatadas em 63 (17,7%) pacientes. As reações adversas mais comuns (notificadas com frequência <math>\geq 2\%</math>) que levaram à redução da dose de TRUQAP foram diarreia (7,9%) e erupção cutânea (4,5%).</p> <p>A interrupção do tratamento devido a reações adversas ocorreu em 35 (9,9%) pacientes. As reações adversas mais comuns (notificadas com frequência <math>\geq 2\%</math>) que levaram à descontinuação do tratamento foram erupção cutânea (4,5%), diarreia (2,0%) e vômito (2,0%).</p> <p>(Bula Anvisa - <a href="#">Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária</a>)</p>
--	--	---

## 7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( ) Revisão sistemática.

( X ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
Não há.

### 7.1. Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do capivasertibe associado a fulvestranto para o tratamento de adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a iCDK4/6, quando comparado ao uso de placebo, fulvestranto em monoterapia, exemestano+everolimo ou palbociclibe+fulvestranto?
--

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Componente	Proponente	Pareceristas
<b>População</b>	Pacientes com câncer de mama avançado, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada. Subgrupo de interesse: após o uso de TE + iCDK4/6.	Adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a iCDK4/6.

<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Capivasertibe associado ao fulvestranto	Capivasertibe associado ao fulvestranto
<b>Comparador</b>	Placebo, ausência de tratamento, comparadores ativos (quimioterapia/hormonioterapia)	Placebo, fulvestranto em monoterapia, exemestano+everolimo ou palbociclibe+fulvestranto.
<b>Desfechos (outcomes)</b>	<b>Eficácia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sobrevida livre de progressão</li> <li>◦ Sobrevida livre de progressão 2</li> <li>◦ Sobrevida global</li> <li>◦ Taxa de resposta objetiva</li> <li>◦ Tempo para quimioterapia</li> <li>◦ Qualidade de vida</li> </ul> <b>Segurança:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Eventos adversos totais e sérios</li> <li>◦ Descontinuação por eventos adversos</li> </ul>	<b>Primários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sobrevida global (SG)</li> <li>◦ Eventos adversos graves</li> </ul> <b>Secundários:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>◦ Qualidade de vida (QV)</li> <li>◦ Taxa de resposta completa</li> <li>◦ Quaisquer eventos adversos</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6.

### Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

- Em relação à escolha dos **desfechos de interesse**, os PARECERISTAS incluíram o desfecho de segurança de eventos adversos graves, dada sua relevância clínica e por ser uma medida amplamente utilizada para caracterização do perfil de segurança das intervenções. O desfecho de eventos adversos sérios não foi incluído devido à heterogeneidade de sua definição no contexto de pesquisa clínica. Para os desfechos secundários de eficácia, foi



considerada a taxa de resposta completa em detrimento da taxa de resposta objetiva, devido à relevância clínica enquanto indicador de resposta tumoral.

- Nas análises do PROPONENTE foram considerados como comparadores placebo, ausência de tratamento ou comparadores ativos.
- Nas análises os PARECERISTAS foram considerados como comparadores o placebo, o fulvestranto em monoterapia, a combinação exemestano+everolimo ou palbociclibe+fulvestranto (tratamentos disponíveis no Rol da ANS).
- Em relação ao tipo de estudo, os PARECERISTAS consideraram ensaios clínicos randomizados, e, apenas na ausência destes, serão considerados ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos caso-controle e estudos de braço único.

## 7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o PROPONENTE adotou os critérios de elegibilidade descritos no Quadro 7.

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Critérios	Proponente	Pareceristas
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<p>“Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com câncer de mama avançado, RH+, e que utilizaram capivasertibe associada ao fulvestranto como estratégia de tratamento. Foram incluídos estudos publicados em inglês, português ou espanhol.</p> <p>Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação e tipo de publicação (texto completo, resumo).”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	<p><b>População:</b> adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a iCDK4/6.</p> <p><b>Intervenção (tecnologia):</b> capivasertibe associado ao fulvestranto.</p> <p><b>Comparador:</b> placebo, fulvestranto em monoterapia, exemestano+everolimo ou palbociclibe+fulvestranto.</p> <p><b>Desfechos:</b></p> <p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global (SG)</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>

		<p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida livre de progressão (SLP)</li> <li>• Qualidade de vida (QV)</li> <li>• Taxa de resposta completa</li> <li>• Quaisquer eventos adversos</li> </ul> <p><b>Desenho de Estudos:</b> Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados, nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
<b>Exclusão (PICOS)</b>	-	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
<b>Outros critérios</b>	-	Não foram aplicados outros critérios.

iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A respeito da inclusão de estudos apenas em inglês, espanhol e português, realizada pelo PROPONENTE, os PARECERISTAS optaram por não excluir estudos conforme a língua de publicação, seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup> e a de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, assim como as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>6</sup>.</li> </ul>	

### 7.3. Busca por evidências

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	140 resultados

	("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast") AND ("capivasertib" [Supplementary Concept] OR "capivasertib" OR "4-amino-N-(1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl)-1-(7Hpyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide" OR "AZD5363")	[14/11/2025]
	<b>Pareceristas</b>	347 resultados
	"capivasertib" [Supplementary Concept] OR "AZD5363" OR "truqap" OR "capivasertib"	[02/03/2026]
<b>EMBASE</b>	<b>Proponente</b>	579 resultados [14/11/2025]
	('breast gland cancer'/exp OR 'breast gland neoplasm'/exp OR 'breast malignancies'/exp OR 'breast malignancy'/exp OR 'breast tumor malignant'/exp OR 'ca breast'/exp OR 'cancer in the mammary gland'/exp OR 'cancer of the breast'/exp OR 'cancer of the mammary gland'/exp OR 'cancer, breast'/exp OR 'malignancies of the breast'/exp OR	

	<p>'malignancy of the breast'/exp OR 'malignant breast neoplasm'/exp OR 'malignant breast tumor'/exp OR 'malignant neoplasm of the breast'/exp OR 'malignant tumor of the breast'/exp OR 'mamma cancer'/exp OR 'mammary cancer'/exp OR 'mammary gland cancer'/exp OR 'mammary gland malignancy'/exp OR 'mammary malignancies'/exp OR 'mammary malignancy'/exp OR 'breast cancer'/exp) AND ('4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR 'azd 5363'/exp OR 'azd-5363'/exp OR 'azd5363'/exp OR 'capivasertib'/exp OR 'capivasertib')</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Pareceristas</b></p> <p>#1 'capivasertib'/exp OR 'capivasertib' OR capivasertib OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide' OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide' OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1h pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4</p>	<p>599 resultados [02/03/2026]</p>

	<p>             piperidinecarboxamide' OR '4 amino n [1 (4              chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1h pyrrolo [2, 3 d]              pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR '4              amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (1h              pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4              carboxamide' OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3              hydroxypropyl] 1 (7 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4              yl) 4 piperidinecarboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4              chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7 hydroxyrrolo [2, 3              d] pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide' OR '4              amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7              hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4              carboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3              hydroxypropyl] 1 (7 hydroxyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4              yl) piperidine 4 carboxamide' OR '4 amino n [1 (4              chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h pyrrolo [2, 3 d]              pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide'/exp OR '4              amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h              pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4              piperidinecarboxamide' OR '4 amino n [1 (4              chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h pyrrolo [2, 3 d]              pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR '4              amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (7h              pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4              carboxamide' OR '4 amino n [1 (4 chlorophenyl) 3              hydroxypropyl] 1 (pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) 4              piperidinecarboxamide'/exp OR '4 amino n [1 (4              chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (pyrrolo [2, 3 d]              pyrimidin 4 yl) 4 piperidinecarboxamide' OR '4 amino              n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1 (pyrrolo [2, 3              d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4 carboxamide'/exp OR '4              amino n [1 (4 chlorophenyl) 3 hydroxypropyl] 1              (pyrrolo [2, 3 d] pyrimidin 4 yl) piperidine 4              carboxamide' OR 'azd 5363'/exp OR 'azd 5363' OR           </p>	
--	---	--

	'azd5363'/exp OR 'azd5363' OR 'truqap'/exp OR 'truqap'  #2 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)  #3 #1 AND #2	
<b>Cochrane Library</b>	<b>Proponente</b>	
	("Human Mammary Carcinoma" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR " Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR " Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR " Neoplasm, Human Mammary" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Cancer" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Cancers, Mammary" OR " Cancer of Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Cancer, Mammary" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR " Mammary Cancers" OR "Mammary Cancer" OR " Cancer, Breast" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Tumor, Breast" OR "Breast Tumor" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR " BreastNeoplasm" OR "Breast Carcinomas" OR " Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR " Breast Carcinoma" OR MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees) AND (Capivasertib OR AZD5363)	80 resultados [14/11/2025]
	<b>Pareceristas</b>	117 resultados
	#1 "AZD5363" OR "truqap" OR "capivasertib"	[02/03/2026]

	#2 #1 in trials	
<b>LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde)</b>	<b>Proponente</b>	0 resultados
	Capivasertib OR Capivasertibe	[14/11/2025]
	<b>Pareceristas</b>	-
	Não realizado devido a indisponibilidade do site	[02/03/2026]

Legenda: EMBASE: Excerpta Medica dataBASE; LILCAS: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>Fonte</b>	<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Busca manual</b>	Não apresentado	As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e em websites de agências de ATS  1 resultado [02/03/2026]
<b>ClinicalTrials.gov</b>	“foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca ampla, incluindo apenas termos relacionados à intervenção (AZD5363 OR capivasertib), para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.”  [Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, páginas 34]	4 resultados [02/03/2026]  Intervention: "AZD5363" or "truqap" or "capivasertib"

<b>WHO/ICTRP</b>	Não realizada.	91 resultados [02/03/2026]  Intervention: "AZD5363" or "truqap" or "capivasertib"  Recruitment status: ALL
------------------	----------------	--

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE realizou buscas por estudos clínicos em andamento e apresentou a estratégia de busca para a base de registros. Porém, não realizou busca manual na lista de referências.</li> <li>• Os PARECERISTAS realizaram buscas sensíveis nas bases MEDLINE (via pubmed), Embase e CENTRAL e em duas bases de registros de ensaios clínicos, a ClinicalTrials.gov e a WHO/ICTRP, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde<sup>1,2</sup>.</li> <li>• Os PARECERISTAS realizaram buscas complementares em websites de agências de ATS.</li> </ul>	

#### 7.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<b>Plataforma</b>	Endnote e Rayyan	Adequado	Plataforma Rayyan <sup>7</sup>
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE]</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente



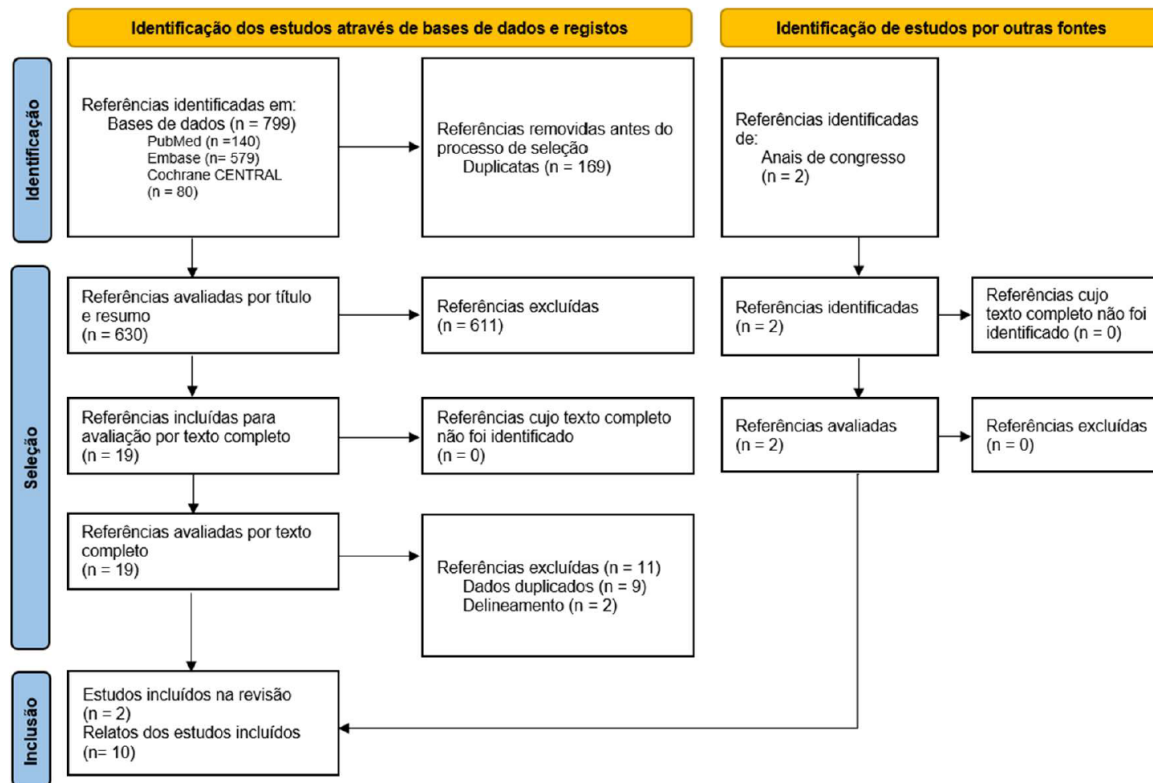
	– 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]		
<b>Resolução divergências</b>	<p>“discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	Adequado	Terceiro revisor
<b>Extração de dados</b>			
<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Organização dos dados</b>	<p>“Os artigos incluídos foram apresentados de forma descritiva e as suas principais características foram sumarizadas em tabelas.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	Adequado	Pareceristas usaram a plataforma Google Planilhas.
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“realizada por um revisor e conferida por segundo revisor.”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 29]</p>	Inadequado	Dois revisores
<b>Resolução divergências</b>	Não apresentado	Inadequado	Consenso

### **Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados**

- O PROPONENTE utilizou o EndNote para remoção de duplicatas e o Rayyan para triagem de títulos e resumos. Dois revisores realizaram a triagem de forma independente, assim como a seleção por leitura de textos completos. Se necessário, um terceiro revisor foi responsável por definir a elegibilidade.
- O PROPONENTE organizou os dados para extração em tabelas. O PROPONENTE informou que o processo de extração foi realizado por um revisor e conferido por um segundo. Não foi indicado pelo PROPONENTE como seriam solucionadas eventuais divergências.
- Os PARECERISTAS utilizaram a plataforma Rayyan<sup>7</sup> para seleção dos estudos e para extração dos dados foi usada a plataforma Google planilhas. As duas etapas foram conduzidas em duplicata e de forma independente, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>6</sup> e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup> e de revisões sistemáticas<sup>2</sup>. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção, um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados, os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

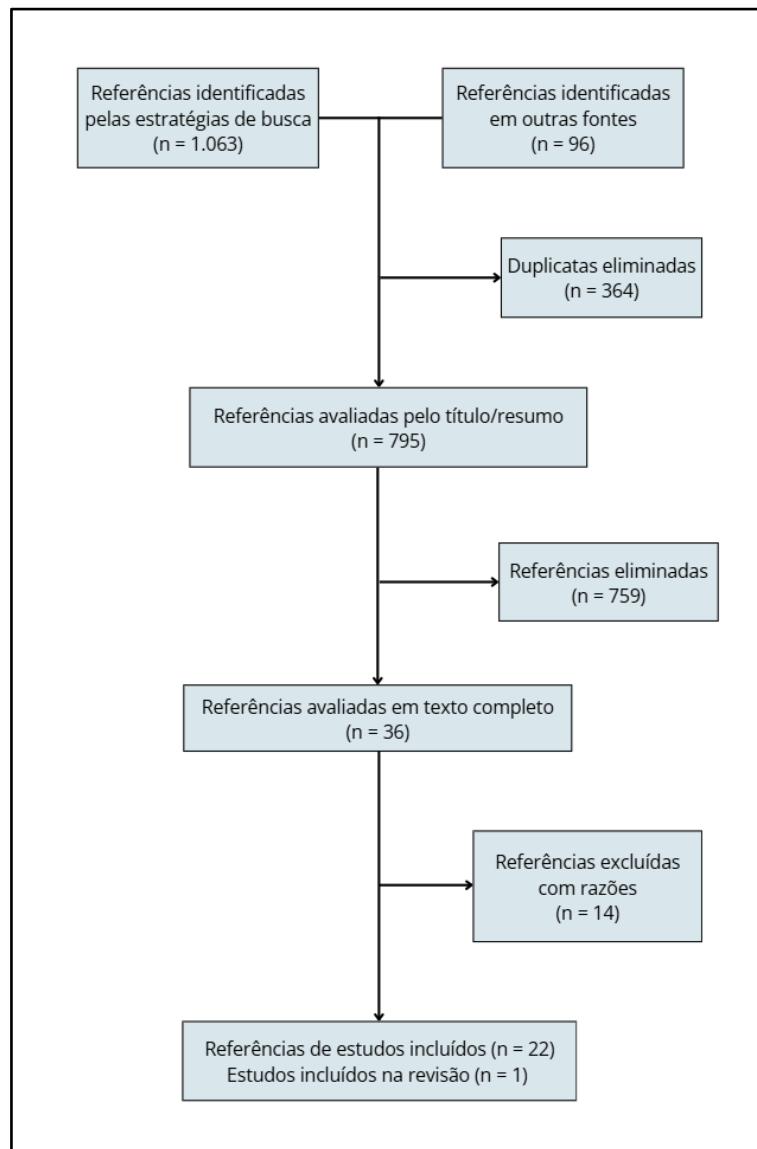
**Figura 5: Fluxograma de inclusão de estudos.**



Fonte: elaboração própria.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 36]

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS



#### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão

O PROPONENTE relatou as razões para exclusão de 11 referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas no Apêndice 1 do documento submetido – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática (página 78).

PARECERISTAS	
Estudo (referências)	Razão para exclusão
<b>LOBSTER<sup>8</sup></b> (EUCT2023-509292-17-00)	População inelegível - pacientes ainda não tratados.
<b>FAKTION<sup>9</sup></b> (NCT01992952 <sup>a</sup> ;EUCTR2013-000898-68-GB <sup>b</sup> ;Howell, 2020 <sup>c</sup> ; Howell, 2022 <sup>d</sup> ; Jones, 2019 <sup>e</sup> ;Jones, 2020 <sup>f</sup> ;Jones, 2022 <sup>g</sup> ;Tio, 2020 <sup>h</sup> )	População inelegível - pacientes não foram previamente tratados com iCDK4/6.
<b>STAKT<sup>10</sup></b> (NCT02077569)	Intervenção inelegível - capivasertibe em monoterapia.
<b>NCT06607757<sup>11</sup></b>	População inelegível - pacientes ainda não tratados.

iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6.

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>O PROPONENTE relatou as razões para exclusão das referências avaliadas por leitura do texto completo e as razões individuais foram descritas, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde<sup>1,2</sup>.</li> <li>Observa-se que o estudo FAKTION<sup>9a-h</sup>, incluído na revisão do PROPONENTE, foi excluído pelos PARECERISTAS. Após leitura dos textos completos das referências do estudo, constatou-se que a população recrutada não fez uso prévio de iCDK4/6, o que caracteriza o estudo como inelegível conforme os critérios indicados no Quadro 7.</li> </ul>

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente	
Estudo	PICO
Em busca no portal ClinicalTrials.gov, foram identificados 58 protocolos de estudos, dos quais quatro atenderiam aos critérios de inclusão da presente revisão sistemática. Destes protocolos, dois estão em andamento e têm previsão de conclusão primária a partir de 2026	

(NCT06764186 e NCT06635447), cujos resultados ainda não estão disponíveis.	
<b>PARECERISTAS</b>	
<b>Estudo</b>	<b>PICO</b>
Não foram incluídos estudos em andamento.	

<b>Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE realizou busca na base de registros de ensaios clínicos ClinicalTrial.gov, e incluiu dois estudos em andamento (NCT06764186 e NCT06635447), além do registro de dois estudos concluídos que foram incluídos na revisão (NCT04305496<sup>12</sup> e NCT01992952<sup>9</sup>).</li> <li>• Os PARECERISTAS realizaram a busca no ClinicalTrials.gov e na base International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Não foram localizados estudos em andamento que sejam elegíveis.</li> <li>• Cabe destacar que o estudo de registro NCT06764186 é um estudo de braço único e no estudo de registro NCT06635447 a associação de capivasertibe e fulvestranto é a intervenção em ambos os braços avaliados (previamente expostos ou não a fulvestranto). Dessa forma, os registros não são elegíveis na análise dos PARECERISTAS.</li> </ul>

## 7.5. Resultados

### 7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relatou a inclusão de dois ensaios clínicos randomizados<sup>9,12</sup>, relatados em 10 referências. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio da Tabela 1 (documento 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 37 a 39), representada pelo Quadro 13 deste relatório

Os PARECERISTAS incluíram o ECR CAPItello-291<sup>12</sup>, relatado em 22 referências<sup>12a-v</sup> sendo descritos separadamente os resultados para subpopulação chinesa<sup>12t,u</sup> e japonesa<sup>12q</sup>. O estudo comparou o tratamento com a associação de capivasertibe e fulvestranto vs fulvestranto e placebo. Devido à inclusão e randomização de novos pacientes na coorte chinesa em relação à população geral do estudo, optou-se por descrever ambos resultados.

O estudo FAKTION<sup>9a-h</sup>, incluído na revisão do PROPONENTE, foi excluído pelos PARECERISTAS pois constatou-se que a população recrutada não fez uso prévio de iCDK4/6.

Além disso, não foram identificados estudos que realizaram comparações diretas ou indiretas entre a associação de capivasertibe e fulvestranto e associação de exemestano e everolimo, ou associação de palbociclibe e fulvestranto.

As características do estudo incluído pelos PARECERISTAS foram extraídas de duas publicações. As características estão apresentadas no Quadro 14.

### Quadro 13. Características do estudo incluído apresentadas pelo PROPONENTE

**Tabela 1: Características dos estudos e principais desfechos de eficácia nos estudos FAKTION e CAPitello-291, para população com alteração na via PI3K/AKT/PTEN.**

Estudo	População	Números de pacientes	Uso prévio de iCDK4/6	Tempo de acompanhamento <sup>b</sup>	SLP	SLP2	SG	TRO	Tempo até quimioterapia	Tempo até deterioração da qualidade de vida <sup>d</sup>
FAKTION <sup>74,75</sup>	Mulheres adultas na pós-menopausa com câncer de mama inoperável RH+/HER2-, metastático ou localmente avançado, com recidiva ou progressão a inibidor de aromatase.	Capivasertibe <sup>a</sup> n = 39	0% (0)	54,3 meses (45,5 a 61,2)	12,8 meses (6,6 a 18,8)	NA	38,9 meses (23,3 a 50,7)	47% (9) <sup>c</sup>	NA	NA
		Placebo <sup>a</sup> n = 37	0% (0)	62,3 meses (62,1 a não alcançado)	4,6 meses (2,8 a 7,9)	NA	20,0 meses (14,8 a 31,4)	11% (2) <sup>c</sup>	NA	NA
CAPitello-291 <sup>73,76-81</sup>	Mulheres na pré-menopausa, perimenopausa ou pós-menopausa ou homens adultos com câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático, com recidiva ou progressão da doença após tratamento com a inibidor de aromatase, com ou sem iCDK4/6.	Capivasertibe n = 155	72,9% (113)	13 meses (0,0 a 25,0)	7,3 meses (5,5 a 9,0)	14,7 meses (NR)	Aos 18 meses: 73,2% (64,8 a 80,0)	28,8% (38)	11 meses (NR)	18,5 meses (12,9 a não alcançado)
		Placebo n = 134	69,4% (93)	12,7 meses (0,0 a 22,3)	3,1 meses (2,0 a 3,7)	12,5 meses (NR)	Aos 18 meses: 62,9% (53,1 a 71,2)	9,7% (10)	6 meses (NR)	13,8 meses (7,4 a não alcançado)

Os resultados são apresentados em mediana (IC95%) para SLP, SLP2, tempo até quimioterapia e tempo até deterioração da qualidade de vida. Tempo de acompanhamento é apresentado em mediana (IIQ), enquanto SG em mediana (IC95%) ou % de pacientes (IC95%). TRO é apresentada em % (n).

<sup>a</sup> Considerando o subgrupo expandido de via alterada (mutações nos genes *PIK3CA*, *AKT1* e *PTEN*).

<sup>b</sup> Dado da população total dos estudos.

<sup>c</sup> Para o estudo FAKTION a TRO foi avaliada apenas na primeira data de corte e em 19 pacientes em ambos os grupos.

<sup>d</sup> Avaliado em 138 pacientes do grupo capivasertibe e 113 no grupo placebo.

HER2-: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; NA: não avaliado; NR: não reportado; RH+: receptor hormonal positivo; SLP: sobrevida livre de progressão, SLP2: sobrevida livre de progressão secundária; SG: sobrevida global; TRO: taxa de resposta objetiva.

Fonte: elaboração própria.

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE –20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 39].

**Quadro 14.** Características do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS

Estudo (Nº registro)	CAPItello-291 <sup>12a-s</sup> (NCT04305496)	CAPItello-291 - coorte chinesa <sup>12a,t,u</sup> (NCT04305496)
<b>Publicação principal (Autor, ano)</b>	Turner, 2023 <sup>12g</sup>	Hu, 2025 <sup>12t</sup>
<b>País, cenário</b>	19 países, 215 centros	2 países, 15 centros
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico randomizado duplo cego	Ensaio clínico randomizado duplo cego
<b>População (n)</b>	n = 708 [289 (40,8%) com alteração na via AKT, dos quais 206 (71%) haviam recebido um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento (informação na tabela 1 do estudo Turner, 2023 <sup>12g</sup> )] *Um total de 29% (206/708) da população do estudo se enquadra no PICO do RAC. **Na avaliação do desfecho de sobrevida livre de progressão, são 208 pacientes com alteração da via AKT e que receberam um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento, sendo 114 pacientes do grupo intervenção e 94 do controle (informação no suplemento do estudo Turner, 2023 <sup>12g</sup> , figura S3, página 11).	n = 134 [24 pacientes do CAPItello-291 e 110 novos pacientes recrutados na coorte estendida/ 46 (34%) com alteração na via AKT, dos quais 18 (39%) havia recebido um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento] *Um total de 13,4% (18/134) da população do estudo se enquadra no PICO do RAC.
<b>Intervenção</b>	Capivasertibe por via oral (dose de 400 mg duas vezes ao dia por quatro dias, seguindo de 3 dias sem tratamento) associado a Fulvestranto por via injetável intramuscular (dose de 500 mg a cada 14 dias nas três primeiras doses, e posteriormente a cada 28 dias)	Capivasertibe por via oral (dose de 400 mg duas vezes ao dia por quatro dias, seguindo de 3 dias sem tratamento) associado a Fulvestranto por via injetável intramuscular (dose de 500 mg a cada 14 dias nas três primeiras doses, e posteriormente a cada 28 dias)



	<p><b>Coorte com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN</b></p> <p>n= 155</p> <p>Idade mediana (Q1 - Q3): 58 (36–84) anos</p> <p>Características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metástase na linha de base <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apenas ossos 25 (16,1%);</li> <li>○ Fígado: 70 (45,2%);</li> <li>○ Visceral: 103 (66,5%).</li> </ul> </li> <li>● Status de desempenho ECOG <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 93 (60,0%);</li> <li>○ 1: 62 (40,0%);</li> <li>○ 2: 0.</li> </ul> </li> <li>● <b>Uso de iCDK4/6 previamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante ou adjuvante: 0;</li> <li>○ Na doença avançada: 113 (72,9%).</li> </ul> </li> <li>● Número de terapias prévias na doença avançada <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 12 (7,7%);</li> <li>○ 1: 107 (69,0%);</li> <li>○ 2: 31 (20,0%);</li> <li>○ 3: 5 (3,2%).</li> </ul> </li> <li>● Número de terapias endócrinas prévias <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 13 (8,4%);</li> <li>○ 1: 131 (84,5%);</li> <li>○ 2: 11 (7,1%).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Coorte com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN</b></p> <p>n= 24</p> <p>Idade mediana (Q1 - Q3): 55,5 (32–73)</p> <p>Características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metástase na linha de base <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apenas ossos: 1 (4,2%);</li> <li>○ Fígado: 14 (58,3%);</li> <li>○ Visceral: 21 (87,5%).</li> </ul> </li> <li>● Status de desempenho ECOG <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 11 (45,8%);</li> <li>○ 1: 13 (54,2%).</li> </ul> </li> <li>● <b>Uso de iCDK4/6 previamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante apenas: 0;</li> <li>○ Na doença avançada: 11 (45,8%).</li> </ul> </li> <li>● Número de terapias prévias na doença avançada <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 3 (12,5%);</li> <li>○ 1: 13 (54,2%);</li> <li>○ 2: 7 (29,2%);</li> <li>○ 3: 1 (4,2%).</li> </ul> </li> <li>● Quimioterapia prévia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante apenas: 14 (58,3%);</li> <li>○ Na doença avançada: 8 (33,3%).</li> </ul> </li> <li>● Status endócrino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistência primária: 7 (29,2%);</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Quimioterapia prévia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante ou adjuvante: 79 (51,0%);</li> <li>○ Na doença avançada: 30 (19,4%).</li> </ul> </li> <li>● Status endócrino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistência primária: 60 (38,7%);</li> <li>○ Resistência secundária: 95 (61,3%).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistência secundária: 17 (70,8%).</li> </ul>
<b>Comparador</b>	<p>Placebo por via oral (dose de 400 mg duas vezes ao dia por quatro dias, seguindo de 3 dias sem tratamento) associado a Fulvestranto por via injetável intramuscular (dose de 500 mg a cada 14 dias nas três primeiras doses, e posteriormente a cada 28 dias)</p> <p><b>Coorte com alteração na via PI3K/AKT/mTOR</b></p> <p>n= 134</p> <p>Idade mediana (Q1 - Q3): 60 (34–90)</p> <p>Características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metástase na linha de base <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apenas ossos 16 (11,9%);</li> <li>○ Fígado: 53 (39,6%);</li> <li>○ Visceral: 98 (73,1%).</li> </ul> </li> <li>● Status de desempenho ECOG <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 97 (72,4%);</li> <li>○ 1: 36 (26,9%);</li> <li>○ 2: 1 (0,7%).</li> </ul> </li> </ul>	<p>Placebo por via oral (dose de 400 mg duas vezes ao dia por quatro dias, seguindo de 3 dias sem tratamento) associado a Fulvestranto por via injetável intramuscular (dose de 500 mg a cada 14 dias nas três primeiras doses, e posteriormente a cada 28 dias)</p> <p><b>Coorte com alteração na via PI3K/AKT/mTOR</b></p> <p>n= 22</p> <p>Idade mediana (Q1 - Q3): 55,0 (34–72)</p> <p>Características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metástase na linha de base <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apenas ossos: 1 (4,5%);</li> <li>○ Fígado: 10 (45,5%);</li> <li>○ Visceral: 18 (81,8%).</li> </ul> </li> <li>● Status de desempenho ECOG <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 13 (59,1%);</li> <li>○ 1: 9 (40,9%).</li> </ul> </li> <li>● <b>Uso de iCDK4/6 previamente</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Uso de iCDK4/6 previamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante ou adjuvante: 2 (1,5%);</li> <li>○ Na doença avançada: 91 (67,9%).</li> </ul> </li> <li>● Número de terapias prévias na doença avançada <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 20 (14,9%);</li> <li>○ 1: 79 (59,0%);</li> <li>○ 2: 29 (21,6%);</li> <li>○ 3: 6 (4,5%).</li> </ul> </li> <li>● Número de terapias endócrinas prévias <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 20 (14,9%);</li> <li>○ 1: 96 (71,6%);</li> <li>○ 2: 18 (13,4%).</li> </ul> </li> <li>● Quimioterapia prévia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante ou adjuvante: 67 (50,0%);</li> <li>○ Na doença avançada: 23 (67,9%).</li> </ul> </li> <li>● Status endócrino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistência primária: 55 (41,0%);</li> <li>○ Resistência secundária: 79 (59,0%).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante apenas: 1 (4,5%);</li> <li>○ Na doença avançada: 7 (31,8%).</li> <li>● Número de terapias prévias na doença avançada <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0: 6 (27,3%);</li> <li>○ 1: 10 (45,5%);</li> <li>○ 2: 6 (27,3%);</li> <li>○ 3: 0.</li> </ul> </li> <li>● Quimioterapia prévia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Como terapia neoadjuvante apenas: 15 (68,2%);</li> <li>○ Na doença avançada: 5 (22,7%).</li> </ul> </li> <li>● Status endócrino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resistência primária: 12 (54,5%);</li> <li>○ Resistência secundária: 10 (45,5%).</li> </ul> </li> </ul>
--	---	--

<b>Desfechos e time point de avaliação</b>	<p><i>Desfecho primário:</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador (de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1).</p> <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador (de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1), na subpopulação com alteração na via AKT.</p> <p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de progressão para a segunda linha</p> <p>Taxa de resposta objetiva</p> <p>Duração da resposta</p> <p>Taxa de benefício clínico</p> <p>Eventos adversos com gravidade aferida conforme o <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) v5.0.</p> <p>Qualidade de Vida avaliada pelo <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i> (EORTC QLQ-C30) e pelo <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire breast module</i> (EORTC-QLQ-BR23)</p> <p>Tempo até deterioração do escore ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).</p>	<p><i>Desfecho primário:</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador (de acordo com os critérios RECIST, versão 1.1), tanto na população geral quanto entre os pacientes com tumores com alteração na via AKT.</p> <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de progressão na segunda linha de tratamento</p> <p>Taxa de resposta objetiva</p> <p>Segurança</p> <p>Tolerabilidade</p>
<b>Principais critérios de inclusão e exclusão</b>	<p><i>Inclusão:</i></p> <p>(1) Mulheres na pré-menopausa, perimenopausa ou pós-menopausa, ou homens (≥18 anos na maioria das regiões; ≥20 anos no Japão).</p>	<p><i>Inclusão:</i></p> <p>(1) Mulheres chinesas na pré-menopausa, perimenopausa ou pós-menopausa, ou homens chineses (≥18 anos).</p>

	<p>(2) Câncer de mama localmente avançado (isto é, primariamente inoperável) ou metastático, receptor hormonal-positivo e HER2-negativo</p> <p>(3) Progressão da doença após uso de inibidor de aromatase (A progressão foi definida como progressão durante terapia prévia com inibidor de aromatase no contexto de doença metastática ou como progressão durante o tratamento ou em até 12 meses após o término do tratamento com inibidor de aromatase em contexto neoadjuvante ou adjuvante. A terapia com inibidor de aromatase não precisava ser o tratamento mais recente/ o tratamento prévio com inibidor de aromatase pode ter sido com ou sem iCDK4/6 e foi exigido no protocolo que pelo menos 51% dos pacientes incluídos deveriam ter recebido iCDK4/6)</p> <p>(4) Foi permitido que os pacientes tivessem recebido até duas linhas prévias de terapia endócrina e uma linha prévia de quimioterapia no contexto de doença avançada</p> <p>(5) Doença mensurável (avaliada segundo os critérios RECIST versão 1.1) ou pelo menos uma lesão óssea lítica ou mista lítico-blástica com componente de partes moles identificável, passível de avaliação por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.</p> <p>(6) Escore de desempenho 0 ou 1 segundo o <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (em uma escala de 0 [sem incapacidade] a 5 [óbito]), sem deterioração nas 2 semanas anteriores.</p> <p>As mutações ativadoras nos genes PIK3CA e AKT1, bem como alterações inativadoras no gene PTEN foram avaliadas previamente. Os pacientes com pelo menos uma alteração qualificadora em qualquer um desses três genes</p>	<p>(2) Câncer de mama localmente avançado (isto é, primariamente inoperável) ou metastático, receptor hormonal-positivo e HER2-negativo</p> <p>(3) Progressão da doença após uso de inibidor de aromatase (A progressão foi definida como progressão durante terapia prévia com inibidor de aromatase no contexto de doença metastática ou como progressão durante o tratamento ou em até 12 meses após o término do tratamento com inibidor de aromatase em contexto neoadjuvante ou adjuvante. A terapia com inibidor de aromatase não precisava ser o tratamento mais recente/ o tratamento prévio com inibidor de aromatase pode ter sido com ou sem iCDK4/6)</p> <p>(4) Foi permitido que os pacientes tivessem recebido até duas linhas prévias de terapia endócrina e uma linha prévia de quimioterapia no contexto de doença avançada</p> <p>(5) Doença mensurável (avaliada segundo os critérios RECIST versão 1.1) ou pelo menos uma lesão óssea lítica ou mista lítico-blástica avaliável por tomografia computadorizada ou ressonância magnética.</p> <p>(6) Escore de desempenho 0 ou 1 segundo o <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (em uma escala de 0 [sem incapacidade] a 5 [óbito]).</p> <p>As mutações ativadoras nos genes PIK3CA e AKT1, bem como alterações inativadoras no gene PTEN foram avaliadas previamente. Os pacientes com pelo menos uma alteração qualificadora em qualquer um desses três genes foram incluídos na população com via PI3K/AKT/mTOR alterada. Os pacientes cujos tumores não apresentavam alteração qualificadora</p>
--	---	---

	<p>foram incluídos na população com via PI3K/AKT/mTOR alterada. Os pacientes cujos tumores não apresentavam alteração qualificadora detectada em nenhum dos três genes ou com resultado de teste desconhecido foram incluídos na população com via AKT não alterada.</p> <p><i>Exclusão:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Exposição prévia a fulvestranto ou outro degradador seletivo do receptor de estrogênio (SERD), inibidores de AKT, PI3K ou mTOR, Nitrosureia ou mitomicina C dentro de 6 semanas antes do início do tratamento.</li> <li>(2) Mais de uma linha de quimioterapia para doença localmente avançada inoperável ou metastática (exceto quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante).</li> <li>(3) Mais de 2 linhas de terapia endócrina para doença localmente avançada inoperável ou metastática (Terapia endócrina neoadjuvante com intenção de redução tumoral que resulte em cirurgia não conta como linha para doença avançada (ABC); Se o tumor permanecer inoperável, conta como linha para ABC; Terapia endócrina adjuvante não conta como linha para ABC; Troca de medicamento dentro da mesma linha por toxicidade, sem progressão, não conta como nova linha; Alterações clinicamente significativas do metabolismo da glicose: Diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 em uso de insulina ou HbA1c <math>\geq 8,0\%</math> (63,9 mmol/mol)).</li> <li>(4) Outras quimioterapias, imunoterapia, imunossupressores (exceto corticosteroides) ou agentes antineoplásicos dentro de 3 semanas antes do início do tratamento (pode ser necessário período maior</li> </ol>	<p>detectada em nenhum dos três genes ou com resultado de teste desconhecido foram incluídos na população com via AKT não alterada.</p> <p><i>Exclusão:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) Exposição prévia a fulvestranto ou outro degradador seletivo do receptor de estrogênio (SERD), inibidores de AKT, PI3K ou mTOR, Nitrosureia ou mitomicina C dentro de 6 semanas antes do início do tratamento.</li> <li>(2) Mais de uma linha de quimioterapia para doença localmente avançada inoperável ou metastática (exceto quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante).</li> <li>(3) Mais de 2 linhas de terapia endócrina para doença localmente avançada inoperável ou metastática (Terapia endócrina neoadjuvante com intenção de redução tumoral que resulte em cirurgia não conta como linha para doença avançada (ABC); Se o tumor permanecer inoperável, conta como linha para ABC; Terapia endócrina adjuvante não conta como linha para ABC; Troca de medicamento dentro da mesma linha por toxicidade, sem progressão, não conta como nova linha; Alterações clinicamente significativas do metabolismo da glicose: Diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 em uso de insulina ou HbA1c <math>\geq 8,0\%</math> (63,9 mmol/mol)).</li> <li>(4) Outras quimioterapias, imunoterapia, imunossupressores (exceto corticosteroides) ou agentes antineoplásicos dentro de 3 semanas antes do início do tratamento (pode ser necessário período maior para fármacos de meia-vida longa, como biológicos, conforme definido pelo patrocinador).</li> </ol>
--	--	--

	<p>para fármacos de meia-vida longa, como biológicos, conforme definido pelo patrocinador).</p> <p>(5) Inibidores ou indutores potentes de CYP3A4 nas 2 semanas anteriores à primeira dose (3 semanas para erva-de-São-João), ou substratos sensíveis de CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6 com janela terapêutica estreita na semana anterior ao início do tratamento.</p> <p>(6) Medicamentos concomitantes que possam interferir na segurança ou eficácia do fulvestranto, conforme bula e diretrizes clínicas locais.</p> <p>(7) Carga tumoral que torne o paciente inelegível para terapia endócrina, a critério do investigador (por exemplo, doença visceral sintomática potencialmente ameaçadora à vida no curto prazo).</p> <p>(8) Neoplasias malignas diferentes de câncer de mama nos 5 anos anteriores ao início do tratamento do estudo (exceto carcinoma in situ de colo do útero adequadamente tratado, câncer de pele não melanoma ou câncer endometriode uterino estágio I).</p> <p>(9) Radioterapia com campo amplo dentro de 4 semanas antes do início do tratamento do estudo e/ou radioterapia com campo limitado para palição dentro de 2 semanas antes do início do tratamento.</p> <p>(10) Cirurgia de grande porte (exceto colocação de acesso vascular) dentro de 4 semanas antes do início do tratamento.</p> <p>(11) Com exceção de alopecia, quaisquer toxicidades não resolvidas de terapia prévia superiores ao grau 1 segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> no momento do início do tratamento do estudo.</p>	<p>(5) Inibidores ou indutores potentes de CYP3A4 nas 2 semanas anteriores à primeira dose (3 semanas para erva-de-São-João), ou substratos sensíveis de CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6 com janela terapêutica estreita na semana anterior ao início do tratamento.</p> <p>(6) Medicamentos concomitantes que possam interferir na segurança ou eficácia do fulvestranto, conforme bula e diretrizes clínicas locais.</p> <p>(7) Carga tumoral que torne o paciente inelegível para terapia endócrina, a critério do investigador (por exemplo, doença visceral sintomática potencialmente ameaçadora à vida no curto prazo).</p> <p>(8) Neoplasias malignas diferentes de câncer de mama nos 5 anos anteriores ao início do tratamento do estudo (exceto carcinoma in situ de colo do útero adequadamente tratado, câncer de pele não melanoma ou câncer endometriode uterino estágio I).</p> <p>(9) Radioterapia com campo amplo dentro de 4 semanas antes do início do tratamento do estudo e/ou radioterapia com campo limitado para palição dentro de 2 semanas antes do início do tratamento.</p> <p>(10) Cirurgia de grande porte (exceto colocação de acesso vascular) dentro de 4 semanas antes do início do tratamento.</p> <p>(11) Com exceção de alopecia, quaisquer toxicidades não resolvidas de terapia prévia superiores ao grau 1 segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> no momento do início do tratamento do estudo.</p> <p>(12) Compressão medular ou metástases cerebrais, exceto se assintomáticas, tratadas, estáveis e sem necessidade de corticosteroides nas 4 semanas anteriores ao início do tratamento.</p> <p>(13) Metástases leptomenígeas.</p>
--	--	---

	<p>(12) Compressão medular ou metástases cerebrais, exceto se assintomáticas, tratadas, estáveis e sem necessidade de corticosteroides nas 4 semanas anteriores ao início do tratamento.</p> <p>(13) Metástases leptomenígeas.</p> <p>(14) Histórico médico prévio de doença pulmonar intersticial, doença pulmonar intersticial induzida por fármaco, pneumonite actínica que tenha exigido tratamento com corticosteroide, ou qualquer evidência de doença pulmonar intersticial clinicamente ativa.</p> <p>(15) Intervalo QT corrigido (QTc) médio em repouso &gt;470 ms, obtido a partir de 3 ECGs consecutivos.</p> <p>(16) Anormalidades clinicamente relevantes de ritmo, condução ou morfologia no ECG de repouso (por exemplo, bloqueio completo de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de terceiro grau).</p> <p>(17) Fatores que aumentem o risco de prolongamento do QTc ou de eventos arrítmicos, como insuficiência cardíaca, hipocalemia, risco de torsades de pointes, síndrome congênita do QT longo, história familiar de QT longo ou morte súbita inexplicada antes dos 40 anos, ou uso concomitante de medicamentos que prolonguem o intervalo QT.</p> <p>(18) Procedimentos ou condições nos 6 meses anteriores: cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia, implante de stent vascular, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva classe <math>\geq 2</math> da NYHA.</p> <p>(19) Hipotensão não controlada (pressão sistólica &lt;90 mmHg e/ou diastólica &lt;50 mmHg).</p> <p>(20) Fração de ejeção cardíaca fora do intervalo de normalidade institucional ou &lt;50% (o que for maior), avaliada por</p>	<p>(14) Histórico médico prévio de doença pulmonar intersticial, doença pulmonar intersticial induzida por fármaco, pneumonite actínica que tenha exigido tratamento com corticosteroide, ou qualquer evidência de doença pulmonar intersticial clinicamente ativa.</p> <p>(15) Intervalo QT corrigido (QTc) médio em repouso &gt;470 ms, obtido a partir de 3 ECGs consecutivos.</p> <p>(16) Anormalidades clinicamente relevantes de ritmo, condução ou morfologia no ECG de repouso (por exemplo, bloqueio completo de ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular de terceiro grau).</p> <p>(17) Fatores que aumentem o risco de prolongamento do QTc ou de eventos arrítmicos, como insuficiência cardíaca, hipocalemia, risco de torsades de pointes, síndrome congênita do QT longo, história familiar de QT longo ou morte súbita inexplicada antes dos 40 anos, ou uso concomitante de medicamentos que prolonguem o intervalo QT.</p> <p>(18) Procedimentos ou condições nos 6 meses anteriores: cirurgia de revascularização miocárdica, angioplastia, implante de stent vascular, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva classe <math>\geq 2</math> da NYHA.</p> <p>(19) Hipotensão não controlada (pressão sistólica &lt;90 mmHg e/ou diastólica &lt;50 mmHg).</p> <p>(20) Fração de ejeção cardíaca fora do intervalo de normalidade institucional ou &lt;50% (o que for maior), avaliada por ecocardiograma ou cintilografia MUGA (quando ecocardiograma não for possível ou inconclusivo).</p> <p>(21) Reserva medular ou função orgânica inadequada demonstrada por: Neutrófilos absolutos &lt;1,5 <math>\times 10^9</math>/L; Plaquetas &lt;100 <math>\times 10^9</math>/L; Hemoglobina &lt;9 g/dL (&lt;5,59 mmol/L) (Nota: transfusão sanguínea</p>
--	--	--



	<p>ecocardiograma ou cintilografia MUGA (quando ecocardiograma não for possível ou inconclusivo).</p> <p>(21) Reserva medular ou função orgânica inadequada demonstrada por: Neutrófilos absolutos <math>&lt;1,5 \times 10^9/L</math>; Plaquetas <math>&lt;100 \times 10^9/L</math>; Hemoglobina <math>&lt;9 \text{ g/dL}</math> (<math>&lt;5,59 \text{ mmol/L}</math>) (Nota: transfusão sanguínea deve ter ocorrido <math>&gt;14</math> dias antes da confirmação de hemoglobina <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>; ALT e AST <math>&gt;2,5 \times \text{LSN}</math> na ausência de metástases hepáticas ou <math>&gt;5 \times \text{LSN}</math> na presença de metástases hepáticas; Bilirrubina total <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math> (pacientes com síndrome de Gilbert confirmada podem ser incluídos); Creatinina <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math> associada a clearance de creatinina <math>&lt;50 \text{ mL/min}</math> (medido ou calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault; confirmação do clearance exigida apenas se creatinina <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math>).</p> <p>(22) Evidência, a critério do investigador, de doença sistêmica grave ou não controlada (incluindo hipertensão não controlada), ou infecção ativa, incluindo hepatite B, hepatite C ou HIV. Não é obrigatório rastreamento para condições crônicas.</p> <p>(23) Distúrbios de coagulação conhecidos (por exemplo, diátese hemorrágica) ou uso de anticoagulantes que impeçam injeções intramusculares de fulvestranto ou agonista de LHRH (quando aplicável).</p> <p>(24) Náuseas e vômitos refratários, síndrome de má absorção, doenças gastrointestinais crônicas, incapacidade de deglutir o medicamento formulado, ressecção intestinal significativa prévia ou qualquer condição que impeça absorção adequada de capivasertibe.</p> <p>(25) Transplante alogênico prévio de medula óssea ou órgão sólido.</p> <p>(26) Síndrome de imunodeficiência conhecida.</p>	<p>deve ter ocorrido <math>&gt;14</math> dias antes da confirmação de hemoglobina <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>; ALT e AST <math>&gt;2,5 \times \text{LSN}</math> na ausência de metástases hepáticas ou <math>&gt;5 \times \text{LSN}</math> na presença de metástases hepáticas; Bilirrubina total <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math> (pacientes com síndrome de Gilbert confirmada podem ser incluídos); Creatinina <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math> associada a clearance de creatinina <math>&lt;50 \text{ mL/min}</math> (medido ou calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault; confirmação do clearance exigida apenas se creatinina <math>&gt;1,5 \times \text{LSN}</math>).</p> <p>(22) Evidência, a critério do investigador, de doença sistêmica grave ou não controlada (incluindo hipertensão não controlada), ou infecção ativa, incluindo hepatite B, hepatite C ou HIV. Não é obrigatório rastreamento para condições crônicas.</p> <p>(23) Distúrbios de coagulação conhecidos (por exemplo, diátese hemorrágica) ou uso de anticoagulantes que impeçam injeções intramusculares de fulvestranto ou agonista de LHRH (quando aplicável).</p> <p>(24) Náuseas e vômitos refratários, síndrome de má absorção, doenças gastrointestinais crônicas, incapacidade de deglutir o medicamento formulado, ressecção intestinal significativa prévia ou qualquer condição que impeça absorção adequada de capivasertibe.</p> <p>(25) Transplante alogênico prévio de medula óssea ou órgão sólido.</p> <p>(26) Síndrome de imunodeficiência conhecida.</p> <p>(27) Histórico de hipersensibilidade aos excipientes ou princípios ativos de capivasertibe, fulvestranto e agonistas de LHRH (quando aplicável), ou a fármacos com estrutura química ou classe semelhante.</p>
--	--	---

	<p>(27) Histórico de hipersensibilidade aos excipientes ou princípios ativos de capivasertibe, fulvestranto e agonistas de LHRH (quando aplicável), ou a fármacos com estrutura química ou classe semelhante.</p> <p>(28) Evidência de demência, alteração do estado mental ou condição psiquiátrica que impeça compreensão ou fornecimento de consentimento informado.</p> <p>(29) Qualquer outra doença, disfunção metabólica, achado de exame físico ou laboratorial que, na opinião do investigador, contraindique o uso do medicamento em investigação, comprometa a interpretação dos resultados, aumente o risco de complicações ou interfira na obtenção do consentimento.</p>	<p>(28) Evidência de demência, alteração do estado mental ou condição psiquiátrica que impeça compreensão ou fornecimento de consentimento informado.</p> <p>(29) Qualquer outra doença, disfunção metabólica, achado de exame físico ou laboratorial que, na opinião do investigador, contraindique o uso do medicamento em investigação, comprometa a interpretação dos resultados, aumente o risco de complicações ou interfira na obtenção do consentimento.</p>
<b>Financiamento</b>	AstraZeneca e National Cancer Institute	AstraZeneca e National Cancer Institute

**Legenda:** AKT: proteína quinase B, do inglês *protein kinase B*; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-BR23: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire breast module*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life 5-Domain 5-Level Scale*; iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6; LHRH, Hormônio Liberador de Hormônio Luteinizante; mTOR: alvo mecanístico da rapamicina, do inglês *mechanistic target of rapamycin*; PI3K: Fosfoinositideo 3-quinase do inglês *phosphoinositide 3-kinase*; PGIC: *Patient Global Impression Change*; PGIS: *Patient Global Impression–Severity*; PGI-TT: *Patient Global Impression of Treatment Tolerability*; PRO-CTCAE: *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events*; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versão 1.1.

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE incluiu 10 referências de dois estudos, o CAPItello-291<sup>12</sup> e o FAKTION<sup>9</sup>. As características dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foram apresentadas de forma narrativa e por meio de tabela no documento 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 37 a 39.
- Os PARECERISTAS incluíram um ECR<sup>12</sup>, o CAPItello-291, que avaliou a eficácia e a segurança de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo:
  - O estudo CAPItello-291<sup>12</sup> é um ensaio clínico, fase III, multicêntrico, randomizado, aberto, que tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo em indivíduos com câncer de mama localmente avançado (isto é, primariamente inoperável) ou metastático, receptor hormonal-positivo e HER2-negativo que tiveram progressão da doença após uso de inibidor de aromatase (durante terapia no contexto de doença metastática ou durante o tratamento ou em até 12 meses após o término do tratamento em contexto neoadjuvante ou adjuvante) com ou sem iCDK4/6.
  - Foram randomizados 708 pacientes, dos quais 289 (40,8%) com alteração na via AKT. Destes 289 pacientes, 206 (71%) haviam recebido um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento. Portanto, um total de 29% (206/708) da população do estudo se enquadra no PICO do RAC.
  - Observou-se uma inconsistência na descrição da população com alteração na via AKT e tratamento prévio com iCDK4/6, especificamente no desfecho de sobrevida livre de progressão. Enquanto a Tabela 1 do artigo de Turner, 2023<sup>12g</sup> reporta 206 pacientes, a Figura S3 do material suplementar do mesmo artigo indica 208 pacientes para essa mesma população.
  - Foram publicados separadamente resultados do subgrupo de pacientes chineses<sup>12t</sup>, correspondente a 24 pacientes da população geral do CAPItello-291<sup>12</sup> e 110 novos pacientes recrutados na coorte estendida. Dos 134 pacientes, 46 (34%) tinham alteração na via AKT, dos quais 18 (39%) haviam recebido um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento. Portanto, um total de 13,4% (18/134) da população do estudo se enquadra no PICO do RAC.

### 7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados dos ECRs incluídos (CAPItello-291<sup>12</sup> e FAKTION<sup>9</sup>) nas páginas 41 a 45 do documento 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática. O PROPONENTE destaca que são apresentados os resultados de eficácia para o subgrupo com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN e de segurança para a população total.

Os PARECERISTAS extraíram os resultados do ECR CAPItello-291<sup>12</sup> para os desfechos de eficácia e segurança e os resultados estão apresentados nos **Quadros 15 e 16** por desfecho. Uma vez que os resultados da população chinesa incluem novos pacientes recrutados e randomizados na coorte estendida, os PARECERISTAS optaram por apresentar também os resultados desta subpopulação. Uma das referências<sup>12v</sup> identificadas pelos PARECERISTAS na busca manual já havia sido incluída e utilizada pelo PROPONENTE em sua análise de custo-efetividade. Por descrever os resultados em uma população mais restrita que o grupo de interesse (apenas pacientes que receberam o tratamento como segunda linha), os PARECERISTAS optaram por não descrever o resultado.

Não foi possível realizar a metanálise para os desfechos ‘sobrevida global’, ‘taxa de resposta completa’, ‘eventos adversos graves’ e ‘quaisquer eventos adversos’ pois o estudo Hu, 2025<sup>12t</sup> descreve os resultados da população geral (n=134) sem que os resultados sejam segmentados para novos pacientes recrutados e randomizados na coorte estendida. Como há sobreposição de pacientes com os resultados de Turner, 2023<sup>12g</sup>, não é adequado realizar metanálise.

**Quadro 15.** Resultados do estudo incluído na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

ESTUDO (Autor, ano)	SOBREVIDA GLOBAL	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	QUALIDADE DE VIDA	TAXA DE RESPOSTA COMPLETA
<b>CAPItello-291</b> <b>(Turner, 2023<sup>12g</sup></b> <b>e Oliveira, 2024<sup>12h</sup>)</b>	<p><i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (72% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n=289</i></p> <p>HR 0,69 (IC 95% 0,45 a 1,05)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 55% a aumento de 5% no risco de morte com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto.</p>	<p><i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN e tratados previamente com iCDK 4/6</i> <i>n=208</i></p> <p>HR 0,49 (IC 95% 0,36 a 0,66) *</p> <p>IC 95% compatível com redução de 64% a 44% no risco de progressão da doença com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>O HR foi ajustado pelo tempo de tratamento.</p> <p>Na população com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN, <u>em que 72% receberam tratamento prévio com CDK4/6</u> a sobrevida livre de progressão mediana foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo</p>	<p><i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (72% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n= 253</i></p> <p><b>EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (0 a 100, quanto maior, melhor a qualidade de vida)</b></p> <p>DM 3,12 (IC 95% -0,97 a 7,21)</p> <p>IC compatível com uma diferença de médias no escore entre os grupos de até 0,97 a menos a 7,21 a mais com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>A pontuação média do EORTC QLQ-C30 GHS/QOL variou de -0,60 no grupo capivasertibe+fulvestranto e -3,73 pontos no grupo placebo+fulvestranto em relação ao baseline. Ambos os grupos apresentaram redução do escore de</p>	<p><i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (72% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n=289</i></p> <p>RR 2,60 (IC 95% 0,11 a 63,20)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 89% a aumento de 6.220% na proporção de pacientes com resposta completa com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>Uma resposta completa foi observada em um paciente (0,6%; 1/155) no grupo capivasertibe+fulvestranto e nenhum no grupo fulvestranto+placebo (0/134).</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup> - material suplementar)</b></p>

	<b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b>	fulvestranto+placebo (HR 0,50; IC 95% 0,38 a 0,65) *.  A mediana de acompanhamento na população geral foi de 13,0 (0 a 25,0) meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 12,7 (0 a 22,3) meses no grupo placebo+fulvestranto (data de corte: 15 de agosto de 2022).  <b>(Turner, 2023<sup>12g</sup> e material suplementar)</b>	qualidade de vida em relação ao início do estudo, apesar de não serem consideradas reduções clinicamente significativas na escala utilizada.  O tempo médio para deterioração da qualidade de vida foi de 18,5 meses (IC95% 12,9 a NE) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 13,8 meses (IC95% 7,4 a NE) no grupo placebo+fulvestranto (HR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98)  <b>(Oliveira, 2024<sup>12h</sup>, p.1239)</b>	
<b>CAPitello-291 - Coorte chinesa (Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b>	<i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (41% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n=46</i>  Um HR não pode ser estimado por número insuficiente de eventos na data da análise  <i>População geral (34% com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN e 38% expostos previamente a iCDK4/6)</i> <i>n=134</i>	<i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN tratados previamente com iCDK4/6</i> <i>n=19</i>  Um HR não pode ser estimado por número insuficiente de eventos na data da análise.  <i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (41% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n=46</i>	<i>População geral (34% com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN e 38% expostos previamente a iCDK4/6)</i> <i>n=134</i>  <b>EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (0 a 100, quanto maior, melhor a qualidade de vida)</b>  O tempo médio para deterioração da qualidade de vida (definida como redução igual ou maior que 10 pontos na escala) foi de 11,0 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 7,4	<i>População com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (41% tratados previamente com iCDK4/6)</i> <i>n=46</i>  RR não estimável  Não foi observada resposta completa.

	<p>HR 0,48 (IC 95% 0,21 a 1,05)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 79% a aumento de 5% no risco de morte com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>A sobrevida global mediana não foi alcançada.</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p>	<p>HR 0,41 (IC 95% 0,19 a 0,85)*</p> <p>IC 95% compatível com redução de 81% a 15% no risco de progressão da doença com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>A sobrevida livre de progressão mediana foi 5,7 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 1,9 meses no grupo fulvestranto+placebo.</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p>	<p>meses no grupo placebo+fulvestranto (HR 1,01; IC95% 0,59 a 1,75).</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p>	<p><i>População geral (34% com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN e 38% expostos previamente a iCDK4/6)</i></p> <p><i>n=134</i></p> <p>RR 2,67 (IC 95% 0,11 a 64,31)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 89% a aumento de 6.331% na proporção de pacientes com resposta completa com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado a fulvestranto+placebo.</p> <p>Uma resposta completa foi observada em um paciente (1,4%; 1/71) no grupo capivasertibe+fulvestranto e em nenhum paciente no grupo fulvestranto+placebo (0/63).</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup> - material suplementar)</b></p>
--	---	--	---	---

**Legenda:** AKT: proteína quinase B, do inglês *protein kinase B*; DM: Diferença de médias; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6; n: número de participantes; mTOR: alvo mecanístico da rapamicina, do inglês *mechanistic target of rapamycin*; NE: não estimável; PI3K: Fosfoinositídeo 3-quinase do inglês *phosphoinositide 3-kinase*; RR: risco relativo.

\*Resultados estatisticamente significativos.

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança

Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
<b>CAPitello-291</b> <b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b>	<p><b>Quaisquer eventos adversos</b></p> <p><i>População geral n= 708 (40,8% com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN e 71% tratados previamente com um iCDK4/6)</i></p> <p><i>n=705</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos com o tratamento foi de 96,6% (343/355) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 82,3% (288/350) no grupo fulvestranto+placebo</p> <p>RR 1,17 (IC 95% 1,11 a 1,23) *</p> <p>IC 95% compatível com aumento na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado ao fulvestranto+placebo que varia de 11% a 23%.</p> <p>Os eventos adversos mais comuns no grupo capivasertibe+fulvestranto foram diarreia (257 [72,4%]), erupção cutânea (135 [38%]), e náusea (123 [34,6%]); e no grupo fulvestranto+placebo foram diarreia (70 [20%]), náusea (54 [15,4%]) e fadiga (45 [12,9%]).</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p>	<p><b>Eventos adversos graves</b></p> <p><i>População geral n= 708 (40,8% com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN e 71% tratados previamente com um iCDK4/6)</i></p> <p><i>n=705</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves com o tratamento foi de 41,7% (148/355) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 15,4% (54/350) no grupo fulvestranto+placebo</p> <p>RR 2,70 (IC 95% 2,05 a 3,55) *</p> <p>IC 95% compatível com aumento na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado ao fulvestranto+placebo que varia de 105% a 255%.</p> <p>Os eventos adversos graves mais comuns no grupo capivasertibe+fulvestranto foram diarreia (33 [9,3%]), erupção cutânea (43 [12,1%]), e hiperglicemia (7 [2%]); e no grupo fulvestranto+placebo foram anemia (70 [20%]), e náusea/fadiga/vômito/dor de cabeça/redução do apetite/astenia (2 [0,6%] cada).</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p>



Estudo (Autor, ano)	Quaisquer eventos adversos	Eventos adversos graves
<b>CAPitello-291 - Coorte chinesa (Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b>	<p><b>Quaisquer eventos adversos</b></p> <p><i>População geral (34% com alteração na via PI3K/AKT/mTOR e 46% tratados previamente com um iCDK4/6)</i></p> <p><i>n=133</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram quaisquer eventos adversos com o tratamento foi de 94,4% (67/71) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 90,3% (56/62) no grupo fulvestranto+placebo</p> <p>RR 1,04 (IC 95% 0,94 a 1,15)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 6,0% a aumento de 15% na proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado ao fulvestranto+placebo.</p> <p>Os eventos adversos mais comuns no grupo capivasertibe+fulvestranto foram diarreia (43 [60,6%]), hiperglicemia (41 [57,7%]), e erupção cutânea (36 [50,7%]); e no grupo fulvestranto+placebo foram aumento alanina aminotransferase (21 [33,9%]), aumento de aspartato aminotransferase (18 [29,0%]) e infecção do trato urinário (12 [19,4%]).</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p>	<p><b>Eventos adversos graves</b></p> <p><i>População geral (34% com alteração na via PI3K/AKT/mTOR e 46% tratados previamente com um iCDK4/6)</i></p> <p><i>n=133</i></p> <p>A porcentagem de pacientes que apresentaram eventos adversos graves (CTCAE <math>\geq 3</math>) com o tratamento foi de 49,3% (35/71) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 12,9% (8/62) no grupo fulvestranto+placebo</p> <p>RR 3,82 (IC 95% 1,92 a 7,60)*</p> <p>IC 95% compatível com aumento na proporção de pacientes com eventos adversos graves com o uso de capivasertibe+fulvestranto comparado ao fulvestranto+placebo que varia de 92% a 660%.</p> <p>Os eventos adversos graves mais comuns no grupo capivasertibe+fulvestranto foram erupção cutânea (11 [15,5%]), diarreia (5 [7%]), e hipocalemia (4 [5,6%]); e no grupo fulvestranto+placebo foram hipocalemia (3 [4,8%]), e aumento de aspartato aminotransferase/anemia/perda de peso (1 [1,6%] cada).</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p>

**Legenda:** AKT: proteína quinase B, do inglês *protein kinase B*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6; n: número de participantes; PI3K: Fosfoinositídeo 3-quinase do inglês *phosphoinositide 3-kinase*; RR: risco relativo.

\*Resultados estatisticamente significativos.

### Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou dados para a população com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, independentemente do tratamento prévio com iCDK4/6, bem como, quando disponíveis nas referências, para a subpopulação com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN previamente tratada com iCDK4/6, que corresponde à população de interesse da presente análise.
- O PROPONENTE incluiu os estudos CAPItello-291<sup>12</sup> e o FAKTION<sup>9</sup>, apresentando os seus resultados de forma narrativa, com tabelas e figuras.
- O PROPONENTE realizou metanálises para os desfechos ‘sobrevida livre de progressão’, ‘sobrevida global’ e ‘taxa de resposta objetiva’ para os dados da população com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN independente do tratamento prévio com iCDK4/6. Para os desfechos de segurança e qualidade de vida, o PROPONENTE relatou os dados de forma narrativa, assim como relatado nas referências incluídas.
- Considerando que o estudo FAKTION<sup>9a-h</sup>, presente na revisão do PROPONENTE, foi conduzido em uma população sem exposição prévia a iCDK4/6 (indisponíveis à época da realização do estudo), os PARECERISTAS optaram por sua exclusão das análises.
- O PROPONENTE afirma que o estudo CAPItello-291<sup>12</sup> *“avaliou subgrupo específico após o uso de iCDK4/6, (...) apresentando resultados consistentes, com redução de 51% no risco de progressão ou óbito (HR 0,49; IC95% 0,36 a 0,66; Figura 14).<sup>73</sup> Esse benefício foi numericamente superior ao observado entre pacientes sem uso prévio de iCDK4/6 (HR 0,65; IC95% 0,38 a 1,08). Esses resultados indicam que o capivasertibe mantém eficácia independentemente da exposição prévia a iCDK4/6 e reforçam a evidência de que a TE isolada apresenta desempenho limitado após progressão sob regimes contendo iCDK4/6”*. [Documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 59]. É importante destacar que, no subgrupo de pacientes sem exposição prévia a iCDK4/6, a estimativa de efeito para o desfecho de SLP não apresentou diferença estatisticamente significativa e o intervalo de confiança é compatível tanto com ausência de efeito, quanto com benefício ou dano. Além disso, análises de subgrupo, principalmente as com pequeno tamanho amostral, possuem poder estatístico limitado e a comparação direta de estimativas pontuais de HR é metodologicamente frágil. Dessa forma, a afirmação de

manutenção de eficácia independentemente da exposição prévia deve ser interpretada com cautela.

- Os PARECERISTAS descreveram os resultados em tabelas, e, quando possível e apropriado, as medidas de associação foram calculadas para os desfechos apresentados.
- Os PARECERISTAS apresentam separadamente os resultados da população global do estudo CAPItello-291<sup>12</sup> e os resultados do subgrupo de pacientes chineses, correspondente a 24 pacientes já incluídos na população global e 110 novos pacientes recrutados na coorte estendida. Dos 134 pacientes, 46 (34%) tinham alteração na via AKT, dos quais 18 (39%) haviam recebido um iCDK4/6 como linha anterior de tratamento.
- Não foi possível realizar metanálise para os desfechos ‘sobrevida global’, ‘taxa de resposta completa’, ‘eventos adversos graves’ e ‘quaisquer eventos adversos’ pois o estudo Hu, 2025<sup>12t</sup> descreve os resultados da população geral (n=134), sem segmentá-los para os novos pacientes recrutados e randomizados na coorte estendida. Como há sobreposição de pacientes com os resultados apresentados por Turner, 2023<sup>12g</sup>, a realização de metanálise mostrou-se inadequada.
- Foram priorizados os dados da população global do estudo CAPItello-291<sup>12</sup>, por se aproximarem da população de interesse da presente análise (pacientes com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e previamente tratados com iCDK4/6). Enquanto para sobrevida livre de progressão o estudo global relata os dados da subpopulação de interesse (avaliada pelo investigador em análise de subgrupo, sem revisão central independente), para os demais desfechos a população global apresenta maior proporção de pacientes com alteração da via e/ou previamente tratados com iCDK4/6 em comparação à subpopulação chinesa.
- Os PARECERISTAS identificaram que 29% (206/708) da população do estudo CAPItello-291<sup>12</sup> se enquadra no PICOS do RAC. Na subpopulação chinesa, esse percentual foi de 13,4% (18/134). No entanto, identificou-se uma inconsistência quanto à população com alteração na via AKT e previamente tratada com iCDK4/6: o tamanho dessa população é relatado como 206 na Tabela 1 do artigo de Turner, 2023<sup>12g</sup> e como 208 na Figura S3 do material suplementar do mesmo artigo para o desfecho sobrevida livre de progressão.
- Pelos resultados do ECR CAPItello-291<sup>12</sup>, com tempo de seguimento mediano de 13 meses (até a avaliação do desfecho primário), observou-se que o tratamento com capivasertibe+fulvestranto, nos pacientes com câncer de mama RH+/HER2-:

- o População **com alteração** em PIK3CA/AKT1/PTEN, que **receberam** previamente terapia endócrina associada a **iCDK4/6 (n=208)**:
  - A estimativa pontual indicou uma redução de 51% no **risco de progressão** da doença no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a 64% (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66; n=208).
  - A mediana da sobrevida livre de progressão não foi relatada para o subgrupo que recebeu previamente terapia endócrina associada a um iCDK4/6. Para a população com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (n=289), em que 72% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 e 28% recebeu outros tratamentos, a mediana da sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto+placebo.
- o População **com alteração** em PIK3CA/AKT1/PTEN, em que **72% receberam** tratamento prévio com iCDK4/6 (n=289):
  - A estimativa pontual indicou uma redução de 31% no **risco de morte** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 5% a redução de 55% (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05; n=289). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto.
  - Quanto ao desfecho de **qualidade de vida**, a estimativa pontual indicou uma diferença de médias de 3,12 pontos no escore total do EORTC QLQ-C30 GHS/QOL no grupo tratado com capivasertibe+fulvestranto em comparação ao grupo tratado com placebo+fulvestranto. O intervalo de confiança é compatível com uma diferença de médias no escore entre os grupos de até 0,97 a menos a 7,21 a mais (DM 3,12; IC 95%: 0,97 a 7,21; n=253). Ambos os grupos apresentaram redução do escore de qualidade de vida em relação ao início do estudo, apesar de não serem consideradas reduções clinicamente significativas na escala utilizada.

- Os dados foram coletados no início do estudo e a cada quatro semanas. Os resultados relatados pelos pacientes foram analisados em todos os pacientes randomizados que apresentavam uma avaliação basal válida e pelo menos uma avaliação pós-basal válida. Uma deterioração da qualidade de vida clinicamente significativa foi definida como redução igual ou maior que 10 pontos na escala para comparação intragrupo. A diferença minimamente significativa para comparação entre os grupos não foi definida nos relatos do Capitello-291<sup>12</sup>, mas a literatura define o valor de 10 pontos para melhora ou piora da qualidade de vida<sup>13</sup>. O tempo médio para deterioração da qualidade de vida foi de 18,5 meses (IC95% 12,9 a NE) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 13,8 meses (IC95% 7,4 a NE) no grupo placebo+fulvestranto (HR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98).
- A estimativa pontual indicou um aumento de 160% na **taxa de resposta completa** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 89% a aumento de 6.220% na proporção de pacientes com resposta completa (RR 2,60; IC 95% 0,11 a 63,2; n=289).
- o **População geral do estudo**, em que 40,8% têm alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e 70% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 (n=708):
  - A estimativa pontual indicou um **aumento** de 170% no risco de eventos adversos graves no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 105% a um aumento de 255% no risco (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55; n=705).
  - A estimativa pontual indicou um **aumento** de 17% no risco de quaisquer eventos adversos no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 11% a 23% (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23; n=705).
- No estudo CAPItello-291<sup>12</sup>, a diarreia e a anemia foram os eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade.

### 7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 17.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Ferramenta</b>	<p>“A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento, sendo que os ensaios clínicos randomizados foram avaliados com a ferramenta de risco de viés Risk of Bias 2 (RoB 2).<sup>71</sup>”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) para ensaios clínicos randomizados
<b>Revisores envolvidos</b>	<p>“As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	Adequado	Dois revisores de forma independente
<b>Resolução divergências</b>	<p>“terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 35]</p>	Adequado	Consenso ou terceiro revisor

**Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

- O PROPONENTE utilizou a ferramenta Cochrane de risco de viés (Risk of Bias, RoB2) para a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés do ensaio clínico randomizado.
- O PROPONENTE apresentou a avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés realizada por dois revisores de forma independente, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.
- Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos com a ferramenta RoB 1. A escolha dos PARECERISTAS pelo uso da versão Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A RoB 2.0, quando aplicada isoladamente, avalia apenas o viés de relato seletivo dentro de um estudo (ou seja, se os pesquisadores relataram apenas os desfechos ou análises que favorecem o resultado esperado). Ela não avalia integralmente o viés de relato seletivo entre os estudos (ou seja, se estudos com resultados negativos ou nulos permaneceram não publicados). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (*Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis*), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta ainda é pouco utilizada na prática e o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode resultar em uma avaliação incompleta.
- A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada pelos PARECERISTAS em duplicata e de forma mascarada, seguindo a recomendação do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention<sup>6</sup> e as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup> e de revisões sistemáticas<sup>2</sup>. Para a resolução dos conflitos, foi adotado o consenso ou um terceiro revisor foi adicionado.

O resultado da avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi relatado na Figura 9 do documento 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática – página 45, reproduzida abaixo e na Figura 3. Na análise do PROPONENTE, há baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios.



**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 9: Risco de viés dos estudos FAKTION e CAPitello-291.**

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
CAPitello-291 - Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Taxa de resposta objetiva	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Deterioração da qualidade de vida	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Tempo até início de quimioterapia subsequente	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - Sobrevida livre de segunda progressão	+	+	+	+	+	+
FAKTION - Sobrevida livre de progressão	+	+	+	+	+	+
FAKTION - Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
FAKTION - Eventos adversos sérios e descontinuação por eventos adversos	+	+	+	+	+	+
FAKTION - Taxa de resposta objetiva	+	+	+	+	+	+

Círculos verdes representam baixo risco de viés. D1: Vieses gerados a partir do processo de randomização; D2: Vieses devido a desvios da intervenção pretendida; D3: Vieses devido à falta de dados de desfecho; D4: Vieses na mensuração do desfecho; D5: Viés de relato seletivo. Overall: risco de viés geral.

Fonte: elaboração própria.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, página 45].

Os PARECERISTAS utilizaram a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (RoB versão 1). Os resultados estão apresentados no Quadro 18 e na Figura 4.

**Quadro 18.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS

Estudo / domínio	CAPitello-291 (NCT04305496)	CAPitello-291 - coorte chinesa (NCT04305496)
Geração da sequência de alocação	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “The randomisation scheme will be produced by a computer software program called AZRand (AZ Global Randomisation system) that incorporates a standard procedure for generating random numbers. A blocked randomisation will be generated, and all centres will use the same list in order to minimise any imbalance in the number of patients assigned to each treatment group.”</p> <p>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</p> <p>“Randomization was stratified according to the presence or absence of liver metastases, previous use of a CDK4/6 inhibitor (yes or no), and geographic</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “The randomization scheme was produced using the AstraZeneca Global Randomisation system, which incorporates a standard procedure for generating random numbers. Blocked randomization was generated, and all centers used the same list to minimize imbalances in the number of patients assigned to each treatment group.”</p> <p>“Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. (...) Randomization was stratified by region (Region 1: United States, Canada, Western Europe, Australia, and Israel; Region 2: Latin America, Eastern Europe and Russia; Region 3: Asia; for patients recruited as part of the</p>

		<p><i>region.”</i> <b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado adequado.</p>	<p><i>global population only), the presence of liver metastases and prior use of CDK4/6 inhibitors. Treatment continued until disease”</i> <b>(Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: a randomização foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Sigilo de alocação		<p><b>BAIXO RISCO</b> Citação:  <i>“Fulvestrant will be allocated to be dispensed to each patient using the interactive web response system (IWRS) system (if centrally sourced) or via the local pharmacy (if locally sourced) at each patient dispensing visit. Routines for this will be described in the interactive voice response system (IVRS)/IWRS user manual that will be provided to each centre.  (...) The actual treatment given to individual patients will be determined by a randomisation scheme that will be loaded into the IWRS database.”</i>  <b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: a manutenção do sigilo de alocação foi realizada por um método considerado adequado.</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b> Citação:  <i>“Fulvestrant will be allocated to be dispensed to each patient using the interactive web response system (IWRS) system (if centrally sourced) or via the local pharmacy (if locally sourced) at each patient dispensing visit. Routines for this will be described in the interactive voice response system (IVRS)/IWRS user manual that will be provided to each centre.  (...) The actual treatment given to individual patients will be determined by a randomisation scheme that will be loaded into the IWRS database.”</i>  <b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: a manutenção do sigilo de alocação foi realizada por um método considerado adequado.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida Global	<p><b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging.</i>  <b>(Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b>  <i>“Subsequent treatments were similar between arms”</i>  <b>(Rugo, 2024<sup>12p</sup>)</b></p> <p>Justificativa: estudo mascarado para participantes e equipe dos centros de pesquisa. Sem indícios de desbalanço em terapias subsequentes, inclusive <i>cross-over</i>.</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging.”</i>  <b>(Hu, 2025<sup>12t</sup> e material suplementar)</b>  Justificativa: estudo mascarado para participantes e equipe dos centros de pesquisa. Sem indícios de desbalanço em terapias subsequentes, inclusive <i>cross-over</i>.</p>

	Sobrevida livre de progressão	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.
	Qualidade de vida	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.
	Taxa de resposta completa	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.
	Eventos adversos graves	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.
	Quaisquer eventos adversos	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.	<b>BAIXO RISCO</b> Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida Global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging. (...) Randomisation codes will not be broken for the planned analyses of data until all decisions on the evaluability of the data from each individual patient have been made and documented."</p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging. (...) Randomisation codes will not be broken for the planned analyses of data until all decisions on the evaluability of the data from each individual patient have been made and documented."</p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram mascarados.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: "CAPItello-291 (ClinicalTrials.gov registration: NCT04305496) is a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized study. (...) Capivasertib and placebo were labeled using a unique kit identification number linked to the randomization scheme. To ensure treatment blinding, the film-coated tablets of</p>

		<p><i>capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging. (...) Randomisation codes will not be broken for the planned analyses of data until all decisions on the evaluability of the data from each individual patient have been made and documented.</i></p> <p><i>(...) The dual primary endpoints, PFS (...) based on the investigator's assessment according to RECIST v1.1 (...). A sensitivity analysis will be conducted using PFS assessed by blinded, independent central review (BICR) and defined using RECIST v1.1 criteria."</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>	<p><i>capivasertib and placebo were identical in appearance and presented in the same packaging. (...) Randomisation codes will not be broken for the planned analyses of data until all decisions on the evaluability of the data from each individual patient have been made and documented.</i></p> <p><i>(...) The dual primary endpoints, PFS (...) based on the investigator's assessment according to RECIST v1.1 (...). A sensitivity analysis will be conducted using PFS assessed by blinded, independent central review (BICR) and defined using RECIST v1.1 criteria."</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>
	<b>Qualidade de vida</b>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"The PRO instruments will be self-administered by patients using a handheld electronic device in accordance with the SoA (...) Patients will complete PRO assessments at home or at the study sites if the assessment timepoint coincides with a scheduled site visit. (...) The patient should not receive help from relatives, friends, or clinic staff to answer the PRO questionnaires."</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"The PRO instruments will be self-administered by patients using a handheld electronic device in accordance with the SoA (...) Patients will complete PRO assessments at home or at the study sites if the assessment timepoint coincides with a scheduled site visit. (...) The patient should not receive help from relatives, friends, or clinic staff to answer the PRO questionnaires."</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>
	<b>Taxa de resposta completa</b>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"ORR is defined as the percentage of patients with at least one investigator-assessed visit response of complete or partial response (as assessed by the investigator, using RECIST v1.1)"</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>"ORR is defined as the percentage of patients with at least one investigator-assessed visit response of complete or partial response (as assessed by the investigator, using RECIST v1.1)"</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>

	Eventos adversos graves	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “AEs will be reported by the patient (or, when appropriate, by a caregiver, surrogate, or the patient's legally authorised representative).</p> <p><i>The investigator and any designees are responsible for detecting, documenting, and recording events that meet the definition of an AE or SAE.”</i></p> <p><i>“Laboratory values that meet the criteria for CTCAE grade 3 or have changed significantly from baseline and are considered to be of clinical concern will be repeated/confirmed within 7 days and followed up as appropriate.</i></p> <p><i>The investigator should make an assessment of the available results with regard to clinically relevant abnormalities. The laboratory results should be signed and dated and retained at centre as source data for laboratory variables.”</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Turner, 2023<sup>12g</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “AEs will be reported by the patient (or, when appropriate, by a caregiver, surrogate, or the patient's legally authorised representative).</p> <p><i>The investigator and any designees are responsible for detecting, documenting, and recording events that meet the definition of an AE or SAE.”</i></p> <p><i>“Laboratory values that meet the criteria for CTCAE grade 3 or have changed significantly from baseline and are considered to be of clinical concern will be repeated/confirmed within 7 days and followed up as appropriate.</i></p> <p><i>The investigator should make an assessment of the available results with regard to clinically relevant abnormalities. The laboratory results should be signed and dated and retained at centre as source data for laboratory variables.”</i></p> <p><b>(Protocolo, disponível como material suplementar de Hu, 2025<sup>12t</sup>)</b></p> <p>Justificativa: os avaliadores do desfecho foram adequadamente mascarados</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>

Dados incompleto dos desfechos	Sobrevida Global	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Capivasertib was discontinued in 292 patients (82.3%), and placebo was discontinued in 307 (87.7%). The main reason for discontinuation of capivasertib or placebo was disease progression, which occurred in 209 patients (58.9%) receiving capivasertib–fulvestrant and in 273 (78.0%) receiving placebo–fulvestrant.”</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p> <p>Justificativa: todos os pacientes foram incluídos na análise e os pacientes foram acompanhados após descontinuação do tratamento.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 3 pacientes (0,8%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>As perdas de seguimento ocorreram majoritariamente por morte. Por retirada de consentimento a perda foi de 5% no grupo capivasertibe+fulvestranto e 7% no grupo fulvestranto+placebo. Por outras razões não especificadas, a perda foi de 0,6% apenas no grupo fulvestranto+placebo.</p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “At the primary analysis (data cutoff 8 May 2023), 18 patients (25.4%) were continuing to receive capivasertib and 10 patients (16.1%) were continuing to receive placebo. The main reason for discontinuation of capivasertib/placebo was radiological disease progression (Supplementary Fig. 1).”.</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p> <p>Justificativa: todos os pacientes foram incluídos na análise e os pacientes foram acompanhados após descontinuação do tratamento.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 1 paciente (1,6%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>As perdas de seguimento ocorreram majoritariamente por morte. Houve perdas significativas e desbalanceadas por retirada de consentimento (14% no grupo capivasertibe+fulvestranto; e 9,5% no grupo fulvestranto+placebo).</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “The overall completion rates for EORTC QLQ-C30 forms were 86% (300 of 349 patients) for the capivasertib–fulvestrant group and 84% (288 of 344) for the placebo–fulvestrant group”</p> <p>“As previously reported,<sup>7</sup> the majority of treated patients in both treatment groups (230 [65%] of 355 in the capivasertib–fulvestrant group and 275 [79%] of 350 in the placebo–fulvestrant group) discontinued study treatment due to radiological progression”</p> <p><b>(Oliveira, 2024<sup>12h</sup>)</b></p> <p>Justificativa: houve perda de dados significativa e desbalanceada entre os grupos, sendo mais acentuada a perda no</p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “Compliance rates in the capivasertib-fulvestrant group were ≥ 90% up to cycle 3, ≥ 80% at cycles 4 and 5, ≥ 75% at cycle 6 and ≥ 60% at cycles 7–10. The analysis was limited by the low compliance rate in the placebo–fulvestrant group, which decreased to &lt; 60% by cycle 4 and was further reduced in subsequent cycles.”</p> <p>Justificativa: houve perda de dados significativa e desbalanceada entre os grupos, sendo mais acentuada a perda no grupo placebo+fulvestranto (com taxas de adesão inferiores já a partir do quarto ciclo e</p>

		grupo placebo+fulvestranto (com taxas de adesão inferiores já a partir do quarto ciclo e quedas ainda maiores nos ciclos subsequentes (5–10))	quedas ainda maiores nos ciclos subsequentes (5–10)).
	<b>Taxa de resposta completa</b>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: “Capivasertib was discontinued in 292 patients (82.3%), and placebo was discontinued in 307 (87.7%). The main reason for discontinuation of capivasertib or placebo was disease progression, which occurred in 209 patients (58.9%) receiving capivasertib–fulvestrant and in 273 (78.0%) receiving placebo–fulvestrant.”</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p> <p>Justificativa: todos os pacientes foram incluídos na análise e os pacientes foram acompanhados após descontinuação do tratamento.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 3 pacientes (0,8%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>As perdas de seguimento ocorreram majoritariamente por morte. Por retirada de consentimento a perda foi de 5% no grupo capivasertibe+fulvestranto; e 7% no grupo fulvestranto+placebo. Por outras razões não especificadas, a perda foi de 0,6% apenas no grupo fulvestranto+placebo.</p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “At the primary analysis (data cutoff 8 May 2023), 18 patients (25.4%) were continuing to receive capivasertib and 10 patients (16.1%) were continuing to receive placebo. The main reason for discontinuation of capivasertib/placebo was radiological disease progression (Supplementary Fig. 1).”.</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p> <p>Justificativa: todos os pacientes foram incluídos na análise e os pacientes foram acompanhados após descontinuação do tratamento.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 1 paciente (1,6%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>As perdas de seguimento ocorreram majoritariamente por morte. Houve perdas significativas e desbalanceadas por retirada de consentimento (14% no grupo capivasertibe+fulvestranto; e 9,5% no grupo fulvestranto+placebo).</p>
	<b>Eventos adversos graves</b>	<p><b>BAIXO</b></p> <p>Idem acima</p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Idem acima</p>
	<b>Quaisquer eventos adversos</b>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “Capivasertib was discontinued in 292 patients (82.3%), and placebo was discontinued in 307 (87.7%). The main reason for discontinuation of capivasertib or placebo was disease progression, which occurred in 209 patients (58.9%) receiving capivasertib–fulvestrant and in 273 (78.0%) receiving placebo–fulvestrant.”</p> <p><b>(Turner, 2023<sup>12g</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p>	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Citação: “At the primary analysis (data cutoff 8 May 2023), 18 patients (25.4%) were continuing to receive capivasertib and 10 patients (16.1%) were continuing to receive placebo. The main reason for discontinuation of capivasertib/placebo was radiological disease progression (Supplementary Fig. 1).”.</p> <p><b>(Hu, 2025<sup>12t</sup> e Figura S1 do material suplementar)</b></p>



		<p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise e acompanhá-los após descontinuação do tratamento, as perdas de seguimento foram significativas e a principal razão foi morte, sendo 24% no grupo capivasertibe+fulvestranto e 30% no grupo fulvestranto+placebo. Como os pacientes mais graves tendem a falecer no início do estudo, é provável que a alta taxa de morte afete a incidência de eventos adversos.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 3 pacientes (0,8%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>Por retirada de consentimento a perda foi de 5% no grupo capivasertibe+fulvestranto; e 7% no grupo fulvestranto+placebo. Por outras razões não especificadas, a perda foi de 0,6% apenas no grupo fulvestranto+placebo.</p>	<p>Justificativa: Apesar de incluir todos os pacientes na análise e acompanhá-los após descontinuação do tratamento, as perdas de seguimento foram significativas e a principal razão foi morte, sendo 14% no grupo capivasertibe+fulvestranto e 25% no grupo fulvestranto+placebo. Como os pacientes mais graves tendem a falecer no início do estudo, é provável que a alta taxa de morte afete a incidência de eventos adversos.</p> <p>Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de 1 paciente (1,6%) após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada.</p> <p>Por retirada de consentimento a perda foi de (14% no grupo capivasertibe+fulvestranto; e 9,5% no grupo fulvestranto+placebo).</p>
<b>Relato seletivo dos desfechos</b>		<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: O protocolo foi registrado prospectivamente (NCT04305496<sup>11</sup>) antes do início do recrutamento.</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: O protocolo foi registrado prospectivamente (NCT04305496<sup>11</sup>) antes do início do recrutamento.</p>
<b>Outros vieses</b>		<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.</p>	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: Não foram identificadas outras fontes de viés.</p>



**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica do estudo incluído na análise do PARECERISTAS

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Taxa de resposta completa	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Quaisquer eventos adversos	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida livre de progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Taxa de resposta completa	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Quaisquer eventos adversos	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida livre de progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Taxa de resposta completa	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Quaisquer eventos adversos	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CAPitello-291	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CAPitello-291 - CN	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

- Segundo o PROPONENTE, os ECR incluídos apresentam baixo risco de viés nos cinco domínios para todos os desfechos avaliados (SLP, SG, TRO, eventos adversos sérios e eventos adversos levando a descontinuação; e deterioração da qualidade de vida, tempo até início de quimioterapia subsequente e sobrevida livre de segunda progressão). Não foi apresentado o resultado da avaliação do risco de viés dos estudos de forma detalhada por domínio, tampouco as justificativas dos julgamentos acompanhadas da transcrição dos trechos dos estudos que fundamentam cada decisão, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de revisão sistemática e pareceres técnico científicos do Ministério da Saúde<sup>1,2</sup>. Embora não seja exigido incluir as tabelas completas no corpo do texto, em razão de sua extensão, é considerada boa prática disponibilizá-las integralmente para consulta<sup>6</sup>.

- Os PARECERISTAS, utilizando a ferramenta da Cochrane (versão 1), classificaram o estudo CAPItello-291<sup>12g</sup> como de alto risco de viés de atrito para os desfechos de qualidade de vida e quaisquer eventos adversos. A coorte estendida do estudo CAPItello-291<sup>12t</sup> foi classificada como de alto risco de viés de atrito para todos os desfechos. Esta classificação decorreu da perda de seguimento significativa e desbalanceada entre os grupos devido à decisão do paciente e, principalmente, à morte. Apenas no grupo fulvestranto+placebo houve exclusão de pacientes após a randomização, a razão da exclusão não foi relatada. As perdas de seguimento foram mais significativas na coorte estendida do estudo CAPItello-291<sup>12t</sup>.

#### **7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências**

O PROPONENTE avaliou a qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). O quadro com o resultado da avaliação da certeza da evidência foi apresentado no documento 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática (Tabela 2, páginas 46-47), o qual está reproduzido abaixo no Quadro 19.

Os PARECERISTAS realizaram avaliação da certeza no conjunto final conforme a metodologia GRADE para os ECR incluídos e os resultados estão apresentados no Quadro 20.

**Quadro 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

**Tabela 2: Avaliação da certeza da evidência do uso de capivasertibe em comparação a placebo na população com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*.**

Avaliação da certeza da evidência							
Pacientes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	Sumário de Resultados
<b>Sobrevida livre de progressão</b>							
<b>365 (2 ECR)</b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,49 (IC95% 0,36 a 0,62)
<b>Sobrevida global</b>							
<b>365 (2 ECR)</b>	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,58 (IC95% 0,39 a 0,86)
<b>Eventos adversos sérios</b>							
<b>848 (2 ECR)<sup>a</sup></b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	Os eventos adversos mais frequentes (porém não necessariamente associados ao medicamento) foram diarreia, erupção cutânea, náusea, vômito, hiperglicemia e fadiga.
<b>Eventos adversos levando a descontinuação</b>							
<b>848 (2 ECR)<sup>a</sup></b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	No estudo FAKTION, 11,8% dos pacientes no grupo capivasertibe descontinuaram. No estudo CAPitello-291 houve descontinuação de 13% dos pacientes no grupo capivasertibe e de 2,3% no placebo.
<b>TRO</b>							
<b>294 (2 ECR)<sup>d</sup></b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	OR 4,18; IC95% 2,18 a 8,02
<b>Tempo até início de quimioterapia subsequente</b>							
<b>289 (1 ECR)</b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,56; IC95% 0,42 a 0,74
<b>Sobrevida livre de segunda progressão</b>							
<b>289 (1 ECR)</b>	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,52; IC95% 0,38 a 0,71

Deterioração da qualidade de vida							
<b>621</b>	não	não grave	não	não grave	não	⊕⊕⊕⊕	HR 0,62; IC95%
<b>(1 ECR)<sup>c</sup></b>	grave		grave		identificado	Alta	0,39 a 0,98

<sup>a</sup> Para os desfechos de segurança, consideramos os dados da população completa dos estudos, não apenas de pacientes com alterações na via *PI3K/AKT/PTEN*. Não há evidência de que a segurança do medicamento seja diferente nessas subpopulações.

<sup>b</sup> As variações nas estimativas pontuais e na significância estatística observadas entre os estudos FAKTION e CAPitello-291 para o desfecho de mortalidade geral podem ser explicadas pelo menor tempo de seguimento no estudo CAPitello-291. Entretanto, tal diferença não afeta negativamente a avaliação de inconsistência da evidência pois há sobreposição dos intervalos de confiança entre os estudos, indicando o uma concordância geral na direção dos efeitos. Além disso, a estatística  $I^2$  é considerada baixa (26%). A abordagem adotada na análise é vista como conservadora, na medida em que um seguimento prolongado no estudo CAPitello-291 poderia revelar um efeito de tamanho maior, reforçando a robustez da estimativa de efeito para a mortalidade.

<sup>c</sup> Os dados de deterioração da qualidade de vida foram apresentados apenas para a população completa, sem estratificação por alteração em *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

<sup>d</sup> Considerou-se os dados de pacientes com doença mensurável na linha de base e avaliados pelo investigador

ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: elaboração própria.

[Tabela transferida do documento submetido pelo PROPONENTE –20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 46-47].

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS, para tratamento de pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um iCDK4/6

**Capivasertibe associado a fulvestranto comparado a fulvestranto associado a placebo para pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um iCDK4/6.**

**Paciente ou população:** pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um iCDK4/6.

**Contexto:** ambulatorial

**Intervenção:** capivasertibe associado a fulvestranto

**Comparação:** fulvestranto associado a placebo

Desfechos	População	Efeitos absolutos potenciais* (95% IC)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
		Risco com fulvestranto+placebo	Risco com capivasertibe+fulvestranto				
<b>Sobrevida global</b> tempo de seguimento mediano: 13 meses	CMa RH+/HER2-/AKT+ +TE ± iCDK4/6	343 por 1.000	<b>252 por 1.000</b> (172 a 357)	<b>HR 0,69</b> (0,45 a 1,05)	289 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode reduzir o risco de morte quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo.
<b>Sobrevida livre de progressão</b> tempo de seguimento mediano: 13 meses	CMa RH+/HER2-/AKT+ +TE + iCDK4/6	904 por 1.000	<b>683 por 1.000</b> (570 a 787)	<b>HR 0,49</b> (0,36 a 0,66)	208 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕⊕⊕⊕ Alta	O tratamento com capivasertibe+fulvestranto reduz o risco de progressão da doença quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo.
<b>Qualidade de vida</b> EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (0 a 100, quanto maior, melhor) tempo de seguimento mediano: 13 meses	CMa RH+/HER2-/AKT+ +TE ± iCDK4/6	A média da qualidade de vida variou de -0,6 pontos	<b>DM 3,12 pontos mais alto</b> (0,97 menos para 7,21 mais alto)	-	253 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕⊕○○ Baixa <sup>b,c,d</sup>	O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode ter pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo. O tempo médio para deterioração da qualidade de vida foi de 18,5 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 13,8 meses no grupo placebo+fulvestranto (HR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98)

<b>Taxa de resposta tumoral completa</b> tempo de seguimento mediano: 13 meses	CMa RH+/HER2-/AKT+ +TE ± iCDK4/6	0 por 1.000	<b>0 por 1.000</b>	<b>RR 2,60</b> (0,11 a 63,2)	289 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕○○○ Muito Baixa <sup>e,b</sup>	É incerto o efeito do capivasertibe+fulvestranto na taxa de resposta completa, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo.
<b>Eventos adversos graves</b> tempo de seguimento mediano: 7 meses	CMa RH+/HER2-/AKT± +TE ± iCDK4/6	154 por 1.000	<b>417 por 1.000</b> (316 a 548)	<b>RR 2,70</b> (2,05 a 3,55)	705 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕⊕○○ Baixa <sup>c,f</sup>	O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode aumentar a proporção de pacientes com eventos adversos graves quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo.
<b>Quaisquer eventos adversos</b> tempo de seguimento mediano: 7 meses	CMa RH+/HER2-/AKT± +TE ± iCDK4/6	903 por 1.000	<b>963 por 1.000</b> (913 a 1000)	<b>RR 1,17</b> (1,11 a 1,23)	705 (1 ECR <sup>12</sup> )	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>f</sup>	O tratamento com capivasertibe+fulvestranto provavelmente aumenta a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos.

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

#### Legenda da população:

AKT +: **confirmada alteração** da via AKT/PI3K/mTOR

AKT ±: **com ou sem mutação** da via AKT/PI3K/mTOR

RH+: receptor hormonal positivo

HER2-: receptor HER2 negativo (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)

+TE ± iCDK4/6: tratados previamente com terapia endócrina **com ou sem iCDK4/6**

+TE + iCDK4/6: tratados previamente com terapia endócrina **associada a iCDK4/6**

**Legenda:** AKT: proteína quinase B, do inglês *protein kinase B*; CMa: câncer de mama avançado; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*; HR: Hazard Ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iCDK4/6: inibidor de ciclina dependente de quinase 4/6; mTOR: alvo mecânico da rapamicina, do inglês *mechanistic target of rapamycin*; n: número de participantes; PI3K: Fosfoinositídeo 3-quinase do inglês *phosphoinositide 3-kinase*; RR: risco relativo.

#### Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observado.

**Muito baixa:** há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

#### Explicações

a. Imprecisão: intervalo de confiança contempla tanto uma redução significativa quanto um aumento do risco de morte (redução em um nível).

b. Evidência indireta: 28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 (redução em um nível).

c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

d. Imprecisão: intervalo de confiança de 95% não cruza o limiar de diferença minimamente significativo da escala de qualidade de vida, definido em 10 pontos para comparações intergrupos (sem redução).

e. Imprecisão: intervalo de confiança contempla tanto uma redução significativa quanto um aumento muito significativo da taxa de resposta completa (redução em três níveis).

f. Evidência indireta: 29% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via AKT/PI3K/mTOR (redução em um nível).

### Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

- O PROPONENTE considerou que todos os desfechos apresentam alta certeza da evidência, avaliada pelo método GRADE.
- Os PARECERISTAS avaliaram a certeza da evidência proveniente do ECR incluído<sup>12</sup>. Os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência alta para sobrevida livre de progressão uma vez que este foi o único desfecho relatado para o subgrupo de pacientes com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a um iCDK4/6 que é a população objeto desta PAR. Todos os demais desfechos foram penalizados por evidência indireta por se referirem à população geral do estudo ou à população cujo tratamento prévio foi terapia endócrina com ou sem um iCDK4/6. Os PARECERISTAS consideraram a certeza da evidência baixa para sobrevida global (devido à imprecisão e à evidência indireta visto que 28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6) e qualidade de vida (devido a limitações metodológicas e imprecisão); e muito baixa para o desfecho ‘taxa de resposta completa’ (devido à grave imprecisão da estimativa e evidência indireta).
- Para os desfechos de segurança, a certeza da evidência foi considerada moderada para eventos adversos quaisquer (devido à evidência indireta) e baixa para eventos adversos graves (devido às limitações metodológicas e à evidência indireta, visto que 29% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via AKT/PI3K/mTOR. As diferenças na avaliação da certeza da evidência do PROPONENTE e dos PARECERISTAS se deve, principalmente, às diferenças na avaliação da evidência indireta e da qualidade metodológica do ECR<sup>12</sup> incluído que foi considerado como tendo um baixo risco de viés pelo PROPONENTE e tendo alto risco de viés na análise dos PARECERISTAS no domínio ‘dados incompletos dos desfechos’ para os desfechos ‘qualidade de vida’ e ‘quaisquer eventos adversos’.
- Além disso, os PARECERISTAS optaram por excluir o estudo FAKTION<sup>9</sup> e, portanto, não foram realizadas metanálises, o que altera as estimativas avaliadas e as conclusões sobre a precisão das mesmas. A inclusão dos dados do FAKTION<sup>9</sup> e a avaliação quanto às implicações das diferenças populacionais no domínio de ‘evidência indireta’ do GRADE não foram descritos na avaliação do PROPONENTE.

## 7.6 Discussão e conclusões

**Quadro 21.** Componentes da discussão e das conclusões

Sumário da evidência
Análise da proposta (PROPONENTE)
<p>“A avaliação da eficácia e segurança do capivasertibe em combinação com fulvestranto foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura, seguindo metodologia aderente às boas práticas internacionais.</p> <p>As evidências disponíveis provêm dos ensaios clínicos randomizados FAKTION (fase II) e CAPItello-291 (fase III), que avaliaram conjuntamente mais de 800 pacientes, incluindo subgrupos com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN. Em ambas as investigações, o capivasertibe associado a fulvestranto demonstrou benefício clínico consistente no subgrupo com as alterações mencionadas. Para sobrevida livre de progressão, a metanálise realizada mostrou que o capivasertibe reduziu o risco de progressão ou morte em 51% (hazard ratio [HR] 0,49; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,38 a 0,62; alta certeza da evidência); o estudo CAPItello-291 avaliou ainda um subgrupo específico em segunda linha de TE após o uso de iCDK4/6, com esse apresentando resultados consistentes de redução de 50% no risco de progressão ou óbito (HR 0,50; IC95% 0,35 a 0,71) e mediana de sobrevida livre de progressão de 7 meses com capivasertibe versus apenas 2,6 meses no grupo controle, evidenciando o limitado prognóstico dessa população e o importante impacto do uso da terapia-alvo. Para sobrevida global, a metanálise também demonstrou redução de 42% no risco de óbito (HR 0,58; IC95% 0,39 a 0,86; alta certeza da evidência), e superioridade na taxa de resposta objetiva no grupo capivasertibe, que aumentou em mais de três vezes a chance de resposta tumoral (razão de chances [odds ratio, OR] 4,18; IC95% 2,18 a 8,02; alta certeza da evidência). Resultados complementares reforçam esse benefício, incluindo melhora na sobrevida livre de segunda progressão ou morte e atraso significativo no início de quimioterapia subsequente.</p> <p>Em relação à segurança, o capivasertibe apresentou perfil de toxicidade manejável e compatível com sua farmacodinâmica. Embora eventos como diarreia, erupção cutânea e hiperglicemia tenham sido mais frequentes, as taxas de descontinuação por evento adverso permaneceram relativamente baixas (11,8% no FAKTION e 13% no CAPItello-291). Além disso, no estudo CAPItello-291, o capivasertibe também demonstrou manutenção da qualidade de vida e prolongamento do tempo até sua deterioração (HR 0,70; IC95% 0,53 a 0,92). Esses achados corroboram que o impacto clínico da terapia não se limita ao controle tumoral, repercutindo também em desfechos centrados na experiência e no bem-estar das pacientes.”</p>



[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 5-6]

### **Análise da proposta (PARECERISTAS)**

A indicação de capivasertibe+fulvestranto em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+, HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a inibidores de CDK4/6 apresenta algumas particularidades que merecem destaque.

O estudo FAKTION<sup>9a-h</sup> foi conduzido em uma população que não fez uso prévio iCDK4/6 pela sua indisponibilidade à época de sua realização. Os PARECERISTAS optaram por excluir o estudo da análise devido às diferenças no tratamento prévio da população, a fim de evitar o uso de evidência indireta, o que poderia reduzir a certeza nas estimativas obtidas.

Em relação ao estudo CAPItello-291<sup>12</sup>, foram publicados resultados tanto da população global quanto de um subgrupo de pacientes chineses, composto por 24 pacientes da população global e 110 adicionais recrutados em uma coorte estendida. Foram priorizados os dados da população global do estudo, por se aproximarem da população de interesse da presente análise (pacientes com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e previamente tratados com iCDK4/6). Enquanto os resultados de sobrevida livre de progressão são apresentados especificamente para a população de interesse deste RAC os demais desfechos são reportados para a população global total, a qual apresenta maior proporção de pacientes com alteração da via e/ou previamente tratados com iCDK4/6 em comparação à subpopulação chinesa.

Pelos resultados do ECR CAPItello-291<sup>12</sup>, com tempo de seguimento mediano de até 13 meses, observou-se que o tratamento com capivasertibe+fulvestranto, nos pacientes com câncer de mama RH+/HER2-:

- o População com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, que receberam previamente terapia endócrina associada a um iCDK4/6 (n=208):
  - A estimativa pontual indicou uma redução de 51% no **risco de progressão** da doença no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 44% a 64% (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66; n=218). A certeza da evidência foi classificada como alta.
  - A mediana da sobrevida livre de progressão não foi relatada para o subgrupo que recebeu previamente terapia endócrina associada a um iCDK4/6. Para a população

com alteração da via PIK3CA/AKT1/PTEN (n=289), em que 72% recebeu tratamento prévio com iCDK4/6 e 28% recebeu outros tratamentos, a mediana da sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto+placebo.

- o População com alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, em que 72% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 (n=289):

- A estimativa pontual indicou uma redução de 31% no **risco de morte** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com um aumento de 5% a uma redução de 55% (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05; n=289). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido à imprecisão e à evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).
- Quanto ao desfecho de **qualidade de vida**, a estimativa pontual indicou uma diferença de médias de 3,12 pontos no escore total do EORTC QLQ-C30 GHS/QOL no grupo tratado com capivasertibe+fulvestranto em comparação ao grupo tratado com placebo+fulvestranto. O intervalo de confiança é compatível com uma diferença de médias no escore entre os grupos de até 0,97 a menos a 7,21 a mais (DM 3,12; IC 95%: 0,97 a 7,21; n=253). Ambos os grupos apresentaram redução do escore de qualidade de vida em relação ao início do estudo, apesar de não serem consideradas reduções clinicamente significativas na escala utilizada. A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).
- A estimativa pontual indicou um aumento de 160% na **taxa de resposta** no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com redução de 89% a aumento de 6.220% na proporção de pacientes com resposta completa (RR 2,60; IC 95% 0,11 a 63,2; n=289). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido à grave imprecisão

da estimativa e à evidência indireta (28% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com iCDK4/6).

o População geral do estudo, em que 40,8% têm alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN e 71% receberam tratamento prévio com iCDK4/6 (n=708):

- A estimativa pontual indicou um **aumento** de 170% no risco de eventos adversos graves no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com aumento de 105% a 255% no risco (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55; n=705). A certeza da evidência foi classificada como baixa devido às limitações metodológicas e à evidência indireta (29% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via AKT/PI3K/mTOR).
- A estimativa pontual indicou um **aumento** de 17% no risco de quaisquer eventos adversos no grupo capivasertibe+fulvestranto em comparação a fulvestranto+placebo, com um intervalo de confiança compatível com um aumento de 11% a 23% (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23; n=705). A certeza da evidência foi classificada como moderada devido à evidência indireta (29% da amostra analisada são pacientes sem tratamento prévio com um iCDK4/6 e 59% sem alteração da via AKT/PI3K/mTOR).
- No estudo CAPItello-291<sup>12</sup>, a diarreia e a anemia foram os eventos adversos mais frequentes, independentemente da gravidade.

#### Limitações

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
Não apresentado	-

#### Conclusões

PROPONENTE	Análise da proposta (PARECERISTAS)
“Os estudos FAKTION e CAPItello-291 demonstram de forma consistente e robusta que o capivasertibe reduz significativamente o risco de progressão da doença e de morte. A redução de 51% no risco de progressão e de 42% no risco de óbito observada nas	Há evidências oriundas do ECR CAPItello-291 <sup>12</sup> que compara a associação de capivasertibe+fulvestranto <i>versus</i> fulvestranto+placebo em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que progrediram após terapia endócrina com ou sem associação a

<p>metanálises representa um ganho clínico substancial para essa população de pacientes com a via alterada. Além disso, o medicamento melhora outros desfechos relevantes como taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão 2 e tempo até o início de quimioterapia subsequente, permitindo que as pacientes permaneçam por mais tempo em regimes de base endócrina, usualmente bem tolerados e com comodidade posológica. Importante destacar que esses benefícios de capivasertibe foram ainda acompanhados de manutenção da qualidade de vida ao longo do tratamento, e atraso para deterioração do status global de saúde, aspectos fundamentais para pacientes em estágio avançado da doença, cujo objetivo terapêutico central é prolongar a sobrevida sem comprometer o bem-estar e a funcionalidade.</p> <p>A qualidade metodológica dos estudos clínicos de capivasertibe incluídos na revisão sistemática do presente documento é sólida, com baixo risco de viés em todos os domínios avaliados e alta certeza da evidência segundo critérios GRADE para os desfechos críticos. Essa robustez metodológica confere confiabilidade às estimativas de efeito e reforça a validade externa dos achados. Quanto à segurança, embora eventos adversos como diarreia, erupção cutânea e hiperglicemia sejam mais frequentes com o uso de capivasertibe, as taxas de descontinuação por esses eventos são baixas</p>	<p>iCDK4/6. A certeza da evidência variou de alta a muito baixa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode reduzir o risco de morte comparado a fulvestranto+placebo (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto. A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto reduz o risco de progressão da doença comparado a fulvestranto+placebo (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66). A mediana de sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+ fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto + placebo. A certeza da evidência foi classificada como alta.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode ter pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo (DM 3,12; IC 95% -0,97 a 7,21). A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> </ul>
--	--

<p>e inferiores às observadas com outras terapias alvo, inclusive para a mesma via, utilizadas nesse contexto. A experiência acumulada em diferentes países que já incorporaram o medicamento corrobora esse perfil de segurança, sem identificação de novos sinais de risco ou eventos inesperados em mundo real.</p> <p>As principais diretrizes de oncologia clínica nacionais e internacionais, incluindo SBOC, NCCN, ASCO e ESMO, recomendam de forma consistente o capivasertibe como tratamento para pacientes com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN após progressão à TE combinada a inibidores de CDK4/6. Essa convergência de recomendações reflete não apenas a evidência científica disponível, mas também o reconhecimento sobre a relevância clínica dessa intervenção. Além disso, agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde de países como Reino Unido, Canadá, Austrália e França já incorporaram o medicamento em seus sistemas de saúde, reconhecendo seu valor clínico, sua relação benefício-risco favorável e sua capacidade de atender a uma necessidade não suprida diante de uma doença grave. No Brasil, entretanto, a ausência de opções direcionadas para esse subgrupo molecular na saúde suplementar representa uma lacuna assistencial importante, limitando o acesso a tratamentos personalizados baseados na biologia tumoral. A testagem genética para alterações na via</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• É incerto o efeito do capivasertibe+fulvestranto na taxa de resposta completa, quando comparado ao tratamento com fulvestranto + placebo (RR 2,60; 0,11 a 63,2). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode aumentar a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado a fulvestranto+placebo (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55). A certeza da evidência foi classificada como baixa.</li> <li>• O tratamento com capivasertibe+fulvestranto provavelmente aumenta a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado a fulvestranto+placebo. Mais de 90% dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23). A certeza da evidência foi classificada como moderada.</li> </ul>
--	--

<p>PIK3CA/AKT1/PTEN já é recomendada e realizada no país, através de programas de suporte ao diagnóstico, tornando factível a identificação das pacientes que se beneficiariam dessa terapia direcionada. A não incorporação do capivasertibe perpetua uma situação em que pacientes com biomarcadores específicos e prognóstico desfavorável não têm acesso a terapias adequadas para seu perfil molecular, sendo direcionadas prematuramente para terapias citotóxicas ou para opções de eficácia limitada, ou que não foram avaliadas no cenário após iCDK4/6 e especificamente para pacientes com alterações na via PIK3CA/AKT1/PTEN.</p> <p>Diante do impacto significativo da doença na sociedade e pacientes acometidos, da relevância clínica do subgrupo-alvo, da magnitude do benefício demonstrado, da qualidade da evidência disponível e do alinhamento com as melhores práticas internacionais, a inclusão do capivasertibe no Rol de coberturas obrigatórias da saúde suplementar é uma medida justificada e oportuna.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, páginas 69-70]</p>	
---	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Não há.

## 7.7 Elementos pós-texto

**Quadro 22.** Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Não há.

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( ) Custo-efetividade
- ( X ) Custo-utilidade
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<ul style="list-style-type: none"><li>• O PROPONENTE realizou uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade, utilizando modelo de sobrevida particionada, com horizonte temporal <i>lifetime</i> (censura aos 87 anos), perspectiva da Saúde Suplementar brasileira e ciclos mensais.</li><li>• A análise comparou capivasertibe em associação ao fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia no tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão a iCDK4/6.</li><li>• A coorte hipotética transitou entre os estados de sobrevida livre de progressão (SLP), pós-progressão (PP) e morte. As transições entre os estados foram estimadas a partir das curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) do ensaio clínico CAPItello-291<sup>12</sup>, com extrapolação paramétrica selecionada com base em critérios de informação de Akaike (AIC), avaliação visual e plausibilidade clínica.</li><li>• As medidas de efetividade consideradas foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ). Foi aplicada taxa de desconto anual de 5% tanto para custos quanto para desfechos.</li><li>• A análise considerou custos médicos diretos, incluindo medicamentos (capivasertibe e fulvestranto), administração dos medicamentos, consultas médicas e exames de</li></ul>



monitoramento, custos relacionados ao tratamento após a progressão da doença, custos de manejo de eventos adversos e custos de final de vida.

## 8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 23.** Parâmetros da avaliação econômica

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	<p>“Saúde Suplementar brasileira”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 12]</p>	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	<p>“O horizonte de tempo de análise foi considerado equivalente ao tempo de vida (“lifetime”), definido como censura ao atingir 87 anos para o modelo.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 15]</p>	Adequado
<b>População-alvo</b>	<p>“Pacientes com câncer de mama avançado (localmente avançado ou metastático), RH+/HER2-, que apresentam uma ou mais alterações na via AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN) após progressão à tratamento com TE associada a iCDK4/6.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 15]</p>	Adequado
<b>Tecnologia</b>	<p>“Capivasertibe+fulvestranto”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 15]</p>	Adequado
<b>Comparador</b>	<p>“Fulvestranto”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 15]</p>	Adequado
<b>Taxa de desconto anual</b>	<p>“Foram aplicadas taxas de desconto constantes de 5% ao ano para custos e para efetividade [...]”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 15]</p>	Adequado

<b>Desfechos de saúde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Custos totais (em R\$)</li> <li>● Custos incrementais (em R\$)</li> <li>● Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) totais</li> <li>● Anos de vida totais</li> <li>● AVAQs incrementais</li> <li>● Anos de vida ganhos (AVG)</li> <li>● Razão de custo-utilidade incremental (RCUI, em R\$/AVAQ)</li> <li>● Razão de custo-efetividade incremental (RCEI, em R\$/AVG)</li> </ul>	Adequado
<b>Mensuração da efetividade</b>	<p>“A estrutura do modelo requer dados de SG e SLP para os estados particionados, os quais foram obtidos do estudo CAPItello-291.”</p> <p>“Para estimar a efetividade no grupo intervenção, foi aplicado o HR (hazard ratio) observado na literatura nas curvas parametrizadas. Nesse caso, para SLP foi utilizada a estimativa reportada na publicação de Rugo e colaboradores (2025) para o subgrupo pós TE+iCDK4/6. Para SG foi utilizada a estimativa de sobrevida global combinando os estudos FAKTION e CAPItello-291.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 25]</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Alguns parâmetros foram derivados do estudo FAKTION<sup>9</sup>, que não é adequado para embasar o relatório, pois avaliou pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2– sem exposição prévia generalizada a iCDK4/6, diferindo da população de interesse desta avaliação.</p>
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	<p>“O desfecho do modelo foi custo por AVAQ [...]. O valor de utilidade do estado de saúde SLP foi baseado em estudo que avaliou a qualidade de vida de mulheres brasileiras com câncer de mama com estadiamento III ou IV (Tabela 7). Todas as medidas foram obtidas através do instrumento EQ-5D-3L (EuroQol 5 Dimensions 3 Level Version).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 14]</p>	<p>Inadequado</p> <p>As utilidades foram derivadas de um estudo externo (Guerra et al.<sup>14</sup>), e não do ensaio clínico que embasa o modelo.</p>
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>“Para o custo dos medicamentos foi utilizada a tabela CMED, de janeiro de 2026, sendo utilizado o PF, com ICMS de 18% (PF18%). Os valores dos medicamentos utilizados estão apresentados no Apêndice 2. Para o custo de administração de</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O custo da testagem genética não foi considerado.</p>

	<p>medicamentos foram utilizados os valores obtidos a partir do painel D-TISS [...]”</p> <p>“O custo do manejo de eventos adversos foi definido através de microcusteio baseado na captação da base D-TISS ajustado pela inflação, com padrão de uso de recursos tendo por base opinião de especialista e recomendações da literatura.”</p> <p>“Para custos de final de vida foi considerado o custo de uma internação clínica na saúde suplementar, conforme Pesquisa Nacional Unidas 2023 [...]”</p> <p>[Texto transferido ou adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, páginas 23 e 24]</p>	
<b>Unidade monetária</b>	<p>Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (Real, R\$).</p> <p>[Documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, tabela 11]</p>	Adequado
<b>Método de modelagem</b>	<p>“Optou-se pela realização de modelo de custo-utilidade, avaliando o custo por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) ganho. A escolha está em linha com as orientações da Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. O modelo foi adaptado a partir de modelo internacional, desenvolvido para AstraZeneca. Para o contexto brasileiro, o modelo foi reprogramado, de forma a promover transparência e facilitar a avaliação por parte dos pareceristas; contudo, a estrutura e a lógica de programação do mesmo permanecem inalterados.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 13]</p>	Adequado
<b>Pressupostos do modelo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desutilidades associadas a eventos adversos aplicadas no início do modelo</li> <li>Desutilidades provenientes de estudos em outras populações clínicas (ex.: câncer de pulmão, diabetes e insuficiência cardíaca)</li> </ul>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>As desutilidades de eventos adversos foram obtidas de estudos em outras populações clínicas<sup>15-18</sup>.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilidades dos estados de saúde (SLP e pós-progressão) derivadas de estudo externo (Guerra et al.)</li> <li>• Estimativa de SLP baseada em HR de análise de subgrupo pós TE+iCDK4/6 (Rugo 2025)<sup>12p</sup></li> <li>• Estimativa de SG obtida pela combinação dos estudos CAPItello-291 e FAKTION</li> </ul>	
<b>Métodos analíticos</b>	<p>"Com objetivo de testar os parâmetros mais influentes na RCUI do modelo, realizou-se as análises de sensibilidade determinística univariada e análise de cenários, assumindo como base o valor da análise de custo-utilidade. [...] Além disso, foi realizada análise de sensibilidade probabilística (ASP), com objetivo de avaliar a consistência geral do modelo, por meio de 1.000 simulações com variação de todos os parâmetros. Os limites inferiores e superiores para cada parâmetro foram estabelecidos de acordo com a dispersão observada nos estudos fonte quando disponíveis ou considerando variabilidade relativa de 20% em relação à medida ponto. A adequação do número de iterações foi confirmada por uma análise de convergência adotando-se uma faixa de tolerância de <math>\pm 2,5\%</math> da RCUI mediana acumulada como critério de estabilidade estatística."</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 17]</p>	Adequado
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Anexo.	Planilha reprodutível

#### Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

- O PROPONENTE baseou a efetividade do comparador nas curvas extrapoladas do CAPItello-291<sup>12</sup>, utilizando distribuição log-logística para SLP, SG e tempo até descontinuação do fulvestranto.
- A estimativa de efetividade utilizada para parametrização do modelo não é totalmente representativa da população-alvo definida no dossiê. A análise de sobrevida global foi derivada

da metanálise dos estudos CAPItello-291<sup>12</sup> e FAKTION<sup>9</sup>, que apresentaram diferenças de histórico de tratamento com iCDK4/6.

- A estimativa das utilidades não foi derivada diretamente do ensaio clínico que fundamenta o modelo. O PROPONENTE utilizou valores provenientes de um estudo externo<sup>14</sup> conduzido em mulheres brasileiras com câncer de mama em estágios III ou IV, no qual os valores de utilidade foram estimados a partir do instrumento EQ-5D-3L. Esses parâmetros foram obtidos do estudo de Guerra et al. (2019)<sup>14</sup>, que avaliou qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes atendidos em um centro de referência oncológica no Brasil. A utilização de utilidades provenientes desse estudo pode reduzir a representatividade dos parâmetros para a população específica avaliada no modelo (pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN após progressão ao tratamento com iCDK4/6). Além disso, embora o estudo CAPItello-291<sup>12</sup> tenha coletado dados de qualidade de vida relatados pelos pacientes, esses dados não foram utilizados para estimar utilidades por meio de mapeamento para instrumentos de preferência, o que poderia reduzir a dependência de fontes externas.
- As desutilidades associadas a eventos adversos foram obtidas a partir de estudos conduzidos em populações clínicas distintas, incluindo câncer de pulmão<sup>16</sup>, diabetes<sup>17</sup> e insuficiência cardíaca<sup>18</sup>. A utilização de parâmetros derivados de condições clínicas diferentes pode não refletir adequadamente o impacto desses eventos adversos na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama avançado. Ademais, as desutilidades foram aplicadas de forma agregada no início do modelo, assumindo duração fixa dos eventos adversos. Essa abordagem simplificada pode não capturar adequadamente a ocorrência temporal desses eventos ao longo do tratamento, podendo superestimar ou subestimar seu impacto nos resultados de qualidade de vida.
- Os custos foram estimados sob a perspectiva da saúde suplementar, incluindo custos diretos relacionados ao tratamento, monitoramento clínico, manejo de eventos adversos e terapias subsequentes. Os custos assistenciais foram obtidos do painel D-TISS, enquanto os preços dos medicamentos foram baseados nos valores da CMED (PF com ICMS de 18%). O custo do teste genético não foi considerado.

## 8.2 Resultados

**Quadro 24.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	O PROPONENTE estimou a efetividade das estratégias utilizando as curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) derivadas do estudo <b>CAPitello-291</b> <sup>12</sup> . A sobrevida global (SG) foi estimada por meio de metanálise combinando os estudos <b>CAPitello-291</b> <sup>12</sup> e <b>FAKTION</b> <sup>9</sup> . Para representar o efeito do tratamento no subgrupo de interesse, foi aplicado o <i>hazard ratio</i> proveniente da análise de pacientes previamente tratados com terapia endócrina associada a iCDK4/6 (Rugo et al., 2025) <sup>12p</sup> . As utilidades dos estados de saúde (SLP e pós-progressão) foram obtidas do estudo de <b>Guerra et al.</b> <sup>14</sup> , enquanto as desutilidades associadas a eventos adversos foram derivadas de estudos conduzidos em outras populações clínicas. O modelo considerou ciclos de 30 dias e aplicou taxa anual de desconto de 5% para custos e desfechos.	Parcialmente adequado. O PROPONENTE utiliza estimativas de efetividade de diferentes estudos e utilidades derivadas de fontes externas ao ensaio clínico.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	O PROPONENTE calculou os resultados incrementais em termos de <b>anos de vida ganhos (AVG)</b> e <b>anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)</b> . A razão de custo-efetividade incremental foi então estimada como o custo incremental dividido pelo ganho incremental em AVAQ.	Adequado
<b>Análise de sensibilidade</b>	<p>“Na análise de sensibilidade determinística (...) observou-se variação importante apenas para a variável de sobrevida global. Além desta, as variáveis com maior impacto foram a taxa de desconto, seguida do horizonte temporal, idade na entrada do modelo e valores de utilidade pré e pós progressão.”</p> <p>“O resultado da análise de sensibilidade probabilística ficou em linha com a análise observada no cenário base, apresentando RCU de R\$ 295.025 (ICr 95% R\$ 161.968 a R\$ 1.218.201/AVAQ) (Tabela 20). O modelo mostrou-se consistente, com convergência sendo obtido a partir de 350 simulações.”</p> <p>“Os resultados das análises de cenários demonstraram variação na RCU de -25,5% a 12,6%. Dentre os cenários,</p>	Adequado

	aquele que apresentou maior variação em relação ao caso base, de -25,5%, foi o sem aplicação da taxa de desconto de 5.”  [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 28]	
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado	Adequado

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A análise de sensibilidade determinística indicou que a SG é o parâmetro com maior impacto na RCUI. Como a SG foi estimada a partir da combinação de diferentes estudos clínicos, variações neste parâmetro podem alterar de forma relevante os resultados do modelo.</li> <li>• A análise probabilística apresentou intervalo de credibilidade amplo (R\$ 161.968 a R\$ 1.218.201 por AVAQ), indicando elevada incerteza nas estimativas.</li> <li>• Os ganhos incrementais em AVAQ são modestos e dependem principalmente da extrapolação de sobrevida no longo prazo, o que torna os resultados sensíveis às premissas do modelo.</li> <li>• As análises de cenário mostraram variação da RCUI entre -25,5% e 12,6%, evidenciando sensibilidade a parâmetros estruturais, como a taxa de desconto.</li> <li>• Os resultados dependem de pressupostos estruturais e de parâmetros derivados de fontes externas, o que pode limitar a robustez das estimativas e a generalização dos achados para a população-alvo.</li> </ul>	

**Quadro 25.** Resultado da avaliação de custo-utilidade e da avaliação de custo-efetividade elaboradas pelo PROPONENTE (caso base)

<b>Avaliação de custo-efetividade incremental do capivasertibe comparado ao fulvestranto, sem taxa de desconto.</b>					
<b>Item</b>	<b>Efetividade (AVG)</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCEI (AVG)</b>
Capivasertibe + Fulvestranto	7,255	3,775	-	-	-
Fulvestranto	3,480	-	-	-	-
<b>Item</b>	<b>Efetividade (AVAQ)</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCEI (AVAQ)</b>
Capivasertibe + Fulvestranto	5,223	2,752	-	-	-

Fulvestranto	2,471	-	-	-	-
<b>Avaliação de custo-efetividade incremental do capivasertibe comparado ao fulvestranto, considerando taxa de desconto de 5%.</b>					
<b>Item</b>	<b>Efetividade (AVG)</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCEI (AVG)</b>
Capivasertibe + fulvestranto	4,846	2,122	R\$ 1.192.464,30	R\$ 465.154,50	R\$ 219.189 / AVG
Fulvestranto	2,724	-	R\$ 727.309,80	-	-
<b>Item</b>	<b>Efetividade (AVAQ)</b>	<b>Diferença de efetividade</b>	<b>Custo</b>	<b>Diferença de custo</b>	<b>RCEI (AVAQ)</b>
Capivasertibe + Fulvestranto	3,506	1,565	R\$ 1.192.464,30	R\$ 465.154,50	R\$ 297.178 / AVAQ
Fulvestranto	1,941	-	R\$ 727.309,80	-	-

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem comentários adicionais.</li> </ul>

### 8.3 Discussão e conclusões

#### Quadro 26. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	<p>“Os custos totais ao longo de todo o período do modelo, desconsiderando taxa de desconto, foram de R\$ 1.321.899 para o grupo capivasertibe (capivasertibe + fulvestranto) e R\$ 748.334 para o grupo fulvestranto. Os custos considerando taxa de desconto de 5% foram de R\$ 1.192.464,00 e de R\$ 727.310,00 para capivasertibe e fulvestranto, respectivamente. O custo incremental com o uso de capivasertibe, considerando taxa de desconto de 5%, foi de R\$ 465.154,00.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 26]</p>	<p>Embora a avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE tenha indicado ganhos incrementais de AVAQ e AVG com o uso de capivasertibe em associação ao fulvestranto, os custos adicionais associados ao tratamento resultaram em razões de custo-efetividade e custo-utilidade elevadas. Ademais, as incertezas e limitações metodológicas identificadas no modelo, incluindo o uso de dados de utilidade provenientes de estudos externos<sup>14-18</sup>, a estimativa de SG baseada na combinação de estudos com populações distintas e premissas simplificadas para a aplicação de desutilidades por eventos adversos,</p>



		podem comprometer a robustez das estimativas e limitar a generalização dos achados para a população avaliada.
<b>Limitações</b>	<p>“[...] como limitação inerente a este tipo de estudo, a necessidade de extrapolação de dados de sobrevivência para um horizonte lifetime a partir de um seguimento clínico ainda em maturação. No entanto, o uso de funções paramétricas ajustadas e validadas mitiga essa incerteza, garantindo plausibilidade clínica às projeções. Adicionalmente, deve-se considerar o conservadorismo das premissas econômicas adotadas. O cálculo baseou-se no Preço Fábrica com alíquota máxima de ICMS (18%).”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde, página 32]</p>	Apesar dos ganhos de efetividade reportados, as limitações metodológicas apontadas pelos PARECERISTAS, especialmente relacionadas à estrutura do modelo e ao cálculo dos custos de tratamento, reduzem a robustez das estimativas e limitam a generalização dos resultados.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não apresentado	Sem comentários adicionais

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem comentários adicionais.</li> </ul>

#### 8.4 Elementos pós-texto

**Quadro 27.** Elementos pós-texto

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

<b>Referências</b>	Foram apresentadas referências para os parâmetros de custo utilizados.	Adequadas
--------------------	--	-----------

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.</li></ul>	

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 9.1 Métodos

**Quadro 28.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas)

Parâmetros	PROPONENTE	Análise da proposta	PARECERISTAS
Informações Gerais			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
<b>Modelo</b>	Dinâmico	Adequado	Estático
<b>Perspectiva</b>	Saúde Suplementar do Brasil	Adequado	Idem
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	Idem
Tecnologia e comparadores			
<b>Tecnologia</b>	Capivasertibe+fulvestranto	Adequado	Capivasertibe+fulvestranto
<b>Comparador</b>	<p>“Cenário atual: [...] Na ausência de um comparador que tenha estudado especificamente esta população, o comparador definido foi Fulvestranto, único também estudado para este perfil, no estudo CAPitello-291.</p> <p>Cenário alternativo: custos despendidos em cenário no qual há a cobertura para o uso do capivasertibe para a indicação proposta.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Análise de impacto orçamentário, página 32]</p>	Parcialmente adequado	Fulvestranto em monoterapia

<b>Cenários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Cenário referência:</b> sem incorporação</li> <li>● <b>Cenários projetados:</b> com incorporação</li> </ul>	Adequado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Cenário referência:</b> sem capivasertibe+fulvestranto</li> <li>● <b>Cenários projetados:</b> com capivasertibe+fulvestranto</li> </ul>
<b>Participação no mercado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capivasertibe + fulvestranto: ano 1 com 40% → ano 5 com 80%</li> <li>● Fulvestranto: ano 1 com 60% → ano 5 com 20%</li> </ul>	Adequado	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Capivasertibe + fulvestranto: ano 1 com 40% → ano 5 com 80%</li> <li>● Fulvestranto monoterapia: ano 1 com 60% → ano 5 com 20%</li> </ul>
<b>População</b>			
<b>População</b>	<p>“Mulheres (≥ 18 anos), com câncer de mama, localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com mutação em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em primeira linha a um iCDK4/6”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 4]</p>	Adequado	<p>Pacientes adultos (≥ 18 anos), com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2- e via PIK3CA/AKT1/PTEN alterada, após uso prévio de terapia hormonal associada a iCDK4/6.</p>
<b>Cálculo da população elegível</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidência câncer de mama (por 100.000 mulheres): 66,54<sup>18</sup></li> <li>● Câncer estágio IV no diagnóstico: 3,95%<sup>19,20</sup></li> <li>● Estádio I a III no diagnóstico com progressão: 25%<sup>21</sup></li> <li>● CA mama avançado RH+ HER2-: 60,1%<sup>22</sup></li> <li>● Alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN : 39,3%<sup>23</sup></li> <li>● Progressão pós 1ª linha de tratamento: 22,3%<sup>24</sup></li> </ul>	Parcialmente adequado	<p>Para estimar a população elegível, foram considerados dois grupos: pacientes diagnosticados em estágio IV e pacientes diagnosticados em estádios I a III que evoluíram com progressão da doença.</p> <p><b>1. Pacientes em estágio IV ao diagnóstico</b></p> <p>Parâmetros utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Incidência de câncer de mama no Brasil: 0,07861%<sup>25</sup></li> <li>● Proporção de câncer de mama RH+ / HER2-: 60,1%<sup>22</sup></li> <li>● Proporção de pacientes em estágio IV ao diagnóstico: 4,16%<sup>26</sup></li> <li>● Progressão após 1ª linha de tratamento: 37,3%<sup>27</sup></li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutação PIK3CA/AKT1/PTEN: 40,8%<sup>12</sup></li> </ul> <p><b>2. Pacientes em estágio I–III ao diagnóstico com progressão</b></p> <p>Parâmetros utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de câncer de mama no Brasil: 0,07861%<sup>25</sup></li> <li>• Proporção de câncer de mama RH+ / HER2-: 60,1%<sup>22</sup></li> <li>• Proporção de pacientes em estágio I a III ao diagnóstico: 95,84%<sup>26</sup></li> <li>• Pacientes inicialmente em estágio I–III com progressão: 22,64%<sup>28</sup></li> <li>• Progressão após 1ª linha de tratamento: 37,3%<sup>27</sup></li> <li>• Mutação PIK3CA/AKT1/PTEN: 40,8%<sup>12</sup></li> </ul>
<b>Subgrupos</b>	Não foram utilizados subgrupos	Adequado	Não foram utilizados subgrupos
<b>Custos</b>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	“Os parâmetros de custos da análise de impacto orçamentário tiveram origem no caso base do modelo de avaliação econômica, especificados ano a ano, desconsiderando a taxa de desconto, conforme apresentado na Tabela 4. O caso base considerou o custo médio das medicações conforme Preço Fábrica com alíquota do Imposto sobre Circulação de Mercadorias	Parcialmente adequado	Considerando as limitações metodológicas identificadas na avaliação econômica, o uso direto desses parâmetros pode propagar as incertezas do modelo econômico para a estimativa do impacto orçamentário. Os pareceristas consideraram apenas o custo de aquisição dos medicamentos (CMED PF18%).

	e Serviços (ICMS) de 18%). Detalhes adicionais são apresentados no documento de avaliação econômica, parte integrante da presente submissão.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Estudo de Análise do Impacto Orçamentário página 15]		
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	Idem acima	Parcialmente adequado	Devido às incertezas nos parâmetros clínicos e de efetividade, foram incluídos apenas custos de aquisição dos medicamentos na análise dos PARECERISTAS.
<b>Custos associados</b>	Não relatado	-	Os PARECERISTAS consideraram o custo do teste para identificação da mutação.
<b>Custos não incluídos</b>	Não relatado	-	Não foram incluídos os custos de tratamento de linhas subsequentes, custos de aplicação dos medicamentos, custos de acompanhamento ou custo de tratamento de eventos adversos.
<b>Ajustes</b>	Não realizados	Sem comentários adicionais	Sem comentários adicionais

LEGENDA: INCA: Instituto Nacional do Câncer

<b>Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>A população elegível foi estimada pelos PARECERISTAS a partir da incidência de câncer de mama no Brasil (0,079%)<sup>25</sup>, considerando dois grupos de pacientes com câncer de mama em estágio IV: (1) aqueles diagnosticados inicialmente em estágio IV (4,16%)<sup>26</sup> e (2) aqueles diagnosticados em estádios I a III (95,84%)<sup>26</sup> que posteriormente evoluíram com progressão da doença (22,64%)<sup>28</sup>. Para ambos os grupos, foram aplicados sucessivamente os seguintes parâmetros: proporção de tumores RH+/HER2- (60,1%)<sup>22</sup>, frequência de mutação PIK3CA/AKT1/PTEN (40,8%)<sup>12</sup> e taxa de progressão após a primeira linha de tratamento (37,3%)<sup>27</sup>.</li> </ul>

- Em relação às estimativas usadas para cálculo da população:
  - Para estimar a proporção de novos pacientes com câncer de mama no Brasil, o PROPONENTE adotou a estimativa do INCA de 2023<sup>18</sup>. Os PARECERISTAS optaram pelo resultado da análise mais recente de 2026<sup>25</sup>.
  - Para estimar a proporção de pacientes em estágio IV ao diagnóstico, o PROPONENTE adotou o valor de 3,95%, obtido a partir da média entre os resultados reportados por Boukai et al. (2018)<sup>19</sup> e Teich et al. (2011)<sup>20</sup>, que reportaram proporções de 4,9% e 3,0%, respectivamente. Entretanto, a utilização da média dos resultados de dois estudos apresenta limitações metodológicas. Ademais, o estudo de Teich et al. (2011)<sup>20</sup> é um resumo, portanto, a análise crítica da informação é prejudicada pelo relato simplificado. Boukai et al. (2018)<sup>19</sup> é um artigo completo com dados mais recentes, mas reporta a distribuição de estágios ao diagnóstico sem considerar a expressão de receptores hormonais e HER2 pelas células tumorais. Dessa forma, os PARECERISTAS optaram por utilizar outro estudo, Howlader et al. (2014)<sup>26</sup>, no qual a avaliação do estágio ao diagnóstico foi relatada para o subgrupo específico de pacientes com câncer de mama RH+/HER2-.
  - O PROPONENTE calculou a proporção de casos com alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN com base no estudo de Reinert et al. (2024)<sup>23</sup>, que reporta prevalência de mutações na via PI3K-AKT de 39,3% (IC95%: 33%–43%). Contudo, conforme descrito pelos autores, 69% das amostras analisadas correspondiam a tumores primários, enquanto apenas 31% eram provenientes de lesões metastáticas. Ademais, a avaliação da presença da alteração não foi realizada em toda a população. Por estas razões os PARECERISTAS optaram por utilizar a estimativa proveniente do estudo CAPitello-291<sup>12</sup>, cuja população apresenta maior semelhança com a população-alvo do modelo.
  - O PROPONENTE estimou a proporção de pacientes com progressão após 1ª linha de tratamento a partir dos dados de progressão e sobrevida de ensaios clínicos randomizados de iCDK4/6, desconsiderando os pacientes que recebem a segunda linha por toxicidade. No documento “20262000337\_Planilha Análise de Impacto Orçamentário – AIO” é realizado o cálculo com base nas estimativas de três estudos<sup>24,29,30</sup>, no entanto não foi identificada a justificativa para a escolha do valor de 22,3% referente ao estudo MONALEESA-2<sup>24</sup>. Os PARECERISTAS optaram por

adotar a estimativa de um estudo observacional, Pogoda et al. (2025)<sup>27</sup>, que acompanhou pacientes com câncer de mama metastático que receberam terapias baseadas em iCDK4/6 como parte da prática clínica de rotina, sendo descrita a proporção de pacientes que receberam terapia subsequente.

- Em relação ao método de cálculo dos custos:
  - O PROPONENTE estimou os custos da análise de impacto orçamentário com base nos parâmetros do caso base da avaliação econômica. Entretanto, considerando as limitações metodológicas identificadas na avaliação econômica, o uso direto desses parâmetros pode propagar as incertezas do modelo econômico para a estimativa do impacto orçamentário.
  - O PROPONENTE não incluiu o custo do teste genético para identificação da mutação. Considerando que, atualmente, esse exame não possui cobertura obrigatória e é necessário para a definição da elegibilidade ao tratamento, os PARECERISTAS optaram por incorporá-lo à análise.
- Em relação aos comparadores
  - A linha de cuidado para o tratamento de câncer de mama metastático RH+/HER2-/AKT+, após progressão com um iCDK4/6 é incerta. Apesar de existirem outras opções no âmbito da saúde suplementar, como everolimus/exemestano ou palbociclibe/fulvestranto, a recomendação é independente de mutação. Apesar disso, optou-se por seguir a análise de impacto orçamentário com o fulvestranto em monoterapia como comparador único. Esta abordagem é conservadora, uma vez que o custo total de tratamento com o fulvestranto é inferior ao das outras opções.

**Quadro 29.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

Ano	PROponente	Ano	PARECERISTAS
2026	283	2026	353
2027	284	2027	356
2028	285	2028	358
2029	286	2029	361



<b>2030</b>	<b>287</b>	<b>2030</b>	<b>364</b>
<b>Total</b>	<b>1.425</b>	<b>Total</b>	<b>1.792</b>
<b>Média anual</b>	<b>285</b>	<b>Média anual</b>	<b>358</b>

#### Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo PROPONENTE

- A população elegível foi estimada pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS a partir da incidência de câncer de mama no Brasil e considerando dois grupos de pacientes: (1) os diagnosticados em estágio IV e (2) os diagnosticados em estágios I a III que progridem para o estágio IV. Para ambos os grupos, foram aplicadas estimativas epidemiológicas para: proporção de tumores RH+/HER2-, mutação PIK3CA/AKT1/PTEN e taxa de progressão após a primeira linha de tratamento.
- As diferenças observadas na estimativa da população elegível são decorrentes da utilização de estimativas epidemiológicas de diferentes publicações (ou de publicação mais atualizada usada pelos pareceristas).

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	0%	0%	0%	0%	0%
Fulvestranto em monoterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	40%	50%	60%	70%	80%
Fulvestranto em monoterapia	60%	50%	40%	30%	20%
Pareceristas					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	0%	0%	0%	0%	0%
Fulvestranto em monoterapia	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	40%	50%	60%	70%	80%
Fulvestranto em monoterapia	60%	50%	40%	30%	20%

**Quadro 31.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROponente					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	0	0	0	0	0
Fulvestranto em monoterapia	283	284	285	286	287
Cenário base	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	113	142	171	200	229
Fulvestranto em monoterapia	170	142	114	86	58
PARECERISTAS					
Cenário referência	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	0	0	0	0	0
Fulvestranto em monoterapia	353	356	358	361	364
Cenário B – projetado	2026	2027	2028	2029	2030
Capivasertibe+fulvestranto	141	178	215	253	291
Fulvestranto em monoterapia	212	178	143	108	73

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente**

- Sem comentários adicionais

## 9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(x) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

**Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente**

- As estimativas epidemiológicas aplicadas para cálculo da população elegível podem ter subestimado a população elegível.

- Os custos utilizados na AIO foram derivados diretamente do caso base da avaliação econômica, incluindo componentes como administração, acompanhamento clínico e terapias subsequentes, o que pode propagar as incertezas da análise econômica para a estimativa do impacto orçamentário. O PROPONENTE não incluiu o custo do teste genético para identificação da mutação e, atualmente, esse exame não possui cobertura obrigatória.
- Não foi apresentada caracterização da incerteza, como análises de sensibilidade ou cenários alternativos para avaliar a robustez das estimativas.

**Quadro 32.** Resumo dos resultados da AIO

<b>Critério</b>	<b>AIO Proponente</b>	<b>Comentário sobre a AIO proponente</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Preço da tecnologia</b>	capivasertibe (64 comprimidos de 200 mg) = R\$ 43.784,47	Adequado	capivasertibe (64 comprimidos de 200 mg) = R\$ 43.784,47
<b>Impacto por cenário</b>	<p><b>Atual: sem capivasertibe+fulvestranto</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 1.018.180.523,00  (média anual R\$ 203.636.104,60)</p> <p><b>Projetado: com capivasertibe + fulvestranto</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 1.303.891.022,00  (média anual R\$ 260.778.204,40,00)</p>	Inadequado	<p><b>Atual: sem capivasertibe+fulvestranto</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 67.087.238,30  (média anual R\$ 13.417.447,66)</p> <p><b>Projetado: com capivasertibe+fulvestranto (com custo do teste)</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 368.861.735,17  (média anual R\$ 73.772.347,03)</p>
<b>Impacto incremental</b>	<p><b>Projetado com capivasertibe+ fulvestranto</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 285.710.499,00  (média anual R\$ 57.142.099,80)</p>	Inadequado	<p><b>Projetado com capivasertibe+fulvestranto (com custo do teste)</b>  <b>Acumulado em 5 anos</b>  R\$ 301.774.496,87  (média anual R\$ 60.354.899,37)</p>
<b>Caracterização da incerteza</b>	Não reportado	Adequado	Sem comentários adicionais

**Quadro 33.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>PROponente</b>
-------------------

Custo	Custo	Referência
Capivasertibe	R\$ 47.599,97	Análise de custo utilidade
Fulvestranto (1º ciclo)	R\$ 16.279,20	Análise de custo utilidade
administração 1º ciclo	R\$ 383,91	Análise de custo utilidade
<i>Fulvestranto custo total por 1º ciclo</i>	R\$ 16.663,12	Análise de custo utilidade
Fulvestranto (ciclos subsequentes)	R\$ 8.139,60	Análise de custo utilidade
administração ciclos subsequentes	R\$ 191,96	Análise de custo utilidade
<i>Fulvestranto custo por ciclo</i>	R\$ 8.331,56	Análise de custo utilidade
<b>Capivasertibe + Fulvestranto (1º ciclo)</b>	R\$ 64.263,09	Análise de custo utilidade
<b>Capivasertibe + Fulvestranto (ciclos subsequentes)</b>	R\$ 55.931,53	Análise de custo utilidade
Custo médio da terapia subsequente (sem taxa de desconto)	R\$ 664.038,26	Análise de custo utilidade
Custo médio da terapia subsequente (com taxa de desconto)	R\$ 641.640,46	Análise de custo utilidade
Custos com acompanhamento clínico		Análise de custo utilidade
Pré-progressão (por ciclo)	R\$ 461,94	Análise de custo utilidade
Pós-progressão	R\$ 337,79	Análise de custo utilidade
<b>PARECERISTAS</b>		
Capivasertibe (200 mg – caixa com 64 comprimidos)	R\$ 43.784,47	Tabela CMED, PF 18% - 03/2026
Fulvestranto (caixa com 2 seringas com 5 mL)	R\$ 7.847,15*	Tabela CMED, PF 18% - 03/2026
Teste genético (NSG)	R\$ 1.410,00	D-TISS

\*Calculado pela média do preço de todos os fabricantes com preço registrado na CME

<b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Os custos considerados pelo PROPONENTE para o cálculo da AIO foram aqueles calculados na análise de custo-efetividade e incluíram custos de administração, acompanhamento clínico e terapias subsequentes.</li> <li>Na reanálise conduzida pelos PARECERISTAS, os custos dos medicamentos foram estimados a partir da média dos preços de fábrica de cada agente terapêutico, conforme registrados na tabela da CMED (março de 2026), considerando alíquota de ICMS de 18%. Adicionalmente, foram incluídos os custos do teste genético no grupo intervenção, obtidos no painel D-TISS. Foi considerado o custo médio de R\$ 1.410,00 para o ano de 2024, referente ao sequenciamento de nova geração (NGS), independentemente do número de mutações pesquisadas (código 4.05.03.80-1)</li> </ul>

**Quadro 34.** Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE			
Período	Cenário Referência	Cenário projetado	
2026	R\$ 189.996.402,00	R\$ 210.487.567,00	
2027	R\$ 202.284.000,00	R\$ 244.417.353,00	
2028	R\$ 206.464.296,00	R\$ 265.341.370,00	
2029	R\$ 208.875.768,00	R\$ 283.331.237	
2030	R\$ 210.560.056,00	R\$ 300.313.495,00	
Total	R\$ 1.018.180.523,00	R\$ 1.303.891.022,00	
Média anual	R\$ 203.636.104,60	R\$ 260.778.204,40,00	
PARECERISTAS			
Período	Cenário Referência	Custo do teste	Cenário projetado
2026	R\$ 13.215.934,16	R\$ 1.220.029,35	R\$ 53.159.396,72
2027	R\$ 13.320.427,81	R\$ 1.229.675,68	R\$ 63.337.110,37
2028	R\$ 13.419.677,48	R\$ 1.238.837,92	R\$ 73.639.134,38
2029	R\$ 13.517.297,65	R\$ 1.247.849,73	R\$ 84.076.426,57
2030	R\$ 13.613.901,20	R\$ 1.256.767,69	R\$ 94.649.667,12
Total	R\$ 67.087.238,30	R\$ 6.193.160,36	R\$ 368.861.735,17
Média anual	R\$ 13.417.447,66	R\$ 1.238.632,07	R\$ 73.772.347,03

Comentários sobre o impacto orçamentário total
<ul style="list-style-type: none"> <li>As diferenças na análise de impacto orçamentário entre o PROPONENTE e os PARECERISTAS referem-se ao método de cálculo dos custos e da população elegível.</li> <li>O PROPONENTE utilizou parâmetros do caso base da avaliação econômica, incluindo custos de administração, acompanhamento clínico e terapias subsequentes. Já os PARECERISTAS estimaram os custos com base na média dos preços de fábrica da CMED (PF 18%), incluíram o custo do teste genético e consideraram apenas os custos de aquisição dos medicamentos para reduzir as incertezas do modelo.</li> <li>As diferenças na população elegível decorrem da adoção, pelos PARECERISTAS, de fontes de dados mais recentes e específicas à população-alvo, bem como de ajustes metodológicos nas estimativas de estágio ao diagnóstico, frequência de mutações e progressão após</li> </ul>

primeira linha, em substituição a médias não justificadas, dados incompletos ou populações não representativas utilizadas pelo PROPONENTE.

**Quadro 35.** Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

PROPONENTE	
Período	Cenário projetado
2026	R\$ 20.491.165
2027	R\$ 42.133.352
2028	R\$ 58.877.074
2029	R\$ 74.455.469
2030	R\$ 89.753.439
<b>Total</b>	<b>R\$ 285.710.499</b>
<b>Média anual</b>	<b>R\$ 57.142.099,80</b>
PARECERISTAS	
Período	Cenário projetado com adição do teste
2025	R\$ 39.943.462,56
2026	R\$ 50.016.682,56
2027	R\$ 60.219.456,89
2028	R\$ 70.559.128,93
2029	R\$ 81.035.765,92
<b>Total</b>	<b>R\$ 301.774.496,87</b>
<b>Média anual</b>	<b>R\$ 60.354.899,37</b>

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem comentários adicionais.</li> </ul>

### 9.3 Discussão e conclusões

**Quadro 36.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	A análise efetuada pelo PROPONENTE estimou que o impacto orçamentário incremental, considerando a introdução do capivasertibe associado ao fulvestranto na perspectiva da saúde suplementar, foi de R\$ 285.710.499	A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de capivasertibe + fulvestranto, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, resultaria em impacto orçamentário incremental de R\$ 301.774.496,87 em cinco anos (média anual de R\$

	(média anual de R\$ 57.142.099,80) em comparação com fulvestranto em monoterapia, considerando uma difusão do capivasertibe associado ao fulvestranto de 40% a 80% e média de população elegível de aproximadamente 285 pacientes no período de cinco anos.	60.354.899,37), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 40% e 80% e uma população média de 358 pacientes elegíveis no período analisado.
<b>Limitações</b>	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não apresentado.	Sem comentários adicionais.

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>O proponente descreve na discussão apenas o resultado da AIO considerando os preços dos medicamentos com isenção de ICMS. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual.</li> </ul>

#### 9.4 Elementos pós-texto

**Quadro 37.** Elementos pós-texto

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas.	Adequado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 10.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 38.** Avaliação de outras agências de ATS

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CDA-AMC, Canadá</b> <a href="https://www.cda-amc.ca/">https://www.cda-amc.ca/</a>	<p>Recomendado para mulheres adultas com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao menos um regime endócrino no cenário metastático ou recorrência em até 12 meses após terapia adjuvante.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	<p><b>Acesso em:</b> 02/03/2026</p> <p><b>Status:</b> recomendado se atender aos critérios para reembolso e se o preço for reduzido.</p> <p>Indicação: adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao menos um regime endócrino no cenário metastático ou recorrência em até 12 meses após terapia adjuvante.</p> <p>Condições para reembolso: O Truqap + fulvestranto só deve ser reembolsado se prescrito e administrado por profissionais de saúde com experiência no tratamento do câncer de mama em centros de tratamento com recursos adequados para o manejo de efeitos colaterais, e se o preço do Truqap for reduzido. Por fim, deve ser viável testar os pacientes para alterações em PIK3CA, AKT1 ou PTEN.</p> <p>O CDA também avaliou que uma redução de preço de pelo menos 85% é necessária para que a combinação capivasertibe + fulvestranto seja considerada custo-efetiva, com um limiar de disposição a pagar de US\$ 50.000 por QALY ganho.</p> <p>[<a href="#">Capivasertibe</a>   CDA]</p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	<p>Foi indicado no FormRol que, para a indicação de uso proposta, a</p>	<p><b>Acesso em:</b> 02/03/2026</p>



	<p>tecnologia não foi avaliada pela Conitec</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_Formulário de Medicamento, página 7]</p>	<p><b>Status:</b> Não foi identificada avaliação da Conitec para o medicamento capivasertibe.</p>
<p><b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a></p>	<p>Recomendado para adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações nos genes PIK3CA, AKT1 ou PTEN, após recidiva ou progressão após terapia com inibidores de CDK4/6 combinados a inibidores de aromatase</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	<p><b>Acesso em:</b> 26/02/2026</p> <p><b>Status:</b> recomendado, dentro do acordo comercial estabelecido.</p> <p>Indicação: adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão ou recorrência ao tratamento com inibidores de ciclina dependente de quinase (CDK) 4 e 6 associado a um inibidor de aromatase.</p> <p>Capivasertibe só é recomendado se a empresa o fornecer conforme acordo comercial.</p> <p>Existe um programa simplificado de desconto para acesso de pacientes ao capivasertibe. Organizações do NHS podem obter detalhes no Portal de Acesso Comercial e Preços (CAP).</p> <p><a href="#">[Capivasertibe   NICE]</a></p>
<p><b>PBAC, Austrália</b> <a href="https://pbac.pbs.gov.au/">https://pbac.pbs.gov.au/</a></p>	<p>Recomendado para pacientes com câncer de mama RH+/HER2- localmente avançados ou metastáticos, após recorrência ou progressão da doença durante ou após terapia endócrina. Testagem para alterações na via PI3K/AKT/PTEN é recomendada, mas não mandatória.</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 31]</p>	<p><b>Acesso em:</b> 02/03/2026</p> <p><b>Status:</b> Não recomendado (decisão em novembro de 2024)</p> <p>O PBAC não recomendou o capivasertibe para o tratamento de câncer de mama localmente avançado irressuscável ou metastático, do tipo receptor hormonal positivo (RH+) e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 negativo (HER2-), com evidência de alteração na via da serina/treonina proteína quinase (AKT), após recorrência ou progressão durante ou após terapia endócrina. O PBAC observou que,</p>

		<p>por se tratar de uma submissão integrada e codependente, o item proposto para a tabela MBS referente ao teste da via AKT seria considerado na reunião do MSAC de novembro de 2024. O PBAC reconheceu que há um benefício clínico moderado do capivasertibe (CAPI) em comparação ao fulvestranto (FULV) em termos de sobrevida livre de progressão, mas não demonstrou melhora na sobrevida global. O PBAC considerou que, na prática, o benefício clínico provavelmente é ainda menor, uma vez que, para muitos pacientes, o FULV não é o comparador mais apropriado, e outras opções terapêuticas mais eficazes seriam preferidas. O PBAC também apontou perfil de segurança inferior, com aumento do risco de eventos adversos de grau 1 a 2 clinicamente significativos, incluindo hiperglicemia, rash e diarreia. O PBAC considerou que a razão de custo-efetividade incremental era elevada com o preço proposto, e provavelmente subestimada devido a premissas otimistas no modelo, especialmente pela inclusão de benefício em sobrevida global para o CAPI e pelo uso do FULV como comparador.</p> <p>A razão principal para esse desfecho (a não recomendação) foi a avaliação econômica.</p> <p><a href="#">[Capivasertibe   PBAC]</a></p>
<b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	<p>“foram revisados os relatórios de avaliação de tecnologia em saúde referentes à tecnologia de interesse nas páginas eletrônicas das seguintes agências: (...) Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia;”</p>	<p><b>Acesso em:</b> 02/03/2026</p> <p><b>Status:</b> não recomendado</p> <p>Indicação avaliada: adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais</p>

	<p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 30]</p>	<p>alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao menos um regime endócrino.</p> <p>A avaliação da SMC apontou fragilidades na análise econômica.</p> <p><a href="#">[Capivasertibe   SMC]</a></p>
<p><b>HAS, França</b> <a href="http://has.sante.fr">Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</a></p>	<p>Recomendado para pacientes com câncer de mama RH+/HER2- localmente avançados ou metastáticos, com uma ou mais alterações em PIK3CA, AKT1 ou PTEN detectadas, após progressão ou recorrência a regime de terapia endócrina</p> <p>[Texto transferido e adaptado do documento submetido pelo PROPONENTE – 20262000337_PTC - Revisão Sistemática, página 47]</p>	<p><b>Acesso em:</b> 02/03/2026</p> <p><b>Status:</b> recomendado</p> <p>Indicação: adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, após progressão em ao menos um regime endócrino.</p> <p>A HAS avaliou o capivasertibe com Serviço Médico Rendido (SMR) "faible" ("baixo", indicando modesto benefício clínico) no perímetro da autorização de mercado (AMM). Isso significa que embora o medicamento tenha demonstrado eficácia, o benefício clínico absoluto é modesto e o perfil de segurança é desfavorável. Além disso, a agência classificou a combinação como ASMR V – ausência de progresso terapêutico do capivasertibe + fulvestranto em relação ao fulvestranto isolado. Essa classificação, na prática regulatória francesa, implica que o produto só pode ser reembolsado mediante desconto substancial sobre o preço proposto, pois não demonstrou progresso terapêutico em relação aos comparadores disponíveis.</p> <p><a href="#">[Capivasertibe   HAS]</a></p>

CDA-AMC: Canada's Drug Agency; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé).

## 10.2 Considerações sobre a implementação

Em caso de eventual incorporação do capivasertibe associado a fulvestranto para o tratamento de adultos com câncer de mama RH+, HER2- e alteração em PIK3CA/AKT1/PTEN, cuja doença tenha progredido após tratamento prévio com terapia hormonal associada a inibidores de CDK4/6, torna-se necessária a incorporação de painel de NGS como critério para início da terapêutica.

## 10.3. Conclusões

Há evidências oriundas do ECR CAPitello-291<sup>12</sup> que compara a associação de capivasertibe+fulvestranto *versus* fulvestranto+placebo em pacientes com câncer de mama RH+/HER2- que progrediram após terapia endócrina com ou sem associação a iCDK4/6. A certeza da evidência variou de alta a muito baixa:

- O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode reduzir o risco de morte comparado a fulvestranto+placebo (HR 0,69; IC 95% 0,45 a 1,05). A sobrevida mediana não foi alcançada. Aos 18 meses, a sobrevida global estimada foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe+fulvestranto e 62,9% (IC95% 53,1 a 71,2) no grupo placebo+fulvestranto. A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- O tratamento com capivasertibe+fulvestranto reduz o risco de progressão da doença comparado a fulvestranto+placebo (HR 0,49; IC 95% 0,36 a 0,66. A mediana de sobrevida livre de progressão foi 7,3 meses no grupo capivasertibe+fulvestranto e 3,1 meses no grupo fulvestranto+placebo. A certeza da evidência foi classificada como alta.
- O tratamento com capivasertibe+fulvestranto pode ter pouco ou nenhum efeito na manutenção da qualidade de vida, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo (DM 3,12; IC 95% -0,97 a 7,21). A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- É incerto o efeito do capivasertibe+fulvestranto na taxa de resposta completa, quando comparado ao tratamento com fulvestranto+placebo (RR 2,60; 0,11 a 63,2). A certeza da evidência foi classificada como muito baixa.
- O tratamento com capivasertibe + fulvestranto pode aumentar a proporção de pacientes com eventos adversos graves comparado a fulvestranto+placebo (RR 2,70; IC 95% 2,05 a 3,55). A certeza da evidência foi classificada como baixa.
- O tratamento com capivasertibe+fulvestranto provavelmente aumenta a proporção de pacientes com quaisquer eventos adversos comparado a fulvestranto+placebo. Mais de 90%

dos pacientes apresentaram algum evento adverso em ambos os grupos (RR 1,17; IC 95% 1,11 a 1,23). A certeza da evidência foi classificada como moderada.

O PROPONENTE apresentou uma avaliação de custo-utilidade, com modelo de sobrevida particionada, horizonte temporal *lifetime* (censura aos 87 anos) e perspectiva da saúde suplementar, comparando capivasertibe+fulvestranto versus fulvestranto em monoterapia em pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2-, com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN após progressão à terapia endócrina associada a iCDK4/6. Considerando taxa de desconto de 5%, foram estimados ganhos incrementais de 1,565 AVAQ e 2,122 AVG, com custo incremental de R\$ 465.154,00, resultando em RCU de R\$ 297.178,00 por AVAQ e RCEI de R\$ 219.189,00 por AVG. As análises de sensibilidade determinística e probabilística indicaram que o parâmetro com maior impacto no modelo foi a sobrevida global, seguido da taxa de desconto e do horizonte temporal.

A análise apresentada pelo PROPONENTE apresenta limitações metodológicas, apontadas pelos PARECERISTAS, que podem limitar a generalização dos resultados. Destacam-se o uso de valores de utilidade provenientes de estudo externo, a estimativa de sobrevida global baseada na combinação de estudos com populações distintas e o uso de desutilidades associadas a eventos adversos derivadas de estudos conduzidos em outras populações clínicas, além da aplicação agregada dessas desutilidades no início do modelo. Esses aspectos podem introduzir incerteza nas estimativas e reduzir a robustez dos resultados para a população avaliada.

A reanálise realizada pelos PARECERISTAS estimou que a introdução de capivasertibe + fulvestranto, em comparação ao fulvestranto em monoterapia, resultaria em impacto orçamentário incremental de R\$ 301.774.496,87 em cinco anos (média anual de R\$ 60.354.899,37), na perspectiva da saúde suplementar e considerando o custo do teste oncogenético para identificação da mutação. A estimativa considerou difusão da tecnologia entre 40% e 80% e uma população média de 358 pacientes elegíveis no período analisado.

A análise do impacto orçamentário apresentada pelo PROPONENTE foi considerada inadequada pelos pareceristas em razão de limitações metodológicas relacionadas principalmente ao cálculo dos custos. Os custos da AIO enviada pelo PROPONENTE foram derivados diretamente do caso base da avaliação econômica, de modo que as incertezas e limitações metodológicas da análise econômica poderiam ser propagadas para a estimativa do impacto orçamentário. Adicionalmente, o proponente não explicitou custos associados relevantes, como o teste oncogenético para identificação da mutação, incluído na reanálise dos pareceristas.

## 11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Resolução Normativa ANS No 542, de 30 de agosto de 2022. 2022. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542\\_01\\_09\\_2022.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2022/res0542_01_09_2022.html)
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Disponível em: [www.cochrane.org/handbook](http://www.cochrane.org/handbook).
7. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

8. Phase II neoadjuvant study evaluating capivasertib plus fulvestrant vs fulvestrant in patients with primary high-risk lobular breast cancer (LOBSTER). EU Clinical Trials Register. EUCT No.: 2023-509292-17-00. Submitted 2024 Feb 22. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509292-17-00>

## 9. FAKTION

- a. Fulvestrant +/- Akt Inhibition in Advanced Aromatase Inhibitor Resistant Breast Cancer (FAKTION). ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT01992952. Submitted 2013 Nov 19. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01992952>
- b. Fulvestrant +/- Akt inhibition in advanced aromatase inhibitor resistant breast cancer. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2013-000898-68-GB. Registered 2014 Jan 15. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000898-68-GB>
- c. Howell SJ, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, Bale C, Bezecny P, Joffe J, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, Jones RH. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Breast Cancer Res Treat. 2020;180(2):530-531. doi:10.1007/s10549-019-05514-3.
- d. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale C, Bezecny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, De Bruin EC, Schiavon G, Foxley A, Jones RH. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(7):851-864. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4.
- e. Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, Bezecny P, Joffe J, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, Howell SJ. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. J Clin Oncol. 2019;37(15 Suppl):1005. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.1005.

- f. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, Madden TA, Bale C, Bezecny P, Joffe J, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, Foxley A. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345-357. doi:10.1016/S1470-2045(19)30817-4.
  - g. Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, Meissner M, Bale CJ, Bezecny P, Moon S, Twelves C, Venkitaraman R, Waters S, De Bruin EC, Schiavon G, Foxley A, Howell SJ. Fulvestrant plus capivasertib versus fulvestrant plus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic estrogen receptor–positive breast cancer (FAKTION): overall survival and updated progression-free survival data with enhanced biomarker analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(16 Suppl):1005. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.1005.
  - h. Tio J, Kokornaczyk A, Tschalener B, Jones RH. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Oncol Res Treat.* 2020;43:9. doi:10.1159/000506491.
10. AKT Inhibitor in Oestrogen Positive Breast Cancer (STAKT). ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT02077569. First posted 2014 Jan 16. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02077569>
  11. Capivasertib Plus Fulvestrant vs. Fulvestrant in Primary High-risk Lobular Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT06607757. First submitted 2024 Jun 14. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607757>
  12. CAPItello-291
    - a. Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2– Breast Cancer (CAPItello-291). ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT04305496. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305496>
    - b. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal



Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor. EU Clinical Trials Register. EudraCT No.: 2019-003629-78-DE. Disponível em: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003629-78](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78)

- c. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor. EU Clinical Trials Register. EudraCT No.: 2019-003629-78-GB. Disponível em: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003629-78](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78)
- d. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment with an Aromatase Inhibitor. EU Clinical Trials Register. EudraCT No.: 2019-003629-78-HU. Disponível em: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003629-78](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003629-78)
- e. A Phase III Double-blind Randomised Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Fulvestrant Versus Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Breast Cancer Following Recurrence or Progression On or After Treatment With an Aromatase Inhibitor (CAPItello-291). Japan Registry of Clinical Trials (jRCT). Identificador: jRCT2080225182. Disponível em: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2080225182>
- f. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Murillo SM, Park YH, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de Bruin E, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS. A plain language summary of the CAPItello-291 study: Capivasertib in hormone receptor-positive

- advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2024;20(37):2901-2913. doi: 10.1080/14796694.2024.2390791.
- g. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 1;388(22):2058-2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131.
  - h. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Nowecki Z, Park YH, Sohn JH, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, Fulford M, Andrews H, Wadsworth I, D'Cruz C, Turner NC; CAPItello-291 study group. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2024 Sep;25(9):1231-1244. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00373-5.
  - i. Cortés J, Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Gomez HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Okera M, Park YH, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Zhukova L, Nardone A, de Bruin EC, McEwen R, Fulford M, Turner NC. Abstract P2-03-16: Prevalence of PIK3CA/AKT1/PTEN and other genomic alterations in primary and recurrent tumor tissue: exploratory analysis from the phase 3 CAPItello-291 clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl):P2-03-16. doi:10.1158/1557-3265.SABCS24-P2-03-16.
  - j. Howell SJ, Rugo HS, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gomez H, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park Y, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Zhukova L, Lloyd A, de Bruin EC, Egile C, D'Cruz C, Turner NC. Abstract PS17-03: Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR positive/HER2-negative advanced breast cancer: exploratory analysis of PFS by AKT pathway gene from the phase 3 CAPItello-291 trial. *Cancer Res.* 2024;84(9 Suppl):PS17-03. doi:10.1158/1538-7445.SABCS23-PS17-03.
  - k. Jhaveri K, Rugo HS, Cortes J, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Gomez HL, Hu X, Krivorotko P, Loibl S, Okera M, Park YH, Sohn JH, Toi M, Tokunaga E, Zhukova L, Nardone A, de Bruin EC, Wadsworth I, D'Cruz C, Turner NC. Abstract P2-03-19:

Capivasertib-fulvestrant for patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer who had relapsed or progressed during or after aromatase inhibitor treatment: exploratory analysis of PTEN deficiency by IHC from phase III CAPitello-291 trial. Clin Cancer Res. 2025;31(12 Suppl):P2-03-19. doi:10.1158/1557-3265.SABCS24-P2-03-19.

- l. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Morales S, Okera M, Park YH, Sohn J, Tokunaga E, Zhukova L, Wadsworth I, Schiavon G, Foxley A, Turner N. 187O Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer: subgroup analyses from the phase III CAPitello-291 trial. ESMO Open. 2023;8(1 Suppl 4):101376. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101376.
- m. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez H, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park Y, Sohn JH, Tokunaga E, Toi M, Yousef S, Zhukova L, Fulford M, Andrews H, Wadsworth I, D’Cruz C, Turner NC. Abstract PS02-02: Patient-reported outcomes from the phase 3 CAPitello-291 trial investigating capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer. Cancer Res. 2024;84(9 Suppl):PS02-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS23-PS02-02.
- n. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Iwata H, Jhaveri KL, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Zhukova L, Logan J, Twomey K, Khatun M, D’Cruz CM, Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer: characterization and management of common adverse events from the phase 3 CAPitello-291 trial. J Clin Oncol. 2023;41(16 Suppl):1067. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.1067.
- o. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri KL, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Nowecki Z, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Iwata H, Yousef S, Zhukova L, Logan J, Twomey K, Khatun M, D’Cruz CM, Turner NC. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPitello-291 study. ESMO Open. 2024 Sep;9(9):103697. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103697.
- p. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Toi M, Zhukova L, Fulford M, D’Cruz C,

- Wadsworth I, Turner N. 183MO Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer: second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. 2024;9(Suppl 4):103205. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103205.
- q. Tokunaga E, Iwata H, Itoh M, Taira T, Toyama T, Mizuno T, Osaki A, Yanagita Y, Nakamura S, Nakamura R, Sambe T, Ozaki T, Schiavon G, Howell SJ, Toi M. Capivasertib and fulvestrant for patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: analysis of the subgroup of patients from Japan in the phase 3 CAPItello-291 trial. Breast Cancer. 2025 Jan;32(1):132-143. doi: 10.1007/s12282-024-01640-z.
  - r. Turner N, Howell S, Jhaveri K, Gomez H, Toi M, Hu X, Loibl S, Rugo HS, Ni P, de Bruin EC, Orbegoso CMAA, Schiavon G, Foxley A, Oliveira M. 350TiP A phase III trial of capivasertib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant in patients with HR+/HER2- breast cancer (CAPItello-291). Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4):S388-S389. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.452
  - s. Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez H, Hu X, Jhaveri K, Loibl S, Morales Murillo S, Nowecki Z, Okera M, Park YH, Toi M, Zhukova L, Yan C, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS. GS3-04 Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III CAPItello-291 trial. Cancer Res. 2023;83(5 Suppl):GS3-04. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-04.
  - t. Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, Lu YS, Tseng LM, Yan M, Li H, Pang D, Chen SC, Chen W, Jiang O, Wang J, Wu X, Wang X, Zang A, Wang X, Collins JM, Fan E, Jiang L, Zeng X, Turner NC. Capivasertib plus fulvestrant in patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: phase 3 CAPItello-291 study extended Chinese cohort. Nat Commun. 2025;16:4324. doi:10.1038/s41467-025-59210-6.
  - u. Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, Lu YS, Tseng LM, Yan M, Li H, Pang D, Chen SC, Chen W, Jiang O, Wang J, Wu X, Fan E, Jiang L, Zeng X, Turner N. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort. Ann Oncol. 2023;34(Suppl 4):S1485-S1486. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.187.

- v. Rugo HS, Loibl S, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés JC, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri KL, Morales Murillo S, Nowecki Z, Okera M, Park YH, Toi M, Zhukova L, Saini KS, Wadsworth I, Fulford M, Prasad V, Turner NC. 526P Capivasertib plus fulvestrant as first and second-line endocrine-based therapy in PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive advanced breast cancer: subgroup analysis from the phase 3 CAPItello-291 trial. *Ann Oncol.* 2025;36(Suppl 2):S398. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.949.
13. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Pogoda K, Cardoso F, Russell NS, King MT, Cocks K, Sprangers MA, Groenvold M, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Breast and Quality of Life Groups. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced breast cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Sep;3(3):pkz037. doi:10.1093/jncics/pkz037.

#### **Referências da avaliação econômica em saúde**

14. Guerra RL, Dos Reis NB, Corrêa FM, Fernandes MM, Ribeiro Alves Fernandes R, Cancela MC, Araújo RM, Crocamo S, Santos M, De Almeida LM. Breast Cancer Quality of Life and Health-state Utility at a Brazilian Reference Public Cancer Center. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Apr;20(2):185-191. doi: 10.1080/14737167.2019.1621752.
15. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18;95(6):683-90. doi: 10.1038/sj.bjc.6603326. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26990789.
16. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Sep;105(3):273-84. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.007.
17. Bounthavong M, Butler J, Dolan CM, Dunn JD, Fisher KA, Oestreicher N, Pitt B, Hauptman PJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. *Pharmacoeconomics.* 2018 Dec;36(12):1463-1473. doi: 10.1007/s40273-018-0709-3. Erratum in: *Pharmacoeconomics.* 2019 Aug;37(8):1071. doi: 10.1007/s40273-019-00809-1.

## Referências da avaliação de impacto orçamentário

18. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa de 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [citado 2025 Jul 21]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.st.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>.
19. Boukai A, Gonçalves AC, Padoan M, Andrade P, Carvalho N, Lemos F, Almeida T, Salem J, Gauí MFD, Teich N, Araujo LH. Outcome of Patients With Breast Cancer Treated in a Private Health Care Institution in Brazil. *J Glob Oncol*. 2018;4:1-10. doi: 10.1200/JGO.17.00184
20. Teich N, Helal RC, Lima Araujo LH, Schaum MRA, Victorino APO, Salem JH, et al. Epidemiological features of patients with breast cancer treated in a private oncologic center from Brazil. *J Clin Oncol*. 2011;29(15 Suppl) : e12023. doi: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.e12023
21. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, Cardoso MJ, Peccatori F, Paonessa D, Benares A, Sakurai N, Beishon M, Barker SJ, Mayer M. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018 Jun;39:131-138. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
22. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, Barrios C, Cronemberger E, Queiroz GS, Cordeiro de Lima V, Júnior RF, Couto J, Emerenciano K, Resende H, Crocamo S, Reinert T, Van Eyli B, Nerón Y, Dybal V, Lazaretti N, de Cassia Costamillan R, Pinto de Andrade DA, Mathias C, Vacaro GZ, Borges G, Morelle A, Filho CAS, Mano M, Liedke PER. 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;5:1-10. doi: 10.1200/JGO.18.00163
23. Reinert T, do Rego FO, Silva MCE, Rodrigues AM, Koyama FC, Gonçalves AC, Pauletto MM, de Carvalho Oliveira LJ, de Resende CAA, Landeiro LCG, Barrios CH, Mano MS, Dienstmann R. The somatic mutation profile of estrogen receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in Brazilian patients. *Front Oncol*. 2024;14:1372947. doi: 10.3389/fonc.2024.1372947
24. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, Campone M, Petrakova K, Winer EP, Janni W, Conte P, Cameron DA, André F, Arteaga CL, Zarate JP, Chakravartty A, Taran T, Le Gac F, Serra P, O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663
25. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2026 [citado em 2026 Mar 19]. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2026-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

26. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Apr 28;106(5):dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
27. Pogoda K, Pawlik H, Balata A, Czopowicz M, Bak A, Twardowska I, Meluch M, Wojda M, Mlodzinska A, Szombara E, Sienkiewicz R, Konieczna A, Brewczynska E, Lemanska I, Majstrak-Hulewska A, Gorniak A, Niwinska A, Nowecki Z. Management strategies and outcomes in HR+/HER2– metastatic breast cancer receiving iCDK4/6 inhibitors and subsequent therapies. *Breast Cancer (Auckl).* 2025;17:1307-1319. doi:10.2147/BCTT.S567687.
28. Morgan E, O'Neill C, Shah R, Langselius O, Su Y, Frick C, Fink H, Bardot A, Walsh PM, Woods RR, Gonsalves L, Nygård JF, Negoita S, Ramirez-Pena E, Gelmon K, Antone N, Mutebi M, Siesling S, Cardoso F, Gralow J, Soerjomataram I, Arnold M. Metastatic recurrence in women diagnosed with non-metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2024;26:171. doi:10.1186/s13058-024-01881-y.
29. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Jan 1;6(1):116-124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
30. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, Lipatov ON, Walshe JM, Martin M, Chavez-MacGregor M, Bananis E, Gauthier E, Lu DR, Kim S, Finn RS. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 20;42(9):994-1000. doi: 10.1200/JCO.23.00137.