



Parecer técnico-científico

Truqap® (capivasertibe) para o tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal 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

Proponente: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Janeiro de 2026

Truqap® (capivasertibe) para o tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal 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

Proponente: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Autores: Nayê Balzan Schneider^a, Rodrigo Almeida^a, Celina Borges Migliavaca^a e Maicon Falavigna^a

^a Inova HTA - Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado

Versão 1.0 – Data de entrega 28 de janeiro de 2026

Truqap® (capivasertibe) para o tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal 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

Autores: Atuaram como autores do documento, na condição de representantes da empresa Inova Evidência em Saúde e Acesso a Mercado LTDA (Inova HTA): Nayê Balzan Schneider, Rodrigo Almeida, Celina Borges Migliavaca e Maicon Falavigna.

Revisores: Atuaram como revisores do documento, na condição de representantes da AstraZeneca do Brasil Ltda.: Daniel Evangelista, Pamela Santana e Giovana Onzi

Declaração: O parecer técnico científico foi desenvolvido pelos sócios-diretores Celina Borges Migliavaca e Maicon Falavigna, pela gerente de avaliação de tecnologias em saúde, Nayê Balzan Schneider, e pelo analista de avaliação de tecnologias em saúde Rodrigo Almeida, representantes da empresa Inova HTA. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento deste documento, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. O contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada em contato com o autor através do e-mail contato@inovamedical.com.br.

FICHA CATALOGRÁFICA

Inova HTA
I58 Truqap® (capivasertibe) para o tratamento do câncer de mama avançado, receptor hormonal 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 / Celina Borges Migliavaca, Maicon Falavigna, Nayê Balzan Schneider e Rodrigo Almeida. — Rio Grande do Sul: Inova HTA, 2026.
91 p. : il. color.

Parecer técnico científico – AstraZeneca do Brasil Ltda.

Revisado por: Daniel Evangelista, Pamela Santana e Giovana Onzi

1. Capivasertibe. 2. Truqap®. 3. Câncer de mama avançado. 4. Parecer técnico científico. I. Migliavaca, Celina Borges. II. Falavigna, Maicon. III. Schneider, Nayê Balzan. IV. Almeida, Rodrigo. V. (revisores). VI. Título.

CDD: 616.994

CDU: 616.006

Ficha catalográfica elaborada por: Jaqueline Angela Casaes e Silva
CRB: 7531/RJ

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca do Brasil Ltda.

SUMÁRIO EXECUTIVO

CONTEXTO: O câncer de mama representa a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres no mundo e no Brasil, com impacto expressivo em morbidade, mortalidade e demanda assistencial. Quando em estágio avançado ou metastático, o desafio é ainda maior – a doença se torna incurável, o que leva a piores desfechos clínicos, maior carga sintomática e maior impacto socioeconômico.

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, e, embora em estágio inicial tenha relativo bom prognóstico, em cenário de doença avançada torna-se um dos mais difíceis de tratar, em especial pela sua heterogeneidade molecular e clínica. Do ponto de vista clínico, mesmo que a maior parte dos tumores respondam inicialmente às terapias de base endócrina ([TE] ou terapias anti-hormonais), inevitavelmente ocorre o desenvolvimento de resistência, com 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 simples expressão dos receptores hormonais, podem impactar diretamente no comportamento da doença, estando relacionadas com a resistência ao tratamento e piores prognósticos.

Nesse sentido, dentre as principais alterações que podem ser observadas estão as da via *PI3K/AKT1/PTEN*, presentes em aproximadamente 40% dos tumores RH+/HER2- no Brasil. Mutações em *PIK3CA* (alfa da fosfatidilinositol-3-quinase), *AKT1* e perda de função de *PTEN* (homólogo da fosfatase e tensina) contribuem para a tumorigênese, e resultam em hiperativação proliferativa, redução da morte celular e maior resistência ao tratamento de base endócrina, conferindo um prognóstico ainda mais desfavorável a esse subtipo de câncer de mama. Sendo assim, o reconhecimento clínico da relevância desses biomarcadores levou a recomendações internacionais consistentes para sua avaliação em todos os pacientes com tumores RH+/HER2- avançados.

Apesar da consolidação da combinação entre terapia endócrina e inibidores de CDK4/6 como padrão dominante na primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama avançado RH+ HER2-, o manejo após progressão permanece desafiador. As diretrizes internacionais 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. No entanto, as opções atualmente disponíveis na saúde suplementar brasileira para essa segunda linha de tratamento oferecem benefícios limitados de eficácia e, em alguns casos, toxicidade indesejada. Em particular, para pacientes com alterações

na via *PI3K/AKT/PTEN*, terapias direcionadas a esses biomarcadores e avaliadas após progressão a iCDK4/6 ainda não foram incorporadas. Esse cenário reflete a necessidade de novas opções terapêuticas, com atividade comprovada de controle da doença após progressão a iCDK4/6, boa tolerabilidade e qualidade de vida. O objetivo desse tratamento é adiar o uso de terapias citotóxicas, que estão frequentemente associadas a maior toxicidade, muitas vezes piores resultados clínicos e, em muitos casos, alto custo, como é o caso dos anticorpos conjugados a droga (ADCs) (sacituzumabe govitecana e trastuzumabe deruxtecana), atualmente cobertos pela saúde suplementar por serem oncológicos de uso parenteral.

Nesse contexto, capivasertibe em combinação com fulvestranto emerge como uma alternativa relevante para pacientes com alterações na via *PI3K/AKT/PTEN* e progressão após terapia endócrina combinada a inibidores de CDK4/6. A consistência das recomendações de diretrizes nacionais e internacionais, aliada ao racional biológico robusto e ao benefício clínico demonstrado em ensaios controlados, reforça sua relevância como estratégia capaz de preencher uma necessidade não atendida no cenário do câncer de mama avançado RH+/HER2-.

TECNOLOGIA: Capivasertibe, em associação ao fulvestranto (já disponível na saúde suplementar para a indicação proposta).

INDICAÇÃO PROPOSTA: Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado com HER2 negativo com uma ou mais alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* detectada, após progressão a um inibidor de CDK4/6.

EVIDÊNCIA PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA: 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.

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.

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.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS: O capivasertibe é amplamente reconhecido como opção terapêutica preferencial para pacientes com câncer de mama avançado RH positivo e HER2 negativo, portadores de alterações na via *PI3K/AKT/PTEN*, após progressão à terapia endócrina combinada a inibidores de CDK4/6. As principais diretrizes nacionais e internacionais, incluindo a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), convergem nessa recomendação. Além de sua posição consolidada nas diretrizes clínicas, o capivasertibe também foi recentemente avaliado e recebeu recomendações favoráveis pelas principais agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, estando incorporado no Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE), Canadá (*Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada*, CDA-AMC), Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC) e França (*Haute Autorité de Santé*, HAS).

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Nesse documento apresentamos um subgrupo de pacientes - com câncer de mama RH+/HER2- avançado e alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* - que enfrenta um

cenário bastante desafiador, com desenvolvimento de resistência precoce à terapia endócrina e prognóstico desfavorável.

Atualmente, após a falha da primeira linha de tratamento (TE associada a iCDK4/6), essas pacientes encontram um vazio terapêutico. As poucas opções de tratamento disponíveis possuem eficácia limitada para conter uma biologia agressiva nesse contexto, empurrando essas mulheres precocemente para terapias citotóxicas, frequentemente associadas a alta toxicidade, deterioração da qualidade de vida e, em certos casos, custos significativos. É neste cenário de necessidade não atendida que se insere o capivasertibe. 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.

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.

LISTA DE SIGLAS

ABC	<i>Advanced Breast Cancer Global Alliance</i>
ADCs	anticorpos conjugados a droga
AIQ	amplitude interquartil
AKT	proteína quinase serina/treonina
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
DALYs	anos de vida ajustados pela incapacidade
ddPCR	PCR digital em gotas
DUT	Diretriz de Utilização
ECR	ensaio clínico randomizado
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
<i>EORTC QLQ-BR23</i>	<i>Quality of Life Questionnaire Breast Module</i>
<i>EORTC QLQ-C30</i>	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
GCO	<i>Global Cancer Observatory</i>
GHS	estado geral de saúde (<i>general health status</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>hazard ratio</i>
IA	inibidores da aromatase
IC95%	intervalo de confiança de 95%
iCDK4/6	inibidores de quinases dependentes de ciclinas 4/6
IHQ	imuno-histoquímica

IIQ	intervalo interquartil
IIT	<i>intention-to-treat</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	sequenciamento de nova geração
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	razão de chances (<i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PGI-TT	<i>Patient Global Impression of Treatment Tolerability</i>
PIK3CA	alfa da fosfatidilinositol-3-quinase
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PRO-CTCAE	<i>Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
PTEN	homólogo da fosfatase e tensina
QOL	qualidade de vida (<i>quality of life</i>)
RE	receptor de estrogênio
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RH	receptores hormonais
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i>
RP	receptor de progesterona
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	sobrevida global
SLP	sobrevida livre de progressão

SLP2	sobrevida livre de segunda progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TPQS	tempo até a primeira quimioterapia subsequente
TRO	taxa de resposta objetiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incidência estimada de neoplasias no Brasil para 2023.	17
Figura 2: Proporção de casos de câncer de mama, segundo estádios, de acordo com o Registro Hospitalar de Câncer (Brasil, 2000 a 2020).	18
Figura 3: Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2-.....	23
Figura 4: Fluxograma terapêutico considerando tecnologias atualmente cobertas pelo Rol da ANS (A) e com a inclusão do capivasertibe no Rol da ANS (B).....	28
Figura 5: Fluxograma de inclusão de estudos.	36
Figura 6: Metanálise do desfecho sobrevida livre de progressão.	41
Figura 7: Metanálise do desfecho sobrevida global.	42
Figura 8: Metanálise do desfecho de taxa de resposta objetiva.	43
Figura 9: Risco de viés dos estudos FAKTION e CAPItello-291.	45
Figura 10: Alterações genéticas na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> nos pacientes do subgrupo expandido no estudo FAKTION.....	52
Figura 11: Sobrevida livre de progressão no estudo FAKTION, em pacientes com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i>	54
Figura 12: Sobrevida global do estudo FAKTION, em pacientes com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i>	54
Figura 13: Sobrevida livre de progressão em pacientes com alterações na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> no estudo CAPItello-291.....	59
Figura 14: Análises de subgrupos para o desfecho sobrevida livre de progressão em pacientes com alterações na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> no estudo CAPItello-291.	60
Figura 15: Sobrevida global em pacientes com alterações na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> no estudo CAPItello-291.....	61
Figura 16: Mudança média dos mínimos quadrados em relação à linha de base na pontuação geral de qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 por ciclo do tratamento do estudo CAPItello-291.	66
Figura 17: Mudança média dos mínimos quadrados em relação à linha de base no escore geral e nos domínios funcionais da (A), e escalas de sintomas (B) do EORTC QLQ-C30 do estudo CAPItello-291.....	67
Figura 18: Tempo até a deterioração nos domínios das escalas EORTC QLQ-C30 (A) e do EORTC QLQ-BR23 (B) do estudo CAPItello-291.....	68

LISTA DE TABELAS

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.	39
Tabela 2: Avaliação da certeza da evidência do uso de capivasertibe em comparação a placebo na população com alteração na via PI3K/AKT/PTEN.	46
Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo FAKTION para população com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i>	49
Tabela 4: Características basais dos pacientes no estudo FAKTION com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> (subgrupo expandido).	50
Tabela 5: Sobrevida livre de progressão e sobrevida global na população <i>intention-to-treat</i> e nos subgrupos do estudo FAKTION.	53
Tabela 6: Eventos adversos da população <i>intention-to-treat</i> no estudo FAKTION.	55
Tabela 7: Características basais dos pacientes com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> no estudo CAPItello-291.	57
Tabela 8: Alterações genéticas na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> nos pacientes no estudo CAPItello-291.	58
Tabela 9: Sobrevida livre de progressão estratificado por tipo de alteração da via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> do estudo CAPItello-291.	61
Tabela 10: Sobrevida livre de progressão 2 e tempo até a primeira quimioterapia subsequente do estudo CAPItello-291.	62
Tabela 11: Eventos adversos da população total do estudo CAPItello-291.	64

LISTA DE QUADRO

Quadro 1: Fatores que influenciam a decisão do tratamento de câncer de mama avançado RH+/HER2-.....	22
Quadro 2: Recomendações para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- com alteração na via <i>PI3K/AKT/PTEN</i> em diretrizes nacionais e internacionais.	24
Quadro 3: Cobertura mínima obrigatória de antineoplásicos orais para Câncer de Mama avançado RH positivo / HER2 negativo na saúde suplementar.	27
Quadro 4: Proposta de incorporação de capivasertibe na DUT 64.	28
Quadro 5: Avaliação da tecnologia por agências internacionais.....	31
Quadro 6: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.....	33
Quadro 7: Estratégias de busca completas.	33

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	16
1.1. Descrição da doença	16
1.2. Epidemiologia.....	16
1.3. Classificação e fisiopatologia	18
1.4. Carga da doença	19
1.5. Tratamento.....	21
1.6. Diretrizes para o tratamento do câncer de mama avançado	22
1.7. Avanços assistenciais e necessidades não atendidas	25
2. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO.....	27
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	29
3.1. Indicação aprovada na Anvisa	29
3.2. Indicação proposta	29
3.3. Mecanismo de ação	29
3.4. Posologia.....	29
3.5. Avaliação de agências de tecnologia em saúde em outros países.....	29
3.6. Ficha técnica.....	32
4. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CAPIVASERTIBE	33
4.1. Objetivo	33
4.2. Métodos.....	33
4.2.1. <i>Bases de dados e estratégia de busca</i>	<i>33</i>
4.2.2. <i>Seleção dos estudos, extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados.....</i>	<i>34</i>
4.2.3. <i>Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência</i>	<i>35</i>
4.3. Resultados.....	35
4.3.1. <i>Seleção e inclusão dos estudos</i>	<i>36</i>
4.3.2. <i>Características dos estudos incluídos</i>	<i>37</i>
4.3.3. <i>Síntese dos resultados da eficácia e segurança de capivasertibe.....</i>	<i>41</i>
4.3.3.1. <i>Sobrevida livre de progressão</i>	<i>41</i>
4.3.3.2. <i>Sobrevida global.....</i>	<i>42</i>
4.3.3.3. <i>Taxa de resposta objetiva</i>	<i>42</i>
4.3.3.4. <i>Sobrevida livre de segunda progressão.....</i>	<i>43</i>
4.3.3.5. <i>Qualidade de vida.....</i>	<i>44</i>
4.3.3.6. <i>Tempo até início de quimioterapia subsequente.....</i>	<i>44</i>
4.3.3.7. <i>Segurança.....</i>	<i>44</i>
4.3.4. <i>Avaliação de risco de viés.....</i>	<i>45</i>

4.3.5. Avaliação da certeza da evidência	45
4.3.6. Descrição detalhada dos estudos incluídos	48
4.3.6.1. Estudo FAKTION.....	48
4.3.6.2. Estudo CAPItello-291	56
<u>4.3.6.2.1. Eficácia</u>	<u>59</u>
<u>4.3.6.2.2. Segurança e qualidade de vida</u>	<u>63</u>
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
6. REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE 1	78
APÊNDICE 2	80
APÊNDICE 3	88

1. CONTEXTO

1.1. Descrição da doença

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.¹

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.^{2,3} Os principais fatores de risco incluem ser do sexo feminino e ter idade acima de 50 anos.⁴ 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.^{5,6}

1.2. Epidemiologia

O câncer de mama afeta mulheres de todo o mundo, sendo o tipo de câncer mais incidente na população feminina, com um rápido aumento de novos casos em países de baixo e médio desenvolvimento.⁷ De acordo com o *Global Cancer Observatory* (GCO), estima-se que aproximadamente 2,3 milhões de pessoas desenvolverão algum tipo de câncer de mama no mundo a cada ano. Além disso, em 2022, cerca de 666 mil mulheres faleceram em decorrência da doença.⁸

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 (Figura 1). Estimou-se que, 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.^{9,10}

Figura 1: Incidência estimada de neoplasias no Brasil para 2023.

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 2023.⁹

Com relação à mortalidade, no cenário brasileiro, segundo o atlas de mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram registrados 18.139 óbitos por câncer de mama em 2021 no país, representando 2,22% das mortes na população feminina, o equivalente a um risco de 16,55 mortes por 100 mil mulheres. Na mortalidade proporcional por câncer em mulheres, em 2021, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar, representando 16,1% do total.¹⁰

A elevada taxa de mortalidade por câncer de mama no país tem como causa principal o diagnóstico tardio, o qual identifica o tumor já em estágio avançado.^{11,12} Considera-se como estágio avançado do câncer de mama o tumor localmente avançado e inoperável ou com metástases, caracterizando-o como uma doença incurável, embora possível de ser tratada com os objetivos de aumento da sobrevida e manutenção da qualidade de vida dos pacientes.¹³

Dados nacionais, levantados a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC), apontam que aproximadamente 40% dos casos são diagnosticados em fases tardias (estágios clínicos III e IV), sendo aproximadamente 10% das mulheres diagnosticadas em estágio IV (metastático) (Figura 2).¹⁴ No estudo AMAZONA III, estudo multicêntrico brasileiro que avaliou informações do prontuário de 2.888 mulheres no país (36,7% na saúde suplementar), observou que 27,1% e 5,1% das pacientes avaliadas foram diagnosticadas no estágio III e IV da doença, respectivamente.¹⁵ Dados de estudos exclusivos da saúde suplementar apontam para uma menor proporção de mulheres sendo diagnosticadas em estágios avançados, com 10,6% a 21% apresentando estágios III e IV e apenas 3% a 4,9% diagnosticadas no estágio IV especificamente.^{16–18}

Em relação a proporção de pacientes que são diagnosticadas precocemente, mas progridem para o estágio metastático, um estudo com 493 pacientes abaixo de 41 anos de idade,

conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, verificou que 43,8% apresentaram progressão para doença sistêmica.¹⁹ Dados internacionais, considerando pacientes de qualquer faixa etária, apontam uma taxa de progressão para doença avançada entre 20 e 30%.^{20,21}

Figura 2: Proporção de casos de câncer de mama, segundo estádios, de acordo com o Registro Hospitalar de Câncer (Brasil, 2000 a 2020).



Fonte: INCA, 2023.¹⁴

1.3. Classificação e fisiopatologia

Reconhecida como uma doença heterogênea em termos de biologia tumoral, progressão e resposta às terapias, a neoplasia de mama pode ser classificada por vários aspectos. 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*).²² A expressão dos RH pode ocorrer na presença ou na ausência da expressão de HER2; assim, considerando essas duas classificações, quatro grupos são definidos: RH+/HER2-, RH+/HER2+, RH-/HER2+ e RH-/HER2- (este último também chamado de triplo negativo, por não expressar HER2 e nenhum dos dois receptores hormonais).²³

Dados da população dos Estados Unidos da América (EUA) indicam que o subgrupo RH+/HER2- é o tipo mais frequente, representando 69% dos casos.²³ Dados do estudo brasileiro AMAZONA III também indicam maior frequência de tumores RH+/HER2- no país, representando 60,1% dos casos.¹⁵

Entretanto, para além da classificação dos subtipos conforme status de RH e HER2, é importante caracterizar a presença de variantes genéticas que influenciam no desenvolvimento do tumor, 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.²⁴ 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).²⁵

Entre os tumores RH+/HER2-, estudos internacionais estimam que aproximadamente 50% apresentam hiperativação da via *PI3K/AKT/PTEN*, com alterações em *PTEN* ocorrendo em 2 a 4% dos casos, em *PIK3CA* em 35 a 40% dos casos e em *AKT1* em 2 a 3%.^{25,26} 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*.²⁷ Tais alterações estão associadas à resistência à quimioterapia, terapia endócrina (TE) e aos inibidores de CDK4/6, reduzindo a eficácia terapêutica, e levando a piores prognóstico e menor sobrevida.²⁸ Nesse contexto, torna-se essencial o avanço de terapias alvo que atuem especificamente sobre o eixo *PIK3CA/AKT/PTEN*.²⁷⁻³²

Embasado no valor prognóstico e preditivo de resposta ao tratamento que possuem, diversas diretrizes já recomendam a investigação das alterações na via. A ASCO recentemente emitiu um parecer clínico favorável à investigação dos genes *PIK3CA/AKT1/PTEN* para câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-.³³⁻³⁵ Da mesma forma, a ESMO recomenda a realização de sequenciamento genômico em pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- após resistência a TE com objetivo de identificar alterações na via.³⁶ O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) também endossa esta conduta após progressão da doença a uma linha prévia de tratamento e antes do início de terapias-alvo, reforçando o papel essencial do sequenciamento genômico na escolha da terapia subsequente.^{27,37,38}

1.4. Carga da doença

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. No macro contexto, conforme o GBD Study 2019, o câncer de mama é a principal causa de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs) entre neoplasias femininas, contribuindo com 20,6 milhões de DALYs globais em 2019, e resultando em 701 mil óbitos anuais.³⁹

Apesar de pacientes em estadios mais avançados apresentarem menor qualidade de vida, mesmo em estadios iniciais já se observa impacto significativo, com prejuízos nas relações familiares e sociais. Além do estadiamento, fatores como presença de comorbidades, recorrência

da doença, metástases, e a toxicidade de determinadas terapias sistêmicas, como por exemplo terapias citotóxicas, também estão associadas a pior qualidade de vida. De modo geral, mulheres com a doença apresentam níveis mais elevados de ansiedade, depressão, preocupações e irritabilidade em comparação à população geral. Há ainda maior frequência de relatos de insônia, perda de apetite e diarreia, reforçando o amplo espectro de manifestações que afetam o bem-estar físico e mental destas pacientes.^{40,41}

Em relação a sintomas frequentemente relatados entre pacientes com estágio III ou IV da doença, os mais comuns são insônia, fadiga e dor.⁴² Além disso, preocupações quanto a incertezas sobre o futuro e morte são bastante relatadas, além de questões financeiras e de isolamento social.⁴³

No Brasil, segundo pesquisa realizada em 2018 com pacientes com câncer de mama metastático, apenas 19% das mulheres que trabalhavam continuaram suas atividades após diagnóstico da doença. Cerca de 45% das entrevistadas foram afastadas pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) e 20% se aposentaram por doença. Essa mesma pesquisa identificou que 41% das mulheres relataram perda da qualidade de vida durante o tratamento.⁴⁴ Quando falamos nas terapias citotóxicas estes dados são ainda mais impactantes. Um estudo em pacientes com câncer de mama avançado identificou maior qualidade de vida em pacientes tratados com TE, quando comparado àqueles em quimioterapia, os quais relataram maior preocupação com efeitos adversos e menor satisfação com o tratamento.⁴⁵ Além disso, o uso de anticorpos conjugados a droga (ADCs), também possui impacto em tolerabilidade, demandando um monitoramento cuidadoso dos eventos adversos provenientes do tratamento.⁴⁶ Esse aspecto é bastante relevante para o subgrupo de pacientes com alterações na via *PI3K/AKT/PTEN*; devido à natureza agressiva e resistente do tumor, essas mulheres enfrentam uma redução precoce na eficácia das terapias endócrinas padrão, levando a uma transição muitas vezes prematura para as terapias citotóxicas.

Diante desse cenário, torna-se evidente que o câncer de mama, especialmente em fases avançadas, representa um fenômeno complexo que repercute de forma profunda na vida das pacientes e suas redes de apoio. A combinação entre elevada carga de doença, impactos psicossociais persistentes e importantes consequências econômicas para os indivíduos reforça a necessidade de estratégias de detecção precoce efetivas, de ampliação do acesso a terapias inovadoras com benefício clínico e manutenção da qualidade de vida, e de acesso a cuidados integrados.

1.5. Tratamento

A primeira linha de tratamento para pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- geralmente consiste na TE, os inibidores de aromatase (las - 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. Embora o aumento estatisticamente significativo em sobrevida global tenha sido demonstrado apenas na associação de ribociclibe com TE, os 3 inibidores são endossados como padrão terapêutico pelas principais diretrizes nacionais e internacionais de oncologia, e amplamente utilizados na prática clínica.^{47–52}

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 (Quadro 1).^{53,54} De maneira geral, as diretrizes recomendam a priorização de terapias de base endócrina nos pacientes elegíveis,^{35,54} visando o controle da doença com manutenção da qualidade de vida.⁵⁴ Nesse cenário, a testagem molecular se torna essencial, não só para a melhor compreensão do prognóstico da doença, mas para oportunizar a indicação de terapias-alvo, postergando o uso de terapias citotóxicas, uma vez que estas pacientes ainda derivam de benefício de terapias endócrinas.^{34–37}

Atualmente no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS para a segunda linha de tratamento, o everolimo, um inibidor de mTOR, é aprovado em combinação com inibidores de aromatase, embora não tenha sido avaliado em populações com uso prévio de iCDK4/6 e alteração na via PIK3CA/AKT1/PTEN.⁵⁵ Além disso, o fulvestranto em monoterapia possui também cobertura obrigatória na saúde suplementar como segunda linha de tratamento, amparada pelas Leis nº 9.656/1998 e nº 13.723/2018, que garantem o acesso a terapias neoplásicas quando há aprovação regulatória, contudo, apresenta benefício clínico limitado, especialmente após iCDK4/6. Neste contexto, observa-se uma lacuna assistencial para pacientes com alterações na via *PI3K/AKT1/PTEN* que progrediram após uso de iCDK4/6, uma vez que não há cobertura de terapias-alvo com benefício comprovado para este subgrupo.⁵⁶

Por fim, para pacientes que deixam de se beneficiar das terapias de base endócrina, as terapias citotóxicas, como quimioterapias e anticorpos conjugados a droga (ADCs), passam a ser a opção de tratamento. Os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel,

docetaxel) são os agentes quimioterápicos mais presentes no tratamento de câncer de mama avançado.⁵ Entre os ADCs, o sacituzumabe govitecana (Trodely®) e o trastuzumabe deruxtecana (Enhertu®), são as alternativas atualmente disponíveis com efetividade comprovada, sendo cobertos pela saúde suplementar quando houver indicação médica, amparados também pelas Leis nº 9.656/1998 e nº 13.723/2018. Vale mencionar que, além dos altos custos desses medicamentos, esses agentes estão normalmente associados a maiores taxas de eventos adversos e maior impacto em qualidade de vida,⁴⁵ sendo por isso reservados especialmente para pacientes que não possuam mais benefício de terapias endócrinas, ou que estejam em crise visceral.^{35,54,57,58}

Quadro 1: Fatores que influenciam a decisão do tratamento de câncer de mama avançado RH+/HER2-.

Paciente	Idade
	Perfil quanto à menopausa
	Comorbidades
	Desempenho clínico
	Expectativas e preferências
	Tratamento prévio
Tumor	Mutação germinativa em <i>BRCA1/2</i>
	Alterações somáticas em <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> ou <i>PTEN</i>
Doença	Sítios de metástases
	Carga tumoral
	Sintomatologia e/ou necessidade de resposta rápida
	Quimioterapia prévia
	Terapia endócrina prévia
	Sobrevida livre de progressão na adjuvância
	Resposta à linha de tratamento anterior
Agente terapêutico	Mecanismo de ação
	Toxicidade esperada
	Interações medicamentosas
	Disponibilidade
	Custo
	Via de administração
Outros fatores	Disponibilidade de pesquisa clínica
	Condições sociais

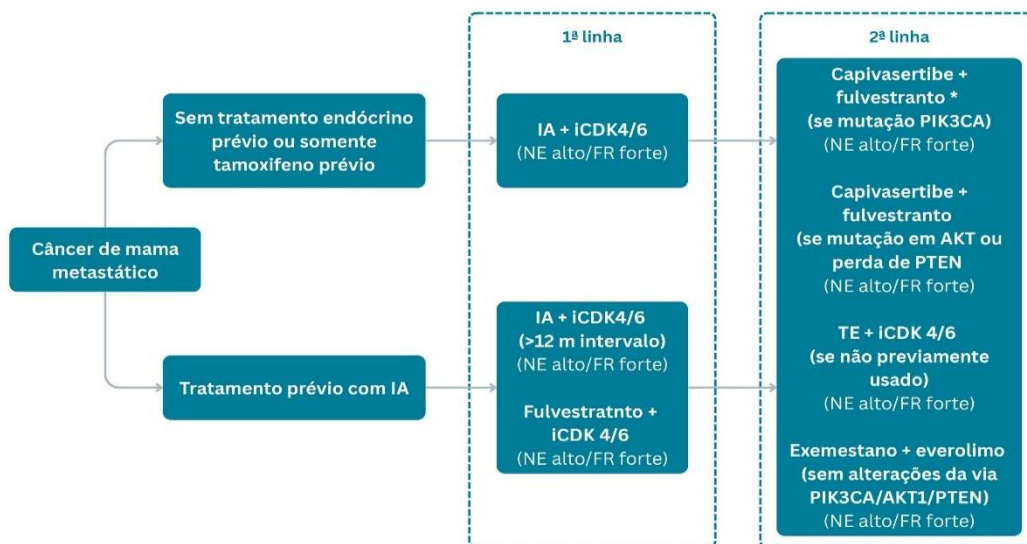
Fonte: SBOC, 2025.⁵⁴

1.6. Diretrizes para o tratamento do câncer de mama avançado

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), em diretriz publicada em 2025, recomenda como primeira linha preferencial para pacientes com doença metastática RH+/HER2- o uso de TE, seja com IA ou fulvestranto, associado a um iCDK4/6 (Figura 3).⁵⁴ A TE isolada pode ser considerada uma alternativa em pacientes selecionados nesta linha de tratamento.

Para definição da terapia após progressão da doença, a SBOC enfatiza a necessidade de avaliação genética, especialmente 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.

Figura 3: Fluxograma para tratamento da doença metastática RH+/HER2-.



*Alpelisibe é opção se capivasertibe não estiver disponível
NE: nível da evidência; FR: força da recomendação.
Fonte: adaptada de SBOC, 2025.⁵⁴

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*.^{35,53,57,58} Há consenso de que a primeira linha preferencialmente consiste na associação de TE a um iCDK4/6. As diretrizes variam quanto a 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 de forma consistente como terapia de escolha.

As principais recomendações de cada diretriz, sejam elas nacionais ou internacionais são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2: Recomendações para o tratamento de pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- com alteração na via *PI3K/AKT/PTEN* em diretrizes nacionais e internacionais.

Cenário clínico	SBOC 2025	NCCN 2026 ⁵⁷	ASCO 2024	ESMO 2021	ABC Global 2024
1ª Linha	IA + iCDK4/6 (preferencial) Fulvestranto + iCDK4/6	<u>Categoria 1:</u> IA + iCDK4/6 (preferencial) Fulvestranto em monoterapia (opção alternativa) Fulvestranto + iCDK4/6 Fulvestranto + IA não esteroidais <u>Categoria 2A:</u> Anastrozol ou letrozol ou exemestano ou tamoxifeno ou toromifeno em monoterapia	IA + iCDK4/6 (se não houve TE prévia, tamoxifeno apenas ou sem uso de IA recente) Fulvestranto + iCDK4/6 (reincidência após uso recente de IA)	IA + iCDK4/6	TE + iCDK4/6 TE em monoterapia Tamoxifeno ou Fulvestranto ou IA em monoterapia (se iCDK4/6 não estiverem disponíveis)
2ª Linha (<i>PIK3CA</i>)	Capivasertibe + fulvestranto (preferencial) Alpelisibe + fulvestranto (se capivasertibe não estiver disponível)	<u>Categoria 1:</u> Capivasertibe + fulvestranto Alpelisibe + fulvestranto	Capivasertibe + fulvestranto Alpelisibe + fulvestranto Fulvestranto em monoterapia (apenas se não houve TE prévia, uso de tamoxifeno apenas ou sem uso de IA recente)	Capivasertibe + fulvestranto ⁵⁹ Alpelisibe + fulvestranto	Capivasertibe + fulvestranto Alpelisibe + fulvestranto
2ª Linha (<i>AKT1/PTEN</i>)	Capivasertibe + fulvestranto	<u>Categoria 1:</u> Capivasertibe + fulvestranto	Capivasertibe + fulvestranto Fulvestranto em monoterapia	Capivasertibe + fulvestranto	Capivasertibe + fulvestranto

AKT1: serina/treonina quinase; IA: inibidores da aromatase; iCDK4/6: inibidores de ciclinas 4/6; PIK3CA: alfa da fosfatidilinositol-3-quinase; PTEN: homólogo de fosfatase e tensina; TE: terapia endócrina.
Fonte: elaboração própria a partir de diretrizes nacionais e internacionais.^{35,54,57,58}

1.7. Avanços assistenciais e necessidades não atendidas

Apesar dos avanços no tratamento do câncer de mama RH+/HER2-, no cenário metastático o prognóstico continua limitado. As taxas de sobrevida em 5 anos são de apenas 30 a 40%^{60,61}, e, conforme já mencionado, o impacto em qualidade de vida é significativo. Como também relatado nos tópicos anteriores, há consenso para primeira linha de tratamento envolvendo o uso de hormonioterapia associada aos iCDK4/6, que oferece benefícios clínicos significativos. No entanto, para a paciente que progride após este tratamento, o cenário clínico torna-se crítico, especialmente para aquelas com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, que enfrentam uma doença biologicamente mais agressiva e resistente.⁶²

Atualmente, existe uma lacuna assistencial evidente neste ponto da jornada da paciente. A sequência ideal dos tratamentos após essa progressão não é totalmente definida, porém as terapias de base endócrina são preconizadas a fim de atrasar o uso de terapias citotóxicas (uma vez que estas pacientes ainda derivam de benefício de terapias endócrinas, em um tipo de câncer de mama que preconiza este tipo de tratamento) e promover a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.³⁵ Apesar disso, estudos demonstram que a efetividade de TEs subsequentes é reduzida e as taxas de resposta caem mais de 50% (de primeira linha para linhas posteriores), e há comprovada queda na qualidade de vida na mudança de primeira para segunda linha.⁶³ Além disso, a mediana de sobrevida livre de progressão com o uso de monoterapia endócrina - uma das opções disponíveis para tratamento na saúde suplementar - após progressão à iCDK4/6 é de apenas 2 a 3 meses, o que significa que muitas vezes a doença já terá progredido antes mesmo do próximo exame de imagem.^{62,64,65}

Por fim, quando as terapias endócrinas se esgotam, as terapias citotóxicas, como quimioterapias e ADCs, tornam-se a opção de escolha (também disponíveis na saúde suplementar).⁵⁴ No entanto, estas estão associadas a maiores taxas de eventos adversos e descontinuação do tratamento, o que acaba por impactar também de forma significativa a qualidade de vida, além de apresentar alto custo atrelado.⁶⁶

Assim, no cenário atual do tratamento do câncer de mama avançado, persiste uma importante necessidade não atendida de opções terapêuticas eficazes após o uso de TE e iCDK4/6 em primeira linha de tratamento, especialmente para pacientes que apresentam mutações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, para as quais não há alternativas efetivas disponíveis cobertas pela saúde suplementar. O capivasertibe potencialmente preenche exatamente esta lacuna. Ao oferecer um bloqueio potente e específico da via, ele proporciona um ganho clinicamente relevante em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta, permitindo que a

paciente permaneça em tratamento oral e com qualidade de vida preservada, e adiando significativamente a necessidade de transição para regimes citotóxicos de tolerabilidade limitada e onerosos para a saúde suplementar.

2. DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO E FLUXOGRAMA TERAPÊUTICO

No sistema de saúde suplementar do Brasil, o tratamento com antineoplásicos orais está previsto na Diretriz de Utilização (DUT) nº 64 (Terapia Antineoplásica Oral para o Tratamento do Câncer). A proposta da inclusão de capivasertibe para câncer de mama avançado RH+/HER2- seria realizada no texto atual da DUT 64 (Quadro 4). No Quadro 3 estão listados os medicamentos atualmente incorporados para câncer de mama RH+/HER2-.

Quadro 3: Cobertura mínima obrigatória de antineoplásicos orais para Câncer de Mama avançado RH positivo / HER2 negativo na saúde suplementar.

Medicamento	Classe	Indicação
Abemaciclibe	Inibidor de CDK4/6	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, com RH+ e HER2 negativo: - Em combinação com um inibidor da aromatase como terapia endócrina inicial; - Em combinação com fulvestranto como terapia endócrina inicial ou após terapia endócrina; - como agente único, após progressão da doença após o uso de terapia endócrina e 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática.
Anastrozol	inibidor da aromatase	Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH+.
Everolimo	inibidor de tirosinoquinase	Câncer de mama metastático RH+ após falha de primeira linha hormonal, em associação com exemestano.
Exemestano	inibidor da aromatase	Câncer de mama metastático em mulheres na menopausa, com tumores RH+, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrógeno.
Letrozol	inibidor da aromatase	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumores RH+.
Palbociclibe	Inibidor de CDK4/6	Tratamento do câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER2 negativo, em combinação com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia.
Ribociclibe	Inibidor de CDK4/6	Tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal RH+ e HER2 negativo, em combinação com um Inibidor de aromatase ou fulvestranto
Tamoxifeno	Receptor de estrogênio	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores RH+.

CDK4/6: *cyclin-dependent kinase 4/6*; HER2: fator de crescimento epidérmico humano 2; RH: receptor hormonal.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 4: Proposta de incorporação de capivasertibe na DUT 64.

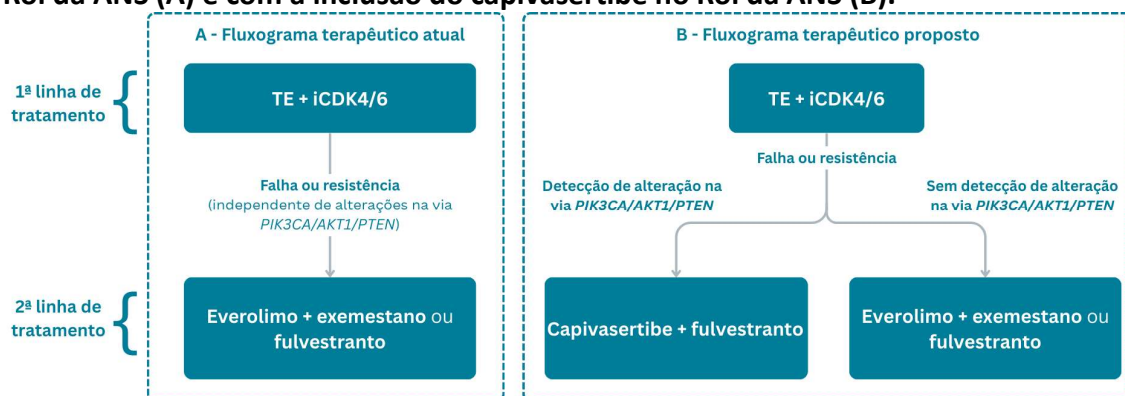
Medicamento	Classe	Indicação
Capivasertibe	Inibidor de AKT	Tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo com uma ou mais alterações em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> detectada, como tratamento de segunda linha após progressão a um inibidor de CDK4/6

AKT: serina/treonina quinase; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; *PIK3CA*: alfa da fosfatidilinositol 3-quinase; *PTEN*: homólogo de fosfatase e tensina; RH: receptor hormonal.

Fonte: elaboração própria.

Apresentamos, a seguir, fluxograma terapêutico exemplificativo para a população-alvo do presente pedido de incorporação (câncer de mama avançado, RH+ e HER2-), e adequado às terapias cobertas atualmente pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). O fluxograma atual e o proposto estão apresentados na Figura 4.

Figura 4: 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.

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

3.1. Indicação aprovada na Anvisa

O capivasertibe em combinação com fulvestranto é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+ e HER2- 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.

3.2. Indicação proposta

É proposta para a saúde suplementar brasileira o uso do capivasertibe em combinação com fulvestranto para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com RH+ e HER2- com uma ou mais alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* detectada, após progressão a pelo menos um regime de base endócrina associado a iCDK4/6 no cenário metastático ou recorrência em ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante.

3.3. Mecanismo de ação

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*).

In vivo, observou-se que capivasertibe sozinho ou em combinação com fulvestranto inibiu o crescimento tumoral de modelos de xenotransplante em camundongos, incluindo modelos de câncer de mama positivos para receptor de estrogênio com alterações em *PIK3CA*, *AKT1* e *PTEN*.

3.4. Posologia

A dose de tratamento recomendada de capivasertibe é de 400 mg, via oral, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos, por 4 dias seguidos de 3 dias de pausa, até progressão de doença ou toxicidade limitante. A dose de fulvestranto usando em associação é de 500 mg, via intramuscular, nos D1 e D15 do ciclo 1 e depois a cada 28 dias.

3.5. Avaliação de agências de tecnologia em saúde em outros países

Com a finalidade de identificar recomendações sobre o uso de capivasertibe para o tratamento de pacientes com câncer de mama, além de potenciais comparadores para o capivasertibe, foram revisados os relatórios de avaliação de tecnologia em saúde referentes à tecnologia de interesse nas páginas eletrônicas das seguintes agências: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra e País de Gales; *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), do Canadá; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; *Pharmaceutical Benefits Scheme/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBS/PBAC) da Austrália; e a agência francesa *Haute Autorité de Santé* (HAS).

Capivasertibe em associação a fulvestranto possui recomendação favorável à incorporação na Inglaterra e País de Gales, no Canadá, na Austrália e na França, conforme apresentado no Quadro 5. 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. Em resumo, os principais pontos levantados pelas agências incluem: a) o reconhecimento de uma necessidade não atendida para este grupo de pacientes; b) o reconhecimento de que capivasertibe é a única intervenção com evidência robusta após iCDK4/6 entre as avaliadas; c) o ganho em SLP e TRO é julgado clinicamente relevante para população com doença avançada e pior prognóstico; d) o potencial de postergar a necessidade de quimioterapia citotóxica é relevante para essa população; e) o perfil de toxicidade é manejável e consistente com perfil de outras terapias disponíveis (CDA e HAS) ou melhor (NICE).

Quadro 5: Avaliação da tecnologia por agências internacionais.

Agência	País	Data da recomendação	População alvo
NICE ⁶⁷	Inglaterra e País de Gales	15 de maio de 2025	Adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações nos genes <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> ou <i>PTEN</i> , após recidiva ou progressão após terapia com inibidores de CDK4/6 combinados a inibidores de aromatase
CDA-AMC ⁶⁸	Canadá	30 de agosto de 2024	Mulheres adultas com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-, com uma ou mais alterações em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> , após progressão em ao menos um regime endócrino no cenário metastático ou recorrência em até 12 meses após terapia adjuvante.
PBS/PBAC ⁶⁹	Austrália	Março de 2025	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.
HAS ⁷⁰	França	25 de junho de 2025	Pacientes com câncer de mama RH+/HER2- localmente avançados ou metastáticos, com uma ou mais alterações em <i>PIK3CA</i> , <i>AKT1</i> ou <i>PTEN</i> detectadas, após progressão ou recorrência a regime de terapia endócrina

CDA-AMC: *Canada's Drug Agency*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC: *Pharmaceutical Benefits Scheme/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

Fonte: elaboração própria.

3.6. Ficha técnica

Princípio ativo: capivasertibe

Nome comercial: Truqap®

Apresentação: Comprimidos de 160 mg e 200 mg (embalagens com 64 comprimidos).

Detentor do registro: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Fabricante: AstraZeneca AB (Gärtnavägen)

Contraindicações: contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave a capivasertibe ou seus componentes.

Precauções: Deve haver monitoramento de sinais e sintomas na ocorrência dos eventos a seguir:

Hiperglicemia: Hiperglicemia grave, associada à cetoacidose, ocorreu em pacientes tratados com capivasertibe. A segurança do medicamento não foi estabelecida em pacientes com diabetes tipo I ou diabetes dependente de insulina.

Diarreia: Diarreia grave associada com desidratação foi relatada por pacientes em uso de capivasertibe.

Reações cutâneas: Reações como eritema multiforme, eritrodisestesia palmar-plantar, e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos, ocorreram com o uso de capivasertibe.

Toxicidade embrio-fetal: baseada em achados em animais e no mecanismo de ação do capivasertibe, pode haver dano fetal com o uso do medicamento em mulheres grávidas. Esse potencial risco para um feto deve ser informado a mulheres grávidas e em idade fértil. O uso de métodos contraceptivos eficazes deve ser recomendado a mulheres em idade fértil durante o tratamento com capivasertibe e por 1 mês após a última dose. Pacientes do sexo masculino em tratamento que tenham parceiras em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 4 meses após a última dose.

4. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CAPIVASERTIBE

4.1. Objetivo

O objetivo é apresentar, utilizando metodologia de revisão sistemática da literatura, revisão dos dados sobre eficácia e segurança do capivasertibe em associação com fulvestranto no tratamento de pacientes com câncer de mama avançado, RH+/HER2- e via *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada. A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), é apresentada na Quadro 6.

Quadro 6: Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

Componente	Descrição
P (população)	Pacientes com câncer de mama avançado, RH+, HER2- e via <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> alterada. Subgrupo de interesse: após o uso de TE + iCDK4/6.
I (intervenção)	Capivasertibe associado ao fulvestranto
C (comparador)	Placebo, ausência de tratamento, comparadores ativos (quimioterapia/hormonioterapia)
O (desfecho)	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
T (tipo de estudos)	Ensaio clínico randomizado

HER2-: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo; RH+: receptor hormonal positivo.

Fonte: elaboração própria.

4.2. Métodos

4.2.1. Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane CENTRAL (*Cochrane Controlled Register of Trials*), no dia 14 de novembro de 2025. A estratégia de busca foi ampla, incluindo termos relacionados à população (pacientes com câncer de mama) e à intervenção de interesse (capivasertibe). Não foram incluídos filtros para delineamento de estudo ou restrições de data, idioma ou tipo de publicação (resumo de congresso ou textos completos). As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas no Quadro 7.

Quadro 7: Estratégias de busca completas.

Base de dados	Estratégia	Referências
MEDLINE (via PubMed)	("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	140

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca do Brasil Ltda.

	"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-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide" OR "AZD5363")	
Embase	('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 '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')	579
Cochrane CENTRAL	("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 "Breast Neoplasm" 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
LILACS	Capivasertib OR Capivasertibe	0

Fonte: elaboração própria.

Além disso, 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.

4.2.2. Seleção dos estudos, extração de dados, descrição dos estudos incluídos e análise dos dados

Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do software EndNote, os artigos das bases de dados foram inicialmente avaliados por meio da leitura de títulos e resumos usando o gerenciador de referências Rayyan. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram avaliados por meio da análise de texto completo, utilizando tabela de MS Excel desenvolvida para a presente revisão. O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

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. Não foram realizadas restrições relacionadas à data de publicação e tipo de publicação (texto completo, resumo). Os artigos incluídos foram apresentados de forma descritiva e as suas principais características foram sumarizadas em tabelas. Essa descrição foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor.

Adicionalmente, foi realizada metanálise para sumarizar a evidência nos desfechos de eficácia: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e taxa de resposta objetiva (TRO). Não foram realizadas metanálise no restante dos desfechos de eficácia (qualidade de vida, SLP2 e tempo até início de quimioterapia subsequente) por serem reportados em apenas um dos estudos. A extração de dados para metanálise foi realizada por um revisor e conferida por segundo revisor, utilizando tabelas em MS Excel. As metanálises foram realizadas por meio de abordagem frequentista, com modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância e estimador de máxima verossimilhança restrita para o tau. Os resultados são apresentados com a medida de efeito HR, acompanhada do intervalo de confiança de 95% (IC95%). As metanálises foram conduzidas no R, versão 4.2.3 (pacote meta versão 6.2-1).

4.2.3. Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

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)*.⁷¹ Além disso, foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de maior relevância clínica, através da metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).⁷²

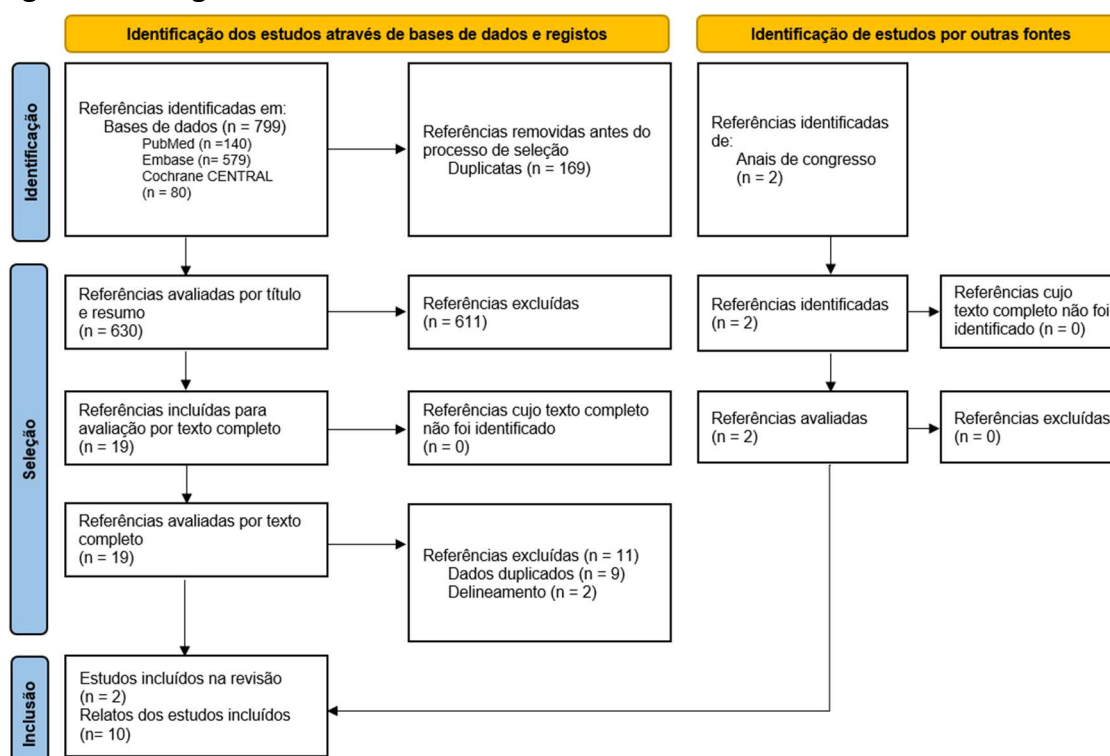
As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discrepância.

4.3. Resultados

4.3.1. Seleção e inclusão dos estudos

A Figura 5 apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com o recomendado pelo *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses* (PRISMA). Em busca na literatura, foram identificadas 630 referências únicas, das quais 19 foram selecionadas para a avaliação do texto completo e 8 foram incluídas. Identificou-se ainda dois resumos de congresso, através de anais de congresso. Duas dessas referem-se ao estudo FAKTION, e oito ao estudo CAPItello-291.⁷³⁻⁸¹ A lista completa dos artigos excluídos, com o motivo para a exclusão, é apresentada no APÊNDICE 1.

Figura 5: Fluxograma de inclusão de estudos.



Fonte: elaboração própria.

O estudo FAKTION (NCT01992952) é reportado em dois artigos:

- Jones e colaboradores (2020), apresenta as análises primárias de SLP, com análise dos dados coletados até 30 de janeiro de 2019.⁷⁴
- Howell e colaboradores (2022), apresenta dados de SG e atualização de dados de SLP, após mais 34 meses de acompanhamento, com análise dos dados coletados até o dia 25 de novembro de 2021.⁷⁵

O estudo CAPItello-291 (NCT04305496) é reportado em quatro artigos e quatro resumos de congresso:

- Turner e colaboradores (2023), apresenta dados de SLP, SG, taxa de resposta objetiva (na população global e com mutações em *PIK3CA/AKT1/PTEN*), segurança e qualidade de vida, com análise de dados coletados até 15 de agosto de 2022.⁷³
- Howell e colaboradores (2024), apresenta em resumo de congresso, dados de sobrevida global estratificado pelos diferentes tipos de mutação na via PI3K/AKT/PTEN, com análise dos dados coletados até 15 de agosto de 2022.⁷⁶
- Oliveira e colaboradores (2024), apresenta dados de qualidade de vida, com análise de dados até 15 de agosto de 2022.⁷⁸
- Rugo e colaboradores (2024), apresenta dados relacionados à segurança dos pacientes, com análise dos dados coletados até 15 de agosto de 2022.⁷⁹
- Rugo e colaboradores (2024), em resumo de congresso, apresenta dados de segunda SLP e tempo até a primeira quimioterapia subsequente, com análise dos dados coletados até 15 de agosto de 2022.⁸⁰
- Jhaveri e colaboradores (2025), em resumo de congresso, apresenta dados de SLP em pacientes com tumores alterados em *PTEN*, com dados coletados até 15 de agosto de 2022.⁸¹
- Hu e colaboradores (2025), apresenta dados de SLP, SG, taxa de resposta objetiva, e segurança da população chinesa derivada do estudo CAPitello-291, incluindo pacientes do estudo global e de uma coorte estendida, com análise de dados coletados até 8 de maio de 2023. Dado que os resultados são fornecidos em sua maioria de forma agregada, incluindo participantes já descritos em outras publicações, estes serão descritos detalhadamente no APÊNDICE 2.⁷⁷
- Rugo e colaboradores (2025), apresentam dados de SLP por subgrupos de linha de TE, considerando uma, duas e duas linhas após iCDK4/6.⁸²

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. Os outros dois protocolos (NCT04305496 e NCT01992952) já tiveram seus resultados publicados em artigos e foram incluídos nesta revisão sistemática.⁷³⁻⁷⁵

4.3.2. Características dos estudos incluídos

Os dois estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e segurança de capivasertibe em associação com fulvestranto em comparação ao

placebo em associação com fulvestranto. Neste relatório, esses grupos serão chamados capivasertibe e placebo, respectivamente.

Em ambos os estudos, a administração do fulvestranto ocorreu no dia 1 de cada ciclo, sendo administrados 500 mg em duas injeções intramusculares, com uma dose adicional no dia 15 do primeiro ciclo. O capivasertibe 400 mg ou o placebo foi administrado de forma oral, duas vezes ao dia, em intervalos intermitentes (quatro dias de administração seguidos por três dias sem administração), a iniciar no dia 15 do primeiro ciclo.

O ECR de fase II FAKTION incluiu mulheres adultas pós-menopáusicas, com câncer de mama localmente avançado ou metastático com receptor de estrogênio positivo e HER2-, com resistência a inibidores de aromatase. Foram incluídas 140 pacientes, sendo 69 randomizadas para o grupo capivasertibe e 71 para o grupo placebo; dessas, 59 apresentavam alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* (39 no grupo capivasertibe e 37 no grupo placebo; Tabela 1). Nenhum dos pacientes do estudo havia feito uso prévio de iCDK4/6, devido aos mesmos não estarem amplamente disponíveis no período de recrutamento dos pacientes.⁷⁴

O ECR de fase III CAPitello-291 incluiu homens ou mulheres (pré, peri e pós-menopausa) acima de 18 anos, com câncer de mama localmente avançado ou metastático RH+/HER2-, com resistência a inibidores de aromatase e com ou sem uso prévio de iCDK4/6. Foram incluídos 708 pacientes, sendo 355 randomizados para o grupo capivasertibe e 353 para o grupo placebo. Foi possível avaliar a presença de alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* em 602 pacientes. Desses, 289 apresentavam alguma alteração (155 no grupo capivasertibe e 134 no grupo placebo; Tabela 1), dos quais 206 (71%) haviam utilizado iCDK4/6 em linha de tratamento prévia (113 no grupo capivasertibe e 93 no grupo placebo).⁷⁵

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 ^b	SLP	SLP2	SG	TRO	Tempo até quimioterapia	Tempo até deterioração da qualidade de vida ^d
FAKTION ^{74,75}	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 ^a 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) ^c	NA	NA
		Placebo ^a 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) ^c	NA	NA
CAPItello-291 ^{73,76-81}	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).

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

^b Dado da população total dos estudos.

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

^d 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.

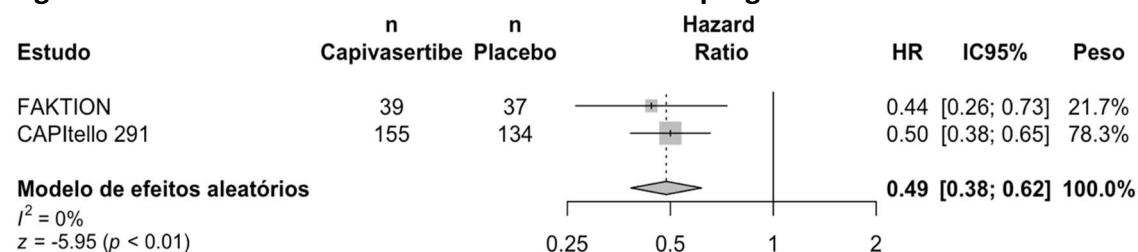
4.3.3. Síntese dos resultados da eficácia e segurança de capivasertibe

De acordo com a evidência identificada na literatura, capivasertibe em associação a fulvestranto demonstra ser eficaz e seguro no tratamento do câncer de mama avançado RH+, HER2-, com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* e progressão da doença após tratamento TE, com benefício em SLP, SG, TRO, SLP2, manutenção da qualidade de vida, atraso no início de quimioterapia e bom perfil de segurança. Tal conclusão é obtida a partir dos dois estudos incluídos, FAKTION e CAPItello-291, e das metanálises utilizando os dados desses estudos.^{74,75} Digno de nota, a síntese e descrição da evidência seguem a indicação de bula, com os dados de eficácia sendo baseados apenas na análise dos pacientes com alteração da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Para a segurança do medicamento, a análise foi realizada utilizando dados da população total.

4.3.3.1. Sobrevida livre de progressão

Considerando o subgrupo de pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, o uso de capivasertibe apresentou benefício significativo, em comparação ao placebo, no desfecho primário de SLP nos dois estudos identificados na literatura (Tabela 1 e Figura 6). No estudo FAKTION, o uso de capivasertibe reduziu o risco de progressão da doença ou óbito em 56% em relação ao placebo (*hazard ratio* [HR] 0,44; IC95% 0,26 a 0,72; $p = 0,0014$).^{74,75} A mediana da SLP foi de 12,8 meses no grupo capivasertibe e 4,6 meses no grupo placebo. No estudo CAPItello-291, a redução do risco de progressão da doença ou óbito foi de 50% (HR 0,50; IC95% 0,38 a 0,65; $p < 0,001$), com mediana de SLP de 7,3 meses entre os pacientes tratados com capivasertibe e 3,1 meses no grupo placebo.⁷³ Na metanálise, observou-se que o uso de capivasertibe reduziu o risco de progressão da doença ou óbito em 51% em relação ao placebo (HR 0,49; IC95% 0,38 a 0,62; $p < 0,01$; Figura 6).^{73,75}

Figura 6: Metanálise do desfecho sobrevida livre de progressão.



O estudo CAPItello-291 avaliou subgrupo específico após o uso de iCDK4/6, com resultados consistentes em relação a população total, com redução de 51% no risco de

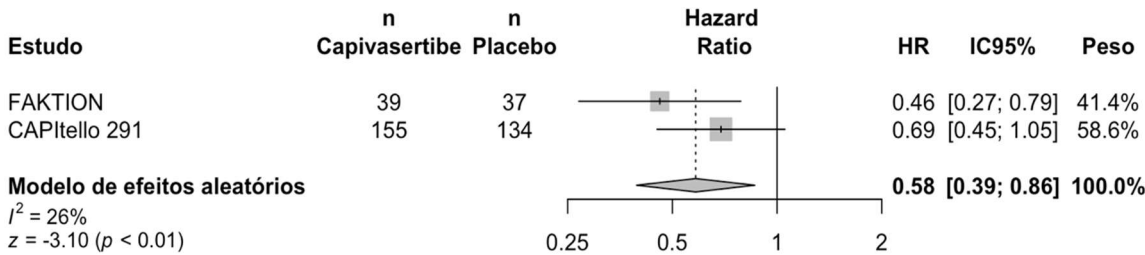
progressão ou óbito (HR 0,49; IC95% 0,36 a 0,66).⁷³ Esse benefício foi numericamente superior ao observado entre pacientes sem uso prévio de iCDK4/6 (HR 0,65; IC95% 0,38 a 1,08).

Além disso, em análises de subgrupo por linhas de tratamento prévio no CAPitello-291 (população com alteração em *PIK3CA/AKT1/PTEN*, excluindo pacientes que receberam quimioterapia prévia para doença avançada), o capivasertibe associado ao fulvestranto demonstrou benefício consistente em SLP. Especificamente no subgrupo de pacientes tratados em segunda linha após progressão a iCDK4/6 + TE observou-se redução de 50% no risco de progressão ou morte (HR 0,50; IC95% 0,35 a 0,71) com mediana de SLP de 7,0 meses (IC95% 5,4 a 8,5) vs. 2,6 meses (IC95% 1,8 a 3,5) em comparação ao placebo. Estes resultados indicam que o capivasertibe mantém eficácia após exposição prévia a iCDK4/6, e reforçam a evidência de que a TE isolada apresenta desempenho limitado após progressão sob regimes contendo iCDK4/6.⁸²

4.3.3.2. Sobrevida global

Em relação ao desfecho sobrevida global, no estudo FAKTION, o uso de capivasertibe foi associado a redução de 64% no risco de óbito na população com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* (HR 0,46; IC95% 0,27 a 0,79; $p = 0,0047$), com mediana de sobrevida de 38,9 meses no grupo capivasertibe e 20,0 meses no grupo placebo (Tabela 1).⁷⁵ No estudo CAPitello-291, a sobrevida após 18 meses foi 73,2% no grupo capivasertibe e 62,9% no grupo placebo (HR 0,69; IC95% 0,45 a 1,05; Tabela 1).⁷³ Na metanálise, ao combinar os estudos CAPitello-291 e FAKTION, observou-se que o uso de capivasertibe reduziu de forma significativa o risco de óbito em 42%, em comparação ao placebo (HR 0,58; IC95% 0,39 a 0,86; $p < 0,01$; Figura 7).

Figura 7: Metanálise do desfecho sobrevida global.



HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.
 Fonte: elaboração própria.

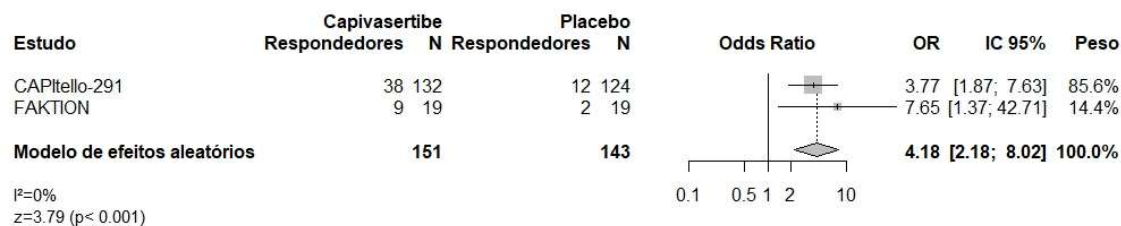
4.3.3.3. Taxa de resposta objetiva

A TRO em ambos os estudos foi estimada a partir da proporção de pacientes que obteve resposta completa ou parcial, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) v1.1. Em ambos os estudos foram considerados para as análises os pacientes com doença mensurável na linha de base. Para rigor metodológico,

utilizaram-se os dados avaliados pelo investigador, visto que no estudo FAKTION não foi realizada avaliação central para este desfecho. No estudo CAPItello-291 foi reportado também OR ajustado por regressão logística para metástase hepática e uso prévio de iCDK4/6, o qual não foi utilizado na metanálise para manter comparabilidade entre os estudos. Considerando o subgrupo de pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, o uso de capivasertibe apresentou benefício, em comparação ao placebo, nos dois estudos identificados na literatura (Tabela 1).

No estudo FAKTION, o uso de capivasertibe elevou significativamente as chances de resposta objetiva em relação ao placebo (razão de chances [*odds ratio*, OR] 7,65; IC95% 1,37 a 42,71; $p < 0,05$), com taxa de resposta em 47,4% e 10,5% dos pacientes, respectivamente.⁷⁴ O estudo CAPItello-291 também identificou aumento das chances de resposta objetiva (OR 3,77; IC95% 1,87 a 7,63) com o uso de capivasertibe, com taxas de 28,8% neste grupo em relação a 9,7% no placebo, embora sem análise de significância estatística por ser um desfecho secundário.⁷³ A razão de chances ajustada reportada pelos autores do CAPItello-291 foi 3,93 (IC95% 1,93 a 8,04). Na metanálise observou-se que o uso de capivasertibe aumentou de forma significativa a chance de se alcançar uma resposta objetiva, em comparação ao placebo (OR 4,18; IC95% 2,18 a 8,02; $p < 0,001$; Figura 8).

Figura 8: Metanálise do desfecho de taxa de resposta objetiva.



IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: razão de chances (*odds ratio*).
Fonte: elaboração própria.

4.3.3.4. Sobrevida livre de segunda progressão

A sobrevida livre de segunda progressão (SLP2), definida como o tempo da randomização até segunda progressão ou morte, foi reportada apenas no estudo CAPItello-291. Nos 289 pacientes do subgrupo com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* foram identificados 79 eventos (51%) de SLP2 no grupo capivasertibe comparado à 87 eventos (64,9%) no grupo placebo. O uso de capivasertibe diminuiu em 48% o risco de segunda progressão da doença ou

morte em comparação ao placebo (HR 0,52; IC95% 0,38 a 0,71), sugerindo um benefício no atraso desses eventos (SLP2 de 15,5 meses com capivasertibe vs. 10,8 meses com placebo).⁸⁰

4.3.3.5. Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada apenas no estudo CAPitello-291, por meio do questionário *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30* (módulo central para qualidade de vida) ou *QLQ-BR23* (módulo específico para mama). Os resultados dos pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, consistentes com os da população global do estudo, demonstraram que o capivasertibe foi capaz de promover a manutenção da qualidade de vida dos pacientes quando comparado ao placebo.⁷⁸

A mudança das médias nos escores de qualidade de vida global em relação ao momento basal foi de -0,60 pontos no grupo capivasertibe e -3,73 pontos no grupo placebo, com diferença de 3,12 pontos entre grupos (IC95% -0,97 a 7,21; $p > 0,05$). Além disso, a mediana do tempo até a deterioração da qualidade de vida foi significativamente maior no grupo capivasertibe (mediana: 24,9; intervalo interquartil [IIQ] 13,8 a não alcançado) em relação ao placebo (mediana: 12 meses; IIQ 10,2 a 15,7). A intervenção promoveu uma redução significativa de 30% no risco de piora na qualidade de vida (HR 0,7; IC95% 0,53 a 0,92).⁷⁸

4.3.3.6. Tempo até início de quimioterapia subsequente

O tempo até o início da primeira quimioterapia subsequente, definido como o intervalo da randomização até o dia de início da primeira quimioterapia subsequente ou morte, foi reportado apenas no estudo CAPitello-291. Na população com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* ($n = 289$), 103 pacientes do grupo capivasertibe iniciaram quimioterapia subsequente, com mediana de 11 meses, comparado à 100 pacientes do grupo placebo, com mediana de 6 meses. O uso de capivasertibe reduziu em 44% o risco de iniciar a quimioterapia (HR 0,56; IC95% 0,42 a 0,74), sem análise de significância estatística por ser um desfecho secundário.⁸⁰

4.3.3.7. Segurança

Em relação à segurança, observa-se um perfil consistente de capivasertibe nos estudos. Apesar do maior número de eventos adversos com a combinação de capivasertibe + fulvestranto versus fulvestranto monoterapia, o quantitativo de eventos sérios foi de 16,1%, e os eventos adversos levando a descontinuação ficaram abaixo de 13%. No estudo FAKTION, a taxa de descontinuação para o grupo capivasertibe devido a eventos adversos foi de 12% (8 pacientes, sendo os eventos mais comuns a erupção cutânea [6] e diarreia [3]). Eventos adversos sérios,

reportados apenas para o grupo capivasertibe, foram lesão renal, diarreia, erupção cutânea, pneumonia, hiperglicemia, perda de consciência, sepse e vômito.⁷⁴ No estudo CAPitello-291, a taxa de descontinuação devido a eventos adversos foi de 13% (46 pacientes) para o grupo capivasertibe e 2,3% (13 pacientes) para o grupo placebo, sendo diarreia e erupção cutânea os eventos adversos levando à descontinuação mais prevalentes. Não houve óbitos relacionados aos tratamentos.⁷⁹

4.3.4. Avaliação de risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos FAKTION e CAPitello-291 foi realizada de acordo com a ferramenta RoB 2. Foram avaliados os desfechos: 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, reportados apenas no estudo CAPitello-291. Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés em todos os desfechos e domínios, conforme representado na Figura 9.⁷³

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.

4.3.5. Avaliação da certeza da evidência

Foi realizada avaliação da qualidade da evidência para os desfechos: SLP, SG, TRO, qualidade de vida, SLP2, tempo até quimioterapias subsequente, eventos adversos sérios e eventos adversos levando a descontinuação. Os estudos incluídos foram avaliados como o baixo risco de viés para todos os desfechos (as avaliações completas são apresentadas com a descrição detalhada dos estudos), e a qualidade da evidência foi classificada como alta para todos os desfechos avaliados (Tabela 2).

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							Sumário de Resultados
Pacientes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza da evidência	
Sobrevida livre de progressão							
365 (2 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,49 (IC95% 0,36 a 0,62)
Sobrevida global							
365 (2 ECR)	não grave	não grave ^b	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,58 (IC95% 0,39 a 0,86)
Eventos adversos sérios							Os eventos adversos mais frequentes (porém não necessariamente associados ao medicamento) foram diarreia, erupção cutânea, náusea, vômito, hiperglicemia e fadiga.
848 (2 ECR) ^a	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Eventos adversos levando a descontinuação							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.
848 (2 ECR) ^a	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	
TRO							
294 (2 ECR) ^d	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	OR 4,18; IC95% 2,18 a 8,02
Tempo até início de quimioterapia subsequente							
289 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,56; IC95% 0,42 a 0,74
Sobrevida livre de segunda progressão							
289 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	não identificado	⊕⊕⊕⊕ Alta	HR 0,52; IC95% 0,38 a 0,71

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca do Brasil Ltda.

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

^a 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.

^b 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.

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

^d 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.

4.3.6. Descrição detalhada dos estudos incluídos

4.3.6.1. Estudo FAKTION

O ECR FAKTION é um estudo de fase II, duplo cego, realizado em 19 centros do Reino Unido, que avaliou a eficácia e a segurança de capivasertibe associado a fulvestranto em mulheres com câncer de mama avançado ou metastático, RH+, HER2-, resistentes a inibidores de aromatase. Foram elegíveis mulheres pós-menopáusicas com pelo menos 18 anos, com câncer de mama metastático ou localmente avançado inoperável, com receptor de estrogênio positivo e HER2-, e com um status de desempenho ECOG de 0 a 2. As pacientes haviam recebido até três linhas de TE e uma linha de quimioterapia citotóxica previamente para o tratamento de doença metastática. Foram excluídas pacientes que receberam tratamento prévio com fulvestranto ou outros inibidores da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*. O desfecho primário do estudo foi SLP. Nenhum dos pacientes do estudo havia feito uso prévio de iCDK4/6, devido aos mesmos não estarem amplamente disponíveis no período de recrutamento dos pacientes.

As pacientes foram randomizadas 1:1 para o grupo capivasertibe ou placebo. O tratamento se manteve até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, perda de acompanhamento ou retirada do consentimento. Por estar associado a mecanismos de resistência ao tratamento, as pacientes foram avaliadas em relação a ter ou não alterações da via de sinalização *PIK3CA/AKT/PTEN*. Para isso, inicialmente foram verificadas mutações no éxon 9 (E542K ou E545K) ou no éxon 20 (H1047R ou H1047L) do gene *PIK3CA*, por PCR digital em gotas (ddPCR) ou pirosequenciamento, e pela expressão da proteína PTEN, por imunohistoquímica.

Foram randomizadas 140 pacientes, sendo 69 para o grupo capivasertibe e 71 para placebo. Foram incluídas 59 pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT/PTEN*, sendo 31 no grupo capivasertibe e 28 no grupo placebo.

A mediana de exposição de linhas de tratamento endócrino para doença localmente avançada ou metastática foi de 1 linha tanto para a população do braço de capivasertibe e fulvestranto (intervenção), quanto para a população de placebo e fulvestranto. 25% das pacientes no grupo intervenção fizeram quimioterapia para doença metastática versus 28% das pacientes do grupo placebo.

Os resultados da análise primária da SLP, juntamente com a SG e TRO dos pacientes com alteração da via *PIK3CA/AKT/PTEN* e da população geral, conforme publicação de Jones e colaboradores (2020), são sumarizados na Tabela 3.⁷⁴

Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo FAKTION para população com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

	Capivasertibe	Placebo	<i>Hazard ratio</i> ou <i>odds ratio</i> ^a
	n = 31 (53%)	n = 28 (47%)	
Sobrevida livre de progressão (meses)	9,5 (6,6 a 13,7)	5,2 (3,1 a 8,4)	0,59 (IC95% 0,34 a 1,03)
Sobrevida global (meses)	30,5 (17,6 a não alcançada)	18,7 (14,1 a 21,2)	0,53 (0,21 a 1,33)
Taxa de resposta objetiva^b	47%	11%	7,65 (IC 95% 1,37 a 42,71)

Dados apresentados como mediana (IC95%).

^a HR ajustado para o status da via, resistência primária ou secundária ao inibidor da aromatase e doença mensurável ou não mensurável.

^b Avaliada em 19 pacientes do grupo capivasertibe e 19 pacientes do grupo placebo.

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: adaptada de Jones et al., 2020.⁷⁴

Considerando o subgrupo de pacientes com alteração da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, a mediana da SLP foi 9,5 meses (IC95% 6,6 a 13,7) no grupo capivasertibe e 5,2 meses (IC95% 3,1 a 8,4) no grupo placebo (HR 0,59; IC95% 0,34 a 1,03; $p = 0,064$). Entre os pacientes com doença mensurável (19 em cada grupo), 9 (47%) no grupo capivasertibe e 2 (11%) no placebo apresentaram resposta objetiva da doença (OR 7,65; IC95% 1,37 a 42,71; $p = 0,020$). A mediana da sobrevida global foi de 30,5 meses (IC95% 17,6 a não alcançada) no grupo capivasertibe, e de 18,7 meses (IC95% 14,1 a 21,2) no grupo placebo (HR 0,53; IC95% 0,21 a 1,33; $p = 0,17$). Entretanto, cabe ressaltar que no artigo de Jones e colaboradores (2020) a mediana do tempo de seguimento para a análise de sobrevida global foi apenas 12 meses, e os dados estavam imaturos para avaliação deste desfecho. Digno de nota, considerando a população total do estudo, que incluiu pacientes sem alterações na via *PIK3CA/AKT/PTEN*, foi observado benefício significativo de capivasertibe em relação a placebo para o desfecho SLP (HR 0,58; IC95% 0,39 a 0,85; $p = 0,0049$), com tendência de benefício para o desfecho sobrevida global (HR 0,59; IC95% 0,34 a 1,05; $p = 0,071$).

Em relação à avaliação de segurança, 28 pacientes (41%) necessitaram redução na dose de capivasertibe devido a eventos adversos; desses, 3 descontinuaram o tratamento. Outros 5 pacientes descontinuaram o tratamento sem redução da dose, totalizando 8 pacientes (12%) que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Os eventos adversos reportados por esses pacientes incluíram erupção cutânea (6 pacientes), diarreia (3), hipoglicemia (1), náusea (1), vômito (1), estomatite (1) e sudorese (1). A proporção de participantes que tiveram eventos grau 3 a 5 (independentemente da causalidade) foi de 45 (65%) no grupo capivasertibe e 35 (50%) no grupo placebo. Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns foram hipertensão (22 [32%] no grupo capivasertibe e 17 [24%] no grupo placebo), diarreia (10 [14%] e três [4%]), erupção cutânea (14 [20%] e 0), infecção (quatro [6%] e dois [3%]) e fadiga (um [1%]).

e três [4%]). Eventos adversos sérios reportados apenas no grupo capivasertibe incluíram lesão renal, diarreia, erupção cutânea, hiperglicemia, perda de consciência, sepse e vômito. Um óbito no grupo capivasertibe, por infecção pulmonar atípica, foi considerado possivelmente relacionado ao tratamento; um outro óbito neste grupo teve causa desconhecida. Todos os demais óbitos (19 no grupo capivasertibe e 31 no grupo placebo) foram relacionados à doença, e não ao tratamento.

No estudo de Howell e colaboradores (2022), a data de corte para análise dos dados foi 25 de novembro de 2021 (34 meses adicionais de acompanhamento).⁷⁵ Adicionalmente às análises gênicas realizadas na publicação anterior para verificar alterações da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, foi pesquisada a mutação E17K no gene *AKT1*, e um painel de genes, por sequenciamento de nova geração [NGS]). Essas técnicas para identificação de alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* definiram novos subgrupos de análise. Dessa forma, são apresentados resultados da população total *intention-to-treat* (ITT), e dos três subgrupos com alteração da via, definidos de acordo com a técnica utilizada: subgrupo original (grupo definido nas análises primárias, com alteração identificadas no gene *PIK3CA* por ddPCR ou pirosequenciamento e alterações em *PTEN* identificadas por imunohistoquímica), subgrupo expandido (além dos pacientes com alterações identificadas no gene *PIK3CA* por ddPCR ou pirosequenciamento e alterações em *PTEN* identificadas por imunohistoquímica, incluiu pacientes com alterações no gene *AKT1* identificadas por teste genéticos mais modernos; este grupo 20 pacientes dos 81 originalmente considerados sem alterações), e subgrupo NGS (incluiu apenas os pacientes com alteração identificada por NGS nos genes da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*).

Considerando as definições de subgrupo expandido, 76 (54%) pacientes incluídos no estudo apresentavam alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* (39 no grupo capivasertibe e 37 no grupo placebo). As características basais dos pacientes com alteração na via eram semelhantes entre o grupo capivasertibe e o grupo placebo (Tabela 4), sendo que a proporção de pacientes com mutação em cada um dos genes *PIK3CA*, *AKT1* e *PTEN* também foi bem distribuída (Figura 10).

Tabela 4: Características basais dos pacientes no estudo FAKTION com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* (subgrupo expandido).

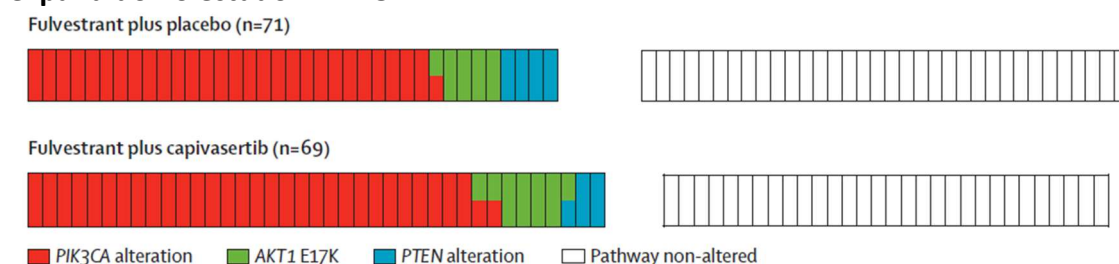
	Capivasertibe (n = 39)	Placebo (n = 37)
Idade (anos)	60 (55 a 69); 46 a 81	62 (56 a 68); 47 a 73
Status de performance ECOG (exame físico)		
0	25 (64%)	25 (68%)
1	14 (36%)	9 (24%)
2	0	1 (3%)
Sem informação	0	2 (5%)
Subtipo histopatológico		

Carcinoma ductal invasivo	33 (85%)	31 (82%)
Câncer lobular invasivo	2 (5%)	5 (14%)
Carcinoma ductal invasivo misto e câncer lobular invasivo	3 (8%)	0
Outros	1 (3%)	1 (3%)
Estágio		
III inoperável	0	1 (3%)
IV	38 (97%)	35 (95%)
Sem informação	1 (3%)	1 (3%)
Número de locais da doença		
Mediana (IIQ); intervalo	2 (2 a 3); 1 a 5	2 (1 a 3); 1 a 5
1	8 (21%)	11 (30%)
≥ 2	31 (79%)	26 (70%)
Locais das metástases^a		
Cérebro	1 (3%)	1 (3%)
Fígado	22 (56%)	12 (32%)
Pulmão	17 (44%)	17 (46%)
Osso	34 (87%)	28 (76%)
Linfonodo	14 (36%)	19 (51%)
Pericárdio ou pleura	2 (5%)	0
Parede torácica ou pele	0	2 (5%)
Outros	2 (5%)	0
Doença visceral	30 (77%)	24 (65%)
Doença mensurável	27 (69%)	26 (70%)
Resistência primária ou secundária ao inibidor da aromatase		
Primária	15 (38%)	10 (27%)
Secundária	24 (62%)	27 (73%)
Cirurgia mamária prévia	34 (87%)	32 (86%)
Terapia endócrina adjuvante prévia	34 (87%)	35 (95%)
Qualquer tamoxifeno	23 (59%)	23 (62%)
Qualquer inibidor de aromatase	22 (56%)	21 (57%)
Qualquer hormônio liberador de gonadotrofina	2 (5%)	0
Outros	1 (3%)	0
Sem informação	0	0
Quimioterapia adjuvante prévia	20 (51%)	21 (57%)
Baseado em antraciclina	7 (18%)	10 (27%)
Baseado em taxano	1 (3%)	4 (11%)
Antraciclina mais taxano	8 (21%)	2 (5%)
Ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil ou capecitabina	2 (5%)	4 (11%)
Outros	1 (3%)	1 (3%)
Sem informação	1 (3%)	0
Tratamento endócrino prévio (metastático ou em estágio avançado local)		
Nenhuma linha	6 (15%)	2 (5%)
1 linha	22 (56%)	26 (70%)
≥ 2 linhas	11 (28%)	9 (24%)
Sem informação	0	0
Quimioterapia metastática para câncer de mama avançado	9 (23%)	9 (24%)
Baseado em capecitabina	0	1 (3%)
Baseado em taxano	5 (13%)	5 (14%)
Baseado em antraciclina	2 (5%)	3 (8%)
Antraciclina e taxano combinados	1 (3%)	0
Outros	1 (3%)	0

Dados são apresentados como mediana (intervalo interquartil) e amplitude ou n de pacientes (%).

Fonte: adaptada de Howell et al., 2022.⁷⁵

Figura 10: Alterações genéticas na via *PI3K/AKT/PTEN* nos pacientes do subgrupo expandido no estudo FAKTION.



Fonte: adaptada de Howell et al., 2022.⁷⁵

Os resultados dos desfechos de SLP e sobrevida global são apresentados na Tabela 5 para a população ITT e para cada subgrupo de via alterada. A mediana de acompanhamento da população geral ITT foi de 58,5 meses (intervalo interquartil [IIQ] 45,9 a 64,1) para os pacientes do grupo capivasertibe, e de 62,3 meses (IIQ 62,1 a 70,3) para os pacientes do grupo placebo. A mediana de acompanhamento do subgrupo expandido foi de 54,3 meses (IIQ 45,5 a 61,2) entre os que receberam capivasertibe, e de 62,3 meses (IIQ 62,1 a não alcançado) entre os que receberam placebo.

O benefício do tratamento com capivasertibe foi observado nos pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* independente do critério para classificação (Tabela 5). Considerando o subgrupo com alteração na via de acordo com a classificação expandida, a mediana de SLP foi maior entre os que receberam capivasertibe do que naqueles que receberam placebo: 12,8 meses (IC95% 6,6 a 18,8) e 4,6 meses (2,8 a 7,9), respectivamente (HR 0,44; IC95% 0,26 a 0,72; Figura 11). Até o momento das análises, 25 (64%) no grupo capivasertibe e 32 (86%) no grupo placebo haviam ido a óbito. A mediana de sobrevida global foi de 38,9 meses (IC95% 23,3 a 50,7) no grupo capivasertibe e 20,0 meses (IC95% 14,8 a 31,4) no grupo placebo, indicando benefício de capivasertibe (HR 0,46; IC95% 0,27 a 0,79; Figura 12).

Digno de nota, considerando a população geral do estudo, capivasertibe também apresentou benefício significativo para o desfecho SLP (HR 0,56; IC95% 0,38 a 0,81; $p = 0,0023$) e sobrevida global (HR 0,66; IC95% 0,45 a 0,97; $p = 0,035$).

O perfil de segurança de capivasertibe (Tabela 6) se manteve semelhante ao observado em menor tempo de seguimento.⁷⁴ Houve um evento adverso sério (pneumonia) adicional reportado no grupo capivasertibe, suspeito de ser relacionado ao tratamento.

Tabela 5: Sobrevida livre de progressão e sobrevida global na população *intention-to-treat* e nos subgrupos do estudo FAKTION.

	Capivasertibe		Placebo		HR não ajustado (IC95%) valor-p	HR ajustado (IC95%) valor-p
	Número de eventos/número de pacientes (%)	Mediana (IC95%) (meses)	Número de eventos/número de pacientes (%)	Mediana (IC95%) (meses)		
Sobrevida livre de progressão						
População total do estudo (ITT)	54/69 (78%)	10,3 (5,0 a 13,4)	64/71 (90%)	4,8 (3,1 a 7,9)	0,55 (0,38 a 0,80) p = 0,0019	0,56 (0,38 a 0,81) p = 0,0023
Subgrupo original	26/31 (83%)	10,5 (6,6 a 18,7)	28/28 (100%)	5,2 (3,1 a 8,4)	0,51 (0,30 a 0,89) p = 0,018	0,47 (0,26 a 0,84) p = 0,011
Subgrupo expandido	30/39 (77%)	12,8 (6,6 a 18,8)	36/37 (97%)	4,6 (2,8 a 7,9)	0,46 (0,28 a 0,75) p = 0,0021	0,44 (0,26 a 0,72) p = 0,0014
Subgrupo NGS	25/34 (74%)	13,4 (6,6 a 20,7)	29/29 (100%)	3,1 (2,8 a 7,7)	0,35 (0,20 a 0,63) p = 0,0004	0,36 (0,20 a 0,65) p = 0,0007
Sobrevida global						
População total do estudo (ITT)	49/69 (71%)	29,3 (23,7 a 39,0)	59/71 (83%)	23,4 (18,7 a 32,7)	0,66 (0,45 a 0,96) p = 0,030	0,66 (0,45 a 0,97) p = 0,035
Subgrupo original	20/31 (64%)	33,5 (22,3 a 50,7)	24/28 (86%)	20,9 (15,5 a 36,1)	0,51 (0,28 a 0,94) p = 0,030	0,50 (0,27 a 0,92) p = 0,025
Subgrupo expandido	25/39 (64%)	38,9 (23,3 a 50,7)	32/37 (86%)	20,0 (14,8 a 31,4)	0,49 (0,29 a 0,84) p = 0,0091	0,46 (0,27 a 0,79) p = 0,0047
Subgrupo NGS	21/34 (61%)	39,0 (22,3 a 50,7)	25/29 (86%)	20,9 (14,1 a 35,4)	0,43 (0,24 a 0,78) p = 0,0056	0,44 (0,24 a 0,81) p = 0,0076

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ITT: *intention-to-treat*; NGS: sequenciamento de nova geração.

Fonte: adaptada de Howell et al., 2022.⁷⁵

Figura 11: Sobrevida livre de progressão no estudo FAKTION, em pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

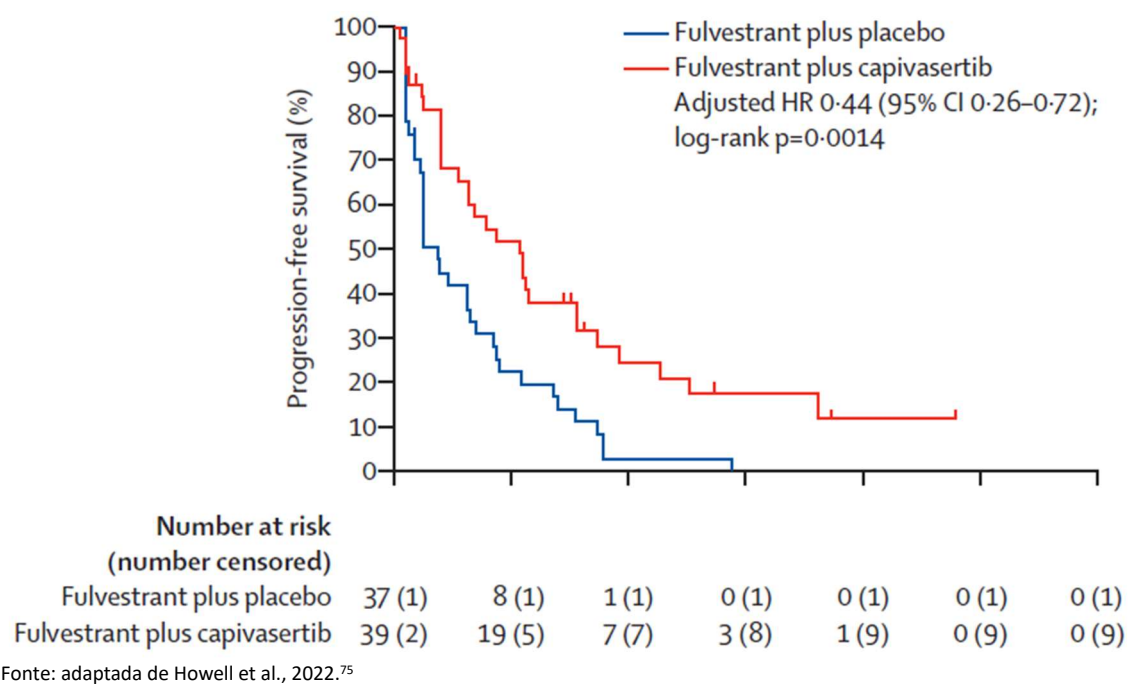


Figura 12: Sobrevida global do estudo FAKTION, em pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

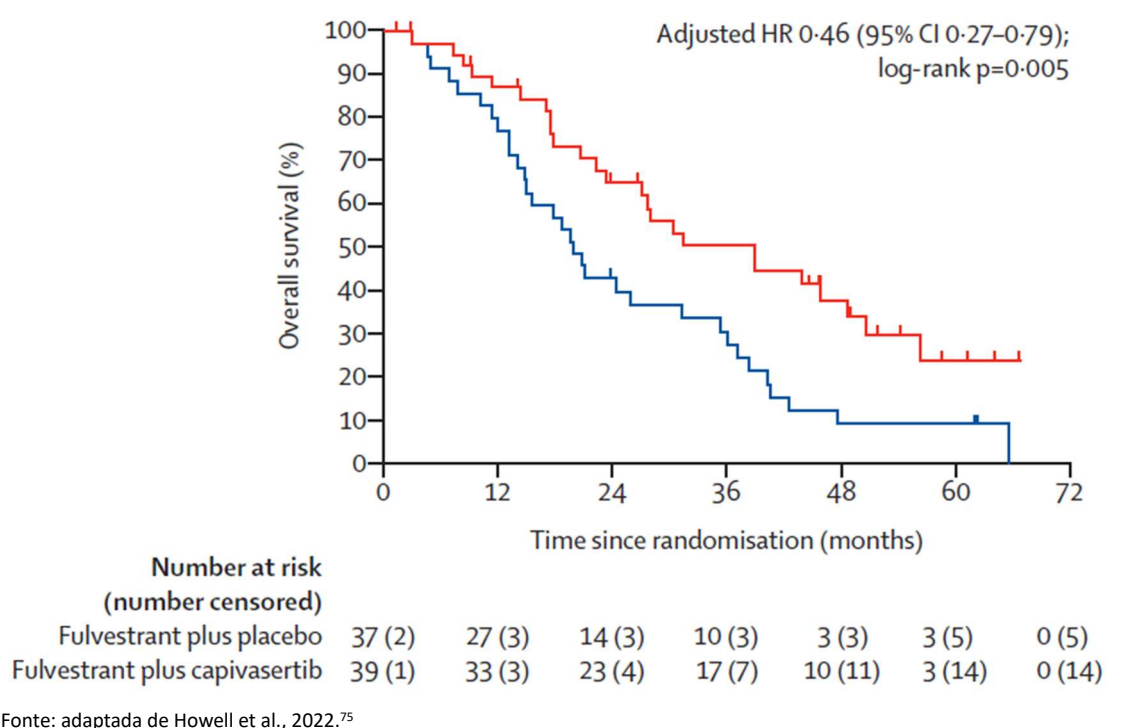


Tabela 6: Eventos adversos da população *intention-to-treat* no estudo FAKTION.

	Capivasertibe (n = 69)			Placebo (n = 71)		
	Grau 1/2	Grau 3	Grau 4	Grau 1/2	Grau 3	Grau 4
Hipertensão	41 (59%)	22 (32%)	0	45 (63%)	18 (25%)	0
Fadiga	40 (58%)	1 (1%)	0	39 (55%)	3 (4%)	0
Diarreia	47 (68%)	10 (14%)	0	22 (31%)	2 (3%)	1 (1%)
Náusea	39 (57%)	0	0	36 (51%)	0	0
Erupção cutânea	23 (33%)	14 (20%)	0	14 (19%)	0	0
Dor (outra)	23 (33%)	4 (6%)	0	18 (25%)	3 (4%)	0
Artralgia	20 (29%)	2 (3%)	0	23 (32%)	0	0
Intervalo QT prolongado (ECG)	24 (35%)	0	0	19 (27%)	0	0
Reação no local da injeção	19 (28%)	1 (1%)	0	23 (32%)	0	0
Vômito	26 (38%)	2 (3%)	0	15 (21%)	0	0
Infecção	24 (35%)	3 (4%)	1 (1%)	10 (14%)	2 (3%)	0
Infecção do trato urinário	11 (16%)	1 (1%)	0	5 (7%)	0	0
Infecção do trato respiratório	8 (12%)	2 (3%)	0	3 (4%)	1 (1%)	0
Cefaleia	18 (26%)	0	0	23 (32%)	0	0
Hiperglicemia	27 (39%)	3 (4%)	0	9 (13%)	0	0
Fosfatase alcalina elevada	16 (23%)	1 (1%)	0	17 (24%)	2 (3%)	0
Alanina transaminase elevada	19 (28%)	0	0	12 (17%)	2 (3%)	0
Dor nas costas	15 (22%)	0	0	10 (14%)	2 (3%)	0
Aspartato aminotransaminase elevada	9 (13%)	0	0	10 (14%)	2 (3%)	0
Ondas de calor	10 (14%)	0	0	12 (17%)	0	0
Dor nas extremidades	10 (14%)	0	0	8 (11%)	1 (1%)	0
Dispneia	6 (9%)	0	0	11 (15%)	1 (1%)	1 (1%)
Sintomas parecidos à gripe	9 (13%)	0	0	8 (11%)	0	0
Dor abdominal	10 (14%)	1 (1%)	0	5 (7%)	1 (1%)	0
Mucosite oral	11 (16%)	0	0	5 (7%)	0	0
Dor peitoral não-cardíaca	9 (13%)	0	0	6 (8%)	0	0
Tosse	8 (12%)	0	0	7 (10%)	0	0
Constipação	6 (9%)	0	0	9 (13%)	0	0
Elevação da frequência cardíaca	6 (9%)	0	0	9 (13%)	0	0
Diminuição da contagem de plaquetas	2 (3%)	0	1 (1%)	4 (6%)	1 (1%)	0
Anemia	5 (7%)	0	0	0	2 (3%)	0
Ciatalgia	2 (3%)	1 (1%)	0	3 (4%)	0	0
Efusão pleural	2 (3%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Lesão renal aguda	3 (4%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Neuropatia periférica	2 (3%)	1 (1%)	0	2 (3%)	0	0
Febre	3 (4%)	0	0	0	1 (1%)	0
Hiponatremia	1 (1%)	2 (3%)	0	0	1 (1%)	0
Hipoxia	0	1 (1%)	0	3 (4%)	0	0
Osteonecrose da mandíbula	2 (3%)	1 (1%)	0	0	0	0

Aumento da gamaglutamil transferase	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Visão embaçada	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Fratura	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Síncope	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0
Hemorragia	0	0	0	0	0	0
Bloqueio de nefrostomia	0	1 (1%)	0	0	0	0
Eczema	0	1 (1%)	0	0	0	0
Fraqueza muscular do membro inferior	0	1 (1%)	0	0	0	0
Abscesso perineal	0	1 (1%)	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (1%)	0	0	0	0
Ascite	0	0	0	0	1 (1%)	0
Gastroenterite	0	0	0	0	1 (1%)	0
Edema de articulações	0	0	0	0	1 (1%)	0

Fonte: adaptada de Howell et al., 2022.⁷⁵

4.3.6.2. Estudo CAPItello-291

O estudo CAPItello-291 (NCT04305496) é um ECR de fase III, internacional, duplo-cego e controlado por placebo cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da terapia com capivasertibe associado a fulvestranto em pacientes com câncer de mama avançado RH+/HER2- com progressão da doença durante ou após o tratamento com inibidores de aromatase, com ou sem o uso de um iCDK4/6.⁷³

Foram incluídas mulheres no período pré-menopausa, perimenopausa ou pós-menopausa, assim como homens, com idade igual ou superior a 18 anos (igual ou superior a 20 anos no Japão), com câncer de mama localmente avançado ou metastático, RH+/HER2-. Os pacientes elegíveis haviam recebido anteriormente até duas linhas de TE e uma linha de quimioterapia no contexto da doença avançada. O protocolo do estudo exigia a inclusão de pelo menos 51% dos pacientes com tratamento prévio com inibidor de CDK4/6. Foram excluídos os pacientes com exposição prévia ao fulvestranto ou a outro degradador seletivo do receptor de estrogênio, bem como aqueles tratados com inibidores da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*. O desfecho primário foi SLP.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para o grupo capivasertibe e fulvestranto ou placebo e fulvestranto, identificados nesta descrição como grupo capivasertibe e placebo, respectivamente. A randomização foi estratificada com base na presença ou ausência de metástases hepáticas, uso prévio de inibidor de CDK4/6 e região geográfica. Os pacientes do grupo capivasertibe foram tratados com capivasertibe durante 4 dias seguidos por um intervalo de 3 dias, com uma dose de 400 mg administrada duas vezes ao dia. No primeiro ciclo,

fulvestranto foi administrado a cada 14 dias nas três primeiras injeções e, posteriormente, a cada 28 dias. Os pacientes no grupo de controle receberam um placebo correspondente ao capivasertibe, combinado com fulvestranto. Um ciclo consistiu em 4 semanas de administração de capivasertibe ou placebo. Mulheres na pré-menopausa ou perimenopáusicas também receberam um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina durante todo o período de tratamento do estudo. O tratamento se manteve até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, perda de acompanhamento ou retirada do consentimento. A presença de alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* foi avaliada utilizando NGS.

Foram incluídos 708 pacientes, sendo randomizados 355 para o grupo capivasertibe e 353 para o grupo placebo. Dentre os 602 pacientes em que foi possível verificar o status de alteração da via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, 289 (40,8%) apresentavam tumores com alterações na via, sendo 155 no grupo capivasertibe e 134 no grupo placebo. As características dos pacientes com via alterada na linha de base eram semelhantes com as características da população total do estudo; também eram semelhantes entre os grupos capivasertibe e placebo (Tabela 7). O status da mutação dos pacientes é apresentado na Tabela 8.

Tabela 7: Características basais dos pacientes com alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* no estudo CAPItello-291.

	Capivasertibe (n = 155)	Placebo (n = 134)
Idade (anos)	58 (36 a 84)	60 (34 a 90)
Sexo feminino	153 (98,7)	134 (100)
Raça		
Branca	75 (48,4)	76 (56,7)
Asiática	48 (31,0)	35 (26,1)
Negra	2 (1,3)	1 (0,7)
Outra	30 (19,4)	22 (16,4)
Pós-menopausa ou menopausa	130 (83,9)	105 (78,4)
ECOG		
0	93 (60,0)	97 (72,4)
1	62 (40,0)	36 (26,9)
2	0	1 (0,7)
Locais das metástases		
Apenas ossos	25 (16,1)	16 (11,9)
Fígado	70 (45,2)	53 (39,6)
Vísceras	103 (66,5)	98 (73,1)
Número de terapias prévias para câncer avançado		
0	12 (7,7)	20 (14,9)
1	107 (69,0)	79 (59,0)
2	31 (20,0)	29 (21,6)
3	5 (3,2)	6 (4,5)
Status do receptor hormonal		

ER-positivo, PR-positivo	116 (74,8)	101 (75,4)
ER-positivo, PR-negativo	35 (22,6)	31 (23,1)
ER-positivo, com status PR desconhecido	4 (2,6)	2 (1,5)
Resistência primária ou secundária a inibidores da aromatase		
Primária	60 (38,7)	55 (41,0)
Secundária	95 (61,3)	79 (59,0)
Linhas de tratamento endócrino prévio (metastático ou em estágio local avançado)		
0	13 (8,4)	20 (14,9)
1	131 (84,5)	96 (71,6)
3	11 (7,1)	18 (13,4)
Uso prévio de inibidor CDK4/6		
Como terapia neoadjuvante ou adjuvante	0	2 (1,5)
Como terapia para câncer de mama avançado	113 (72,9)	91 (67,9)
Quimioterapia prévia		
Como terapia neoadjuvante ou adjuvante	79 (51,0)	67 (50,0)
Como terapia para câncer de mama avançado	30 (19,4)	23 (17,2)

Dados são apresentados como mediana (amplitude) ou n de pacientes (%).

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CDK4/6: quinase dependentes de ciclina 4 e 6; ER: receptor de estrogênio; PR: receptor de progesterona.

Fonte: Turner et al., 2023.⁷³

Tabela 8: Alterações genéticas na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* nos pacientes no estudo CAPItello-291.

	Capivasertibe (n = 355)	Placebo (n = 353)
<i>PIK3CA</i>		
Qualquer alteração	116 (32,7)	103 (29,2)
<i>PIK3CA</i> somente	110 (31,0)	92 (26,1)
<i>PIK3CA</i> e <i>AKT1</i>	2 (0,6)	2 (0,6)
<i>PIK3CA</i> e <i>PTEN</i>	4 (1,1)	9 (2,5)
<i>AKT1</i> somente	18 (5,1)	15 (4,2)
<i>PTEN</i> somente	21 (5,9)	16 (4,5)
Via AKT não alterada	200 (56,3)	219 (62,0)
Alteração em AKT não detectada	142 (40)	171 (48,4)
Desconhecido	58 (16,3)	48 (13,6)
Sem amostra disponível	10 (2,8)	4 (1,1)
Falha pré-análise (laboratorial)	39 (11,0)	34 (9,6)
Falha pós-análise (bioinformática)	9 (2,5)	10 (2,8)

Dados são apresentados como n de pacientes (%).

Fonte: Turner et al., 2023.⁷³

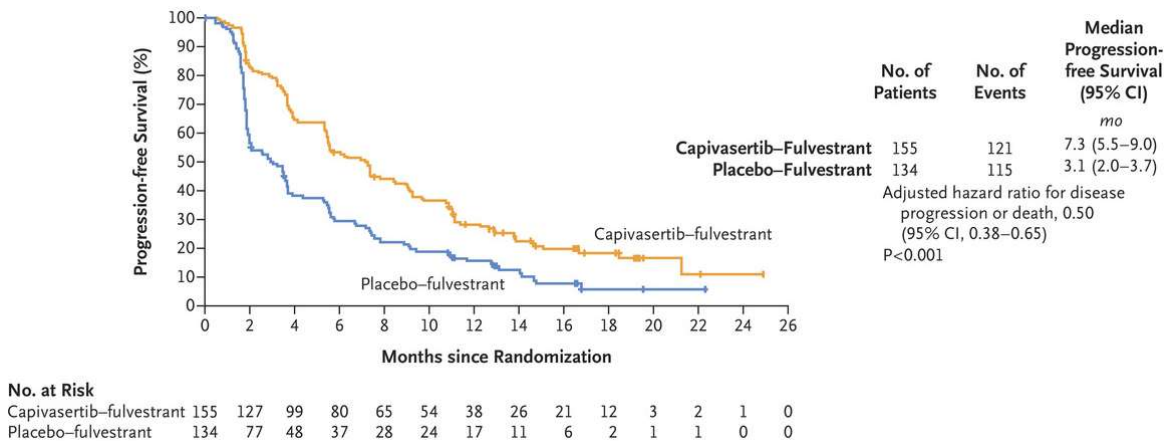
Na análise primária, 63 pacientes (17,7%) ainda estavam em tratamento com capivasertibe, enquanto 43 (12,3%) continuavam recebendo placebo. A duração mediana do tratamento com capivasertibe foi de 5,4 meses, enquanto os pacientes do grupo controle receberam placebo por uma mediana de 3,6 meses. Capivasertibe foi descontinuado em 292 pacientes (82,3%), e o placebo em 307 (87,7%). A principal razão para a descontinuação do

capivasertibe ou do placebo foi a progressão da doença, que ocorreu em 209 pacientes (58,9%) do grupo capivasertibe e em 273 (78,0%) do grupo placebo.

4.3.6.2.1. Eficácia

A análise primária foi conduzida após a ocorrência de 551 eventos de progressão da doença ou óbito (258 eventos no grupo capivasertibe e 293 no grupo placebo). No subgrupo de pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* ocorreram 236 eventos de progressão ou óbito (121 eventos no grupo capivasertibe e 115 no grupo placebo). A mediana da SLP foi de 7,3 meses no grupo capivasertibe e 3,1 meses no grupo placebo, indicando redução de 50% no risco de óbito ou progressão da doença com o uso de capivasertibe (HR 0,50; IC95% 0,38 a 0,65; $p < 0,001$; Figura 13). Esse benefício foi consistente nos subgrupos avaliados (Figura 14). Digno de nota, na população total do estudo, a mediana da SLP foi de 7,2 meses no grupo capivasertibe, em comparação com 3,6 meses no grupo placebo (HR 0,60; IC95% 0,51 a 0,71; $p < 0,001$).

Figura 13: Sobrevida livre de progressão em pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* no estudo CAPitello-291.



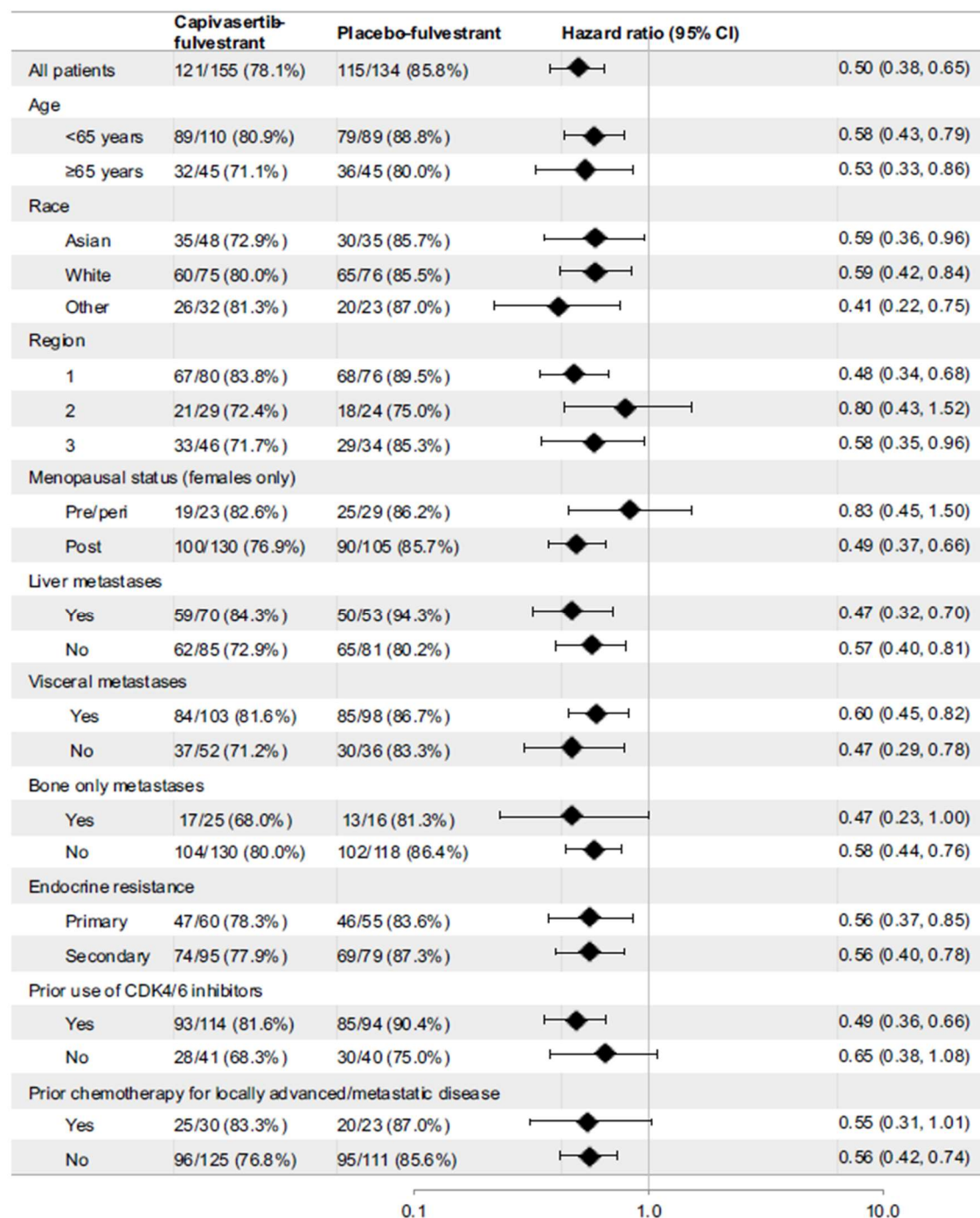
Fonte: Turner et al., 2023.⁷³

Importante salientar que o estudo avaliou subgrupo específico após o uso de iCDK4/6, com esse apresentando resultados consistentes, com redução de 51% no risco de progressão ou óbito (HR 0,49; IC95% 0,36 a 0,66; Figura 14).⁷³ 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.

Outro dado que corrobora esse achado, apresentado em uma análise posterior do estudo de eficácia por linhas de tratamento prévio que os pacientes utilizaram, mostrou que o capivasertibe reduziu em 50% o risco de progressão e óbito quando usado em segunda linha de

tratamento especificamente após uso de iCDK4/6 + TE (HR 0,50; IC95% 0,35 a 0,71), com mediana de SLP de 7,0 meses com capivasertibe (IC95% 5,4 a 8,5) versus 2,6 meses no placebo (IC95% 1,8 a 3,5).⁸²

Figura 14: Análises de subgrupos para o desfecho sobrevida livre de progressão em pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* no estudo CAPItello-291.

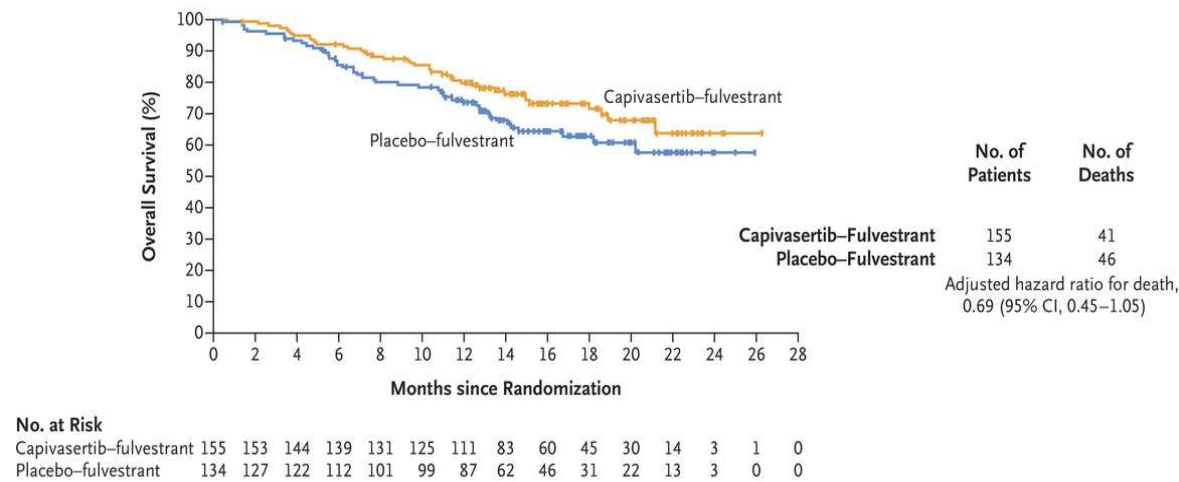


Resultados menores que 1,0 favorecem capivasertibe, enquanto resultados maiores que 1,0 favorecem o placebo.

Fonte: Turner et al., 2023.⁷³

No grupo com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN*, a sobrevida global em 18 meses foi de 73,2% (IC95%, 64,8 a 80,0) no grupo capivasertibe e 62,9% (IC95%, 53,1 a 71,2) no grupo placebo (HR 0,69; IC95%, 0,45 a 1,05; Figura 15).

Figura 15: Sobrevida global em pacientes com alterações na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* no estudo CAPitello-291.



Fonte: Turner et al., 2023.⁷³

Em resumo e pôster de congresso, Howell e colaboradores (2024), apresentam dados de SLP do CAPitello-291 estratificados por tipo de alteração na via *PIK3CA/AKT1/PTEN* identificadas por sequenciamento de nova geração.⁷⁶ Observou-se benefício de capivasertibe em todas as subpopulações avaliadas (Tabela 9), com perfil de segurança semelhante àquele observado na população geral do estudo.

Tabela 9: Sobrevida livre de progressão estratificado por tipo de alteração da via *PIK3CA/AKT1/PTEN* do estudo CAPitello-291.

Alteração	n (%)	HR para SLP (IC 95%) ^a
Qualquer alteração da via <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	289 (100%)	0,50 (0,38 a 0,65)
Apenas <i>PIK3CA</i>	202 (69,9%)	0,51 (0,37 a 0,70)
Apenas <i>PTEN</i>	37 (12,8%)	0,43 (0,21 a 0,88)
Apenas <i>AKT1</i>	33 (11,4%)	0,51 (0,22 a 1,12)
<i>PIK3CA</i> com/sem alterações em <i>AKT1/PTEN</i>	219 (75,8%)	0,51 (0,37 a 0,69)

^aHR < 1 favorece capivasertibe em relação ao placebo.

SLP: Sobrevida livre de progressão

Fonte: adaptada de Howell et al., 2024.⁷⁶

Os resultados apresentados no pôster de Howell e colaboradores (2024) apresentam os dados da população global do estudo CAPitello-291 (n = 708) e dados de uma análise *pooled* (n = 818) da população do estudo mais a população da coorte chinesa estendida, que incluiu 110 novos pacientes.⁷⁶ Houve consistência entre os dados das duas análises.

Quanto a forma de identificação da alteração em *PTEN*, Jhaveri e colaboradores (2025) demonstram que em 72% dos casos com alteração identificada por sequenciamento de nova geração, há concordância na identificação da deficiência da expressão de *PTEN* por imunohistoquímica; entre os casos em que a alteração por sequenciamento não foi identificada, houve concordância da imunohistoquímica em 89% dos casos.⁸¹

Além dos desfechos de eficácia reportados no artigo de Turner e colaboradores (2023),⁷³ referente a progressão da doença após início do tratamento, Rugo e colaboradores (2024) apresentaram análise adicional de tempo até segunda progressão da doença ou morte, denominado SLP2, e o tempo até a primeira quimioterapia subsequente (TPQS).⁸⁰ A SLP2 foi definida como o tempo entre a randomização e o segundo evento de progressão ou morte, e TPQS como tempo da randomização até o início do tratamento quimioterápico ou morte.

No momento da análise, 66,5% dos pacientes do grupo capivasertibe e 74,6% do grupo placebo haviam iniciado quimioterapia subsequente. No momento da análise as terapias antitumorais subsequentes mais comuns, nos grupos capivasertibe e placebo, foram, respectivamente, a quimioterapia citotóxica (56,1% e 61,2%), terapia hormonal (27,6% e 30,3%) e terapia alvo (18,9% e 25,8%). A SLP2 e TPQS favoreceram o uso de capivasertibe nos subgrupos com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN*, como demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10: Sobrevida livre de progressão 2 e tempo até a primeira quimioterapia subsequente do estudo CAPitello-291

		População com alteração em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	
		Capivasertibe (n = 155)	Placebo (n = 134)
SLP2	Eventos	79 (51,0%)	87 (64,9%)
	Mediana (meses)	15,5	10,8
	HR (IC95%)	0,52 (0,38 a 0,71)	
TPQS	Eventos	103 (66,5%)	100 (74,6%)
	Mediana (meses)	11,0	6,0
	HR (IC95%)	0,56 (0,42 a 0,74)	

Dados apresentados como n de pacientes (%), exceto quando indicado de outra forma.
SLP2: Segunda sobrevida livre de progressão; TPQS: tempo até a primeira quimioterapia subsequente; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.
Fonte: adaptada de Rugo et al., 2024.⁸⁰

No estudo de extensão do CAPitello-291, publicado por Hu e colaboradores (2023), foram reportados dados adicionais de eficácia e segurança referentes a pacientes chineses.⁷⁷ Esses participantes foram recrutados do estudo principal (n = 24) e, de uma coorte estendida conduzida na China após o encerramento do recrutamento global, a qual incluiu novos pacientes (n = 110). Entre os 134 pacientes incluídos, 71 foram randomizados para o grupo capivasertibe e 63 para o grupo placebo. Os resultados em sua maioria foram reportados de forma agregada

para o total de 134 pacientes, os quais são detalhados no APÊNDICE 2, tendo apenas a SLP sido reportada especificamente para os 110 novos pacientes da coorte estendida. A mediana da SLP na população com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* (n = 37), avaliada em análise *pós-hoc*, foi de 5,7 meses (IC95% 3,8 a 8,2) versus 1,9 meses (IC95% 1,8 a 4,4) no grupo placebo (HR 0,49; IC95% 0,21 a 1,09).

4.3.6.2.2. Segurança e qualidade de vida

Em relação à segurança (Tabela 11), avaliada na população total do estudo CAPItello-291, os eventos adversos mais comuns foram diarreia (72,4% no grupo capivasertibe e 20,0% no grupo placebo), erupção cutânea (38,0% e 7,1%) e náusea (34,6% e 15,4%). Eventos adversos sérios foram observados em 57 pacientes (16,1%) do grupo capivasertibe e em 28 (8,0%) do grupo placebo. A taxa de descontinuação por evento adverso foi de 13% no grupo capivasertibe e 2,3% no grupo placebo.

Tabela 11: Eventos adversos da população total do estudo CAPitello-291.

	Capivasertibe (n = 355)					Placebo (n = 350)				
	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Qualquer evento adverso	343 (96,6%)	52 (14,6%)	139 (39,2%)	139 (39,2%)	9 (2,5%)	288 (82,3%)	115 (32,9%)	118 (33,7%)	44 (12,6%)	10 (2,9%)
Diarreia	257 (72,4%)	164 (46,2%)	60 (16,9%)	33 (9,3%)	0	70 (20,0%)	60 (17,1%)	9 (2,6%)	1 (0,3%)	0
Erupção cutânea^a	135 (38,0%)	57 (16,1%)	35 (9,9%)	43 (12,1%)	0	25 (7,1%)	19 (5,4%)	5 (1,4%)	1 (0,3%)	0
Náusea	123 (34,6%)	85 (23,9%)	35 (9,9%)	3 (0,8%)	0	54 (15,4%)	42 (12,0%)	10 (2,9%)	2 (0,6%)	0
Fadiga	74 (20,8%)	49 (13,8%)	23 (6,5%)	2 (0,6%)	0	45 (12,9%)	35 (10,0%)	8 (2,3%)	2 (0,6%)	0
Vômito	73 (20,6%)	54 (15,2%)	13 (3,7%)	6 (1,7%)	0	17 (4,9%)	10 (2,9%)	5 (1,4%)	2 (0,6%)	0
Cefaleia	60 (16,9%)	47 (13,2%)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	0	43 (12,3%)	33 (9,4%)	8 (2,3%)	2 (0,6%)	0
Perda de apetite	59 (16,6%)	37 (10,4%)	21 (5,9%)	1 (0,3%)	0	22 (6,3%)	11 (3,1%)	9 (2,6%)	2 (0,6%)	0
Hiperglicemia	58 (16,3%)	24 (6,8%)	26 (7,3%)	7 (2,0%)	1 (0,3%)	13 (3,7%)	8 (2,3%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)	0
Estomatite	52 (14,6%)	24 (6,8%)	21 (5,9%)	7 (2,0%)	0	17 (4,9%)	15 (4,3%)	2 (0,6%)	0	0
Astenia	47 (13,2%)	29 (8,2%)	14 (3,9%)	4 (1,1%)	0	36 (10,3%)	31 (8,9%)	3 (0,9%)	2 (0,6%)	0
Prurido	44 (12,4%)	32 (9,0%)	10 (2,8%)	2 (0,6%)	0	23 (6,6%)	19 (5,4%)	4 (1,1%)	0	0
Anemia	37 (10,4%)	15 (4,2%)	15 (4,2%)	7 (2,0%)	0	17 (4,9%)	4 (1,1%)	9 (2,6%)	4 (1,1%)	0
Infecção do trato urinário	36 (10,1%)	8 (2,3%)	23 (6,5%)	5 (1,4%)	0	23 (6,6%)	2 (0,6%)	21 (6,0%)	0	0

^a O termo erupção cutânea engloba os termos preferenciais de erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa.

Fonte: adaptada de Turner et al., 2023.⁷³

Rugo e colaboradores (2024) publicaram uma análise detalhada dos eventos adversos mais frequentemente reportados na população de CAPItello-291 (diarreia, erupção cutânea e hiperglicemia).⁷⁹ A mediana de tempo até o início da diarreia foi de 8 dias após o início do tratamento sendo semelhante em todos os graus, tendo 86,4% destes eventos classificados como intermitentes ou de curta duração (≤ 4 dias). Para hiperglicemias a mediana de tempo até o início foi de 15 dias, sendo semelhante entre os graus.

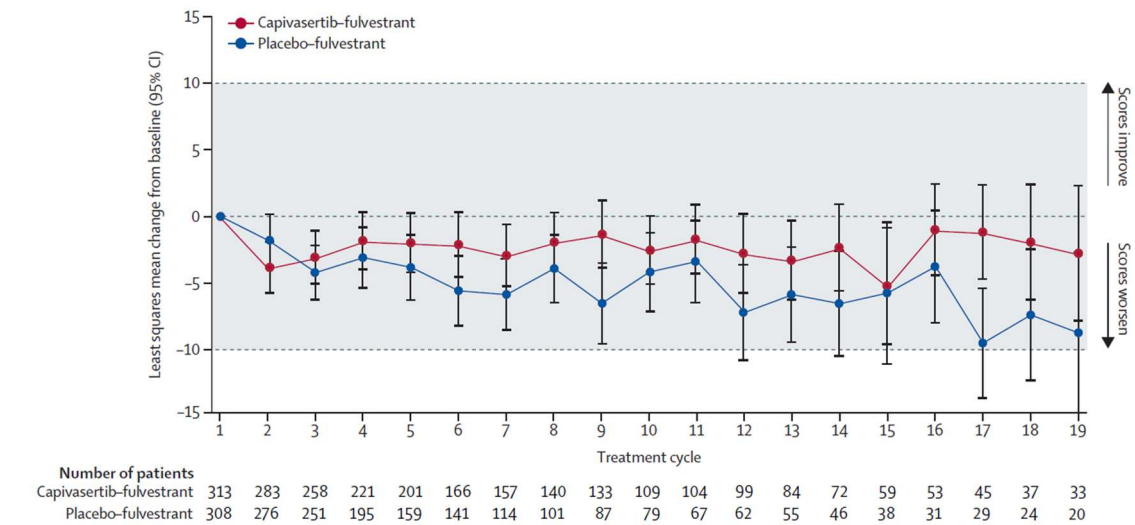
A mediana de tempo até o início foi da erupção cutânea foi de 12 dias, sendo semelhante entre todos os graus. Mais de 75% dos casos ocorreram no primeiro ciclo, atingindo pico de aproximadamente 30% no primeiro mês, caindo para cerca de 10% no segundo mês. Apenas 4,5% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a erupções cutâneas. Nenhum evento de erupção cutânea grau 4 foi registrado no grupo capivasertibe.

Os dados de desfechos reportados pelos pacientes relacionados à qualidade de vida do estudo CAPItello-291 foram apresentados detalhadamente em publicação de Oliveira e colaboradores (2024).⁷⁸ Para mensuração do desfecho foram utilizados os questionários EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-BR23, preenchidos no primeiro dia do primeiro ciclo de tratamento, e a cada 4 semanas até segunda progressão ou descontinuação do tratamento. Ambos os questionários avaliam domínios de funcionalidade e sintomas. Além disso, foram preenchidos os questionários *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) e *Patient Global Impression of Treatment Tolerability* (PGI-TT), detalhados no APÊNDICE 3.

Os valores basais dos questionários EORTC-QLQ-C30 e EORTC-QLQ-BR23 foram semelhantes entre os grupos. O preenchimento geral foi de 86% e 84% para o EORTC-QLQ-C30, e 83% e 83% para EORTC-QLQ-BR23.

O escore geral de qualidade de vida do EORTC-QLQ-C30 se manteve consistente em relação ao basal e permaneceu similar entre os grupos (média ajustada da mudança em relação ao basal -2,5 e -5,6; IC95% -4,5 a -0,6 e -7,9 a -3,4, em capivasertibe e placebo, respectivamente), com diferença entre os grupos de 3,1 (IC95% 0,2 a 6,0; Figura 16).

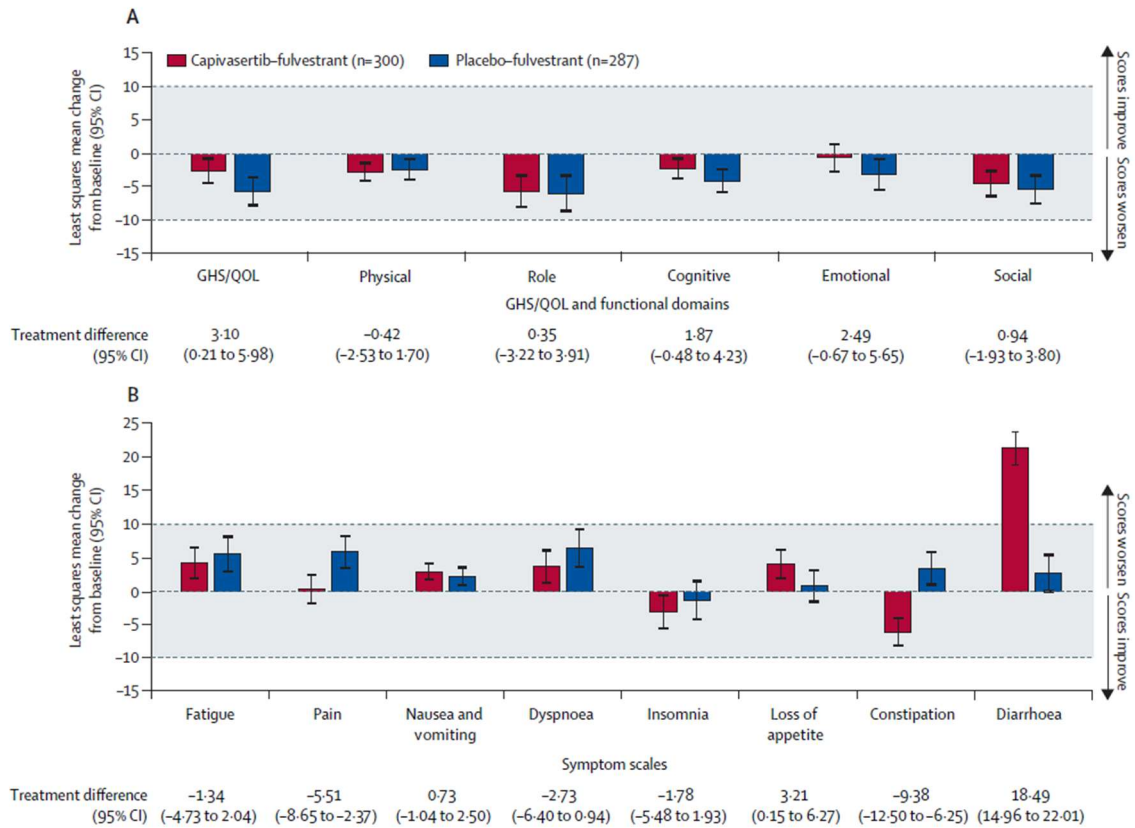
Figura 16: Mudança média dos mínimos quadrados em relação à linha de base na pontuação geral de qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 por ciclo do tratamento do estudo CAPitello-291.



As barras de erro representam os IC95%. Foram incluídos todos os pacientes randomizados com avaliação basal completa e pelo menos uma nova avaliação. Os dados são apresentados apenas para ciclos em que houve pelo menos 20 eventos em cada grupo de tratamento. Uma mudança média dos mínimos quadrados em relação à linha de base ≥ 10 indica uma mudança clinicamente significativa.
EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item core module*.
Fonte: Oliveira et al., 2024.⁷⁸

Os escores dos domínios de funcionalidade também foram mantidos em relação ao basal e permaneceram semelhantes entre os grupos, assim como para o domínio de sintomas, com exceção da diarreia, que piorou significativamente no grupo capivasertibe. No questionário EORTC-QLQ-BR23 os domínios de funcionalidade e sintomas também se mantiveram em relação ao basal e foram semelhantes ao longo do tratamento de ambos os grupos.

Figura 17: Mudança média dos mínimos quadrados em relação à linha de base no escore geral e nos domínios funcionais da (A), e escalas de sintomas (B) do EORTC QLQ-C30 do estudo CAPItello-291.



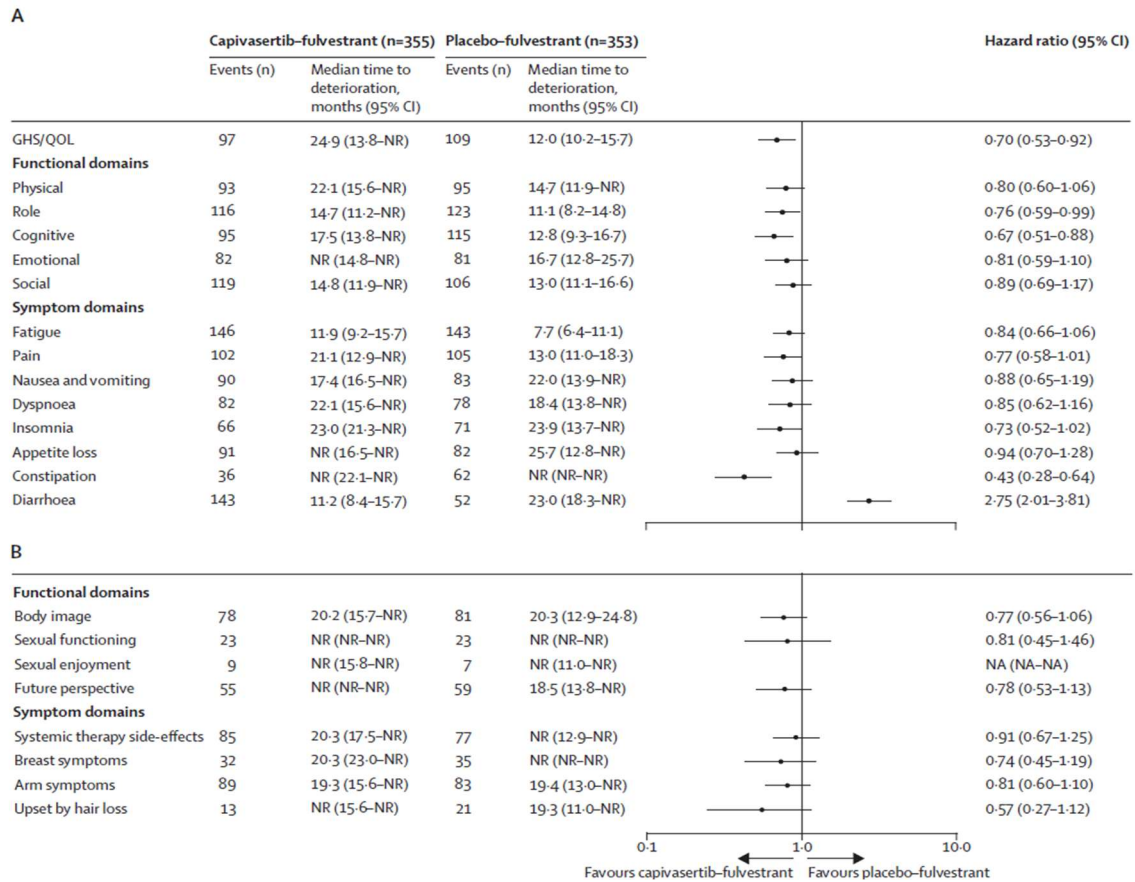
As barras de erro representam os IC95%. Foram incluídos os pacientes com pontuação basal e pelo menos uma pontuação pós-linha de base. Uma melhora ou piora clinicamente significativa em relação à linha de base nas escalas de GHS/QOL e nos domínios funcionais do EORTC QLQ-C30 (A) foi definida como um aumento ≥ 10 ou uma diminuição ≥ 10 , respectivamente. Uma melhora ou piora clinicamente significativa nas escalas de sintomas do EORTC QLQ-C30 (B) foi definida como uma diminuição ≥ 10 ou um aumento ≥ 10 , respectivamente.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item core module; GHS: estado geral de saúde; QOL: qualidade de vida.

Fonte: Oliveira et al., 2024.

No grupo capivasertibe observou-se redução do risco de deterioração clinicamente significativa da qualidade de vida geral em comparação com placebo (mediana de tempo até deterioração 24,9 versus 12,0 meses; IIQ 13,8 a não alcançado e 10,2 a 15,7, respectivamente; HR 0,70; IC95% 0,53 a 0,92). Os HRs para o risco de deterioração nos domínios funcionais e de sintomas do estado geral de saúde (GHS)/qualidade de vida (QOL) são apresentados na Figura 18A. O resultado para o QLQ-BR23 é apresentado na Figura 18B.

Figura 18: Tempo até a deterioração nos domínios das escalas EORTC QLQ-C30 (A) e do EORTC QLQ-BR23 (B) do estudo CAPItello-291.



Caso tenham ocorrido menos de 20 eventos entre os dois grupos de tratamento para uma determinada subescala ou item, o HR e IC95% não foram calculados.

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EORTC QLQ-BR23: *EORTC Quality of Life Questionnaire breast module*; EORTC QLQ-C30: *EORTC Quality of Life Questionnaire 30-item core module*; GHS: estado geral de saúde; NA: não disponível; NR: não alcançado; QOL: qualidade de vida

Fonte: adaptada de Oliveira et al., 2024.⁷⁸

Em todos os desfechos relatados pelos pacientes, os resultados foram semelhantes entre pacientes com tumores com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* e a população geral. A pontuação geral de qualidade de vida se manteve em ambos os grupos (média ajustada da mudança -0,60 e -3,73, em capivasertibe e placebo; diferença de médias 3,12; IC95% -0,97 a 7,21). A mediana de tempo até deterioração do escore geral de qualidade de vida em pacientes com alterações na via foi maior no grupo capivasertibe (mediana 18,5 meses; IC95% 12,9 a não alcançado) comparado ao placebo (mediana 13,8 meses; IC95% 7,4 a não alcançado; HR 0,62; IC95% 0,39 a 0,98).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do capivasertibe em combinação com fulvestranto representa um avanço importante e necessário no tratamento do câncer de mama avançado RH+ e HER2-, preenchendo uma lacuna assistencial crítica para um subgrupo de pacientes com evolução clínica ruim e prognóstico desfavorável. A detecção de alterações em *PIK3CA*, *AKT1* e *PTEN* permite a identificação não apenas de um alvo terapêutico, mas de um perfil de doença mais agressiva, com menor sensibilidade à terapia endócrina padrão e, por isso, também pior prognóstico. Para essas pacientes, especialmente após progressão com inibidores de CDK4/6, as opções terapêuticas eficazes são limitadas e, muitas vezes, implicam em transição precoce para terapias citotóxicas, com impacto negativo na qualidade de vida e aumento da toxicidade. O capivasertibe é, até o momento, a única terapia-alvo com benefício clínico comprovado em ensaios randomizados para esse cenário específico, sustentado por evidências de alta qualidade metodológica e relevância clínica, e recomendação pelas principais diretrizes globais de oncologia.

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 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 progressão² 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.

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 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.

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 *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*.

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. Trata-se de uma oportunidade concreta de ampliar o acesso a uma terapia efetiva, capaz de melhorar o controle da doença, prolongar a sobrevida e, sobretudo, preservar a qualidade de vida das pacientes, contribuindo para a adequação do cuidado oncológico no país e para a redução das disparidades assistenciais. A incorporação do capivasertibe representa, portanto, não apenas uma atualização do arsenal terapêutico disponível, mas um passo fundamental na direção de um tratamento oncológico mais personalizado, efetivo e alinhado às evidências científicas atuais.

6. REFERÊNCIAS

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Chapter One: Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Em: Lakshmanaswamy R, organizador. Progress in Molecular Biology and Translational Science [Internet]. Academic Press; 2017. p. 1–32. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117317301126>
2. Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, et al. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. *Front Oncol*. 2023;13:1240098.
3. Buzaid AC, Maluf FC, Gagliato DM, colaboradores. Vencer o Câncer de Mama: evitar, tratar, curar. 4ª ed. São Paulo: Instituto Vencer o Câncer; 2025 [citado 2026 Jan 7]. Disponível em: <https://vencerocancer.org.br/publicacao/vencer-o-cancer-de-mama/>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Breast Cancer [Internet]. 2024. Breast Cancer Risk Factors. Disponível em: https://www.cdc.gov/breast-cancer/risk-factors/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm.
5. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_ddt_carcionomademama_julho_2018.pdf.
6. Frasson AL, Maluf FC. Fatores de risco. In: Buzaid AC, Maluf FC, Gagliato DM. Vencer o câncer de mama: evitar, tratar, curar. Barueri (SP): Manole; 2020.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. novembro de 2018;68(6):394–424.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
9. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas de Mortalidade por Câncer [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>.
11. Oshiro M de L, Bergmann A, Silva RG da, Costa KC da, Travaim IEB, Silva GB da, et al. Câncer de Mama Avançado como Evento Sentinela para Avaliação do Programa de Detecção Precoce do Câncer de Mama no Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 31 de março de 2014;60(1):15–23.
12. Ohl ICB, Ohl RIB, Chavaglia SRR, Goldman RE. Ações públicas para o controle do câncer de mama no Brasil: revisão integrativa. *Rev Bras Enferm*. agosto de 2016;69(4):793–803.
13. Huppert LA, Gumusay O, Idossa D, Rugo HS. Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(5):480–515.
14. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Dados e números sobre câncer de mama — Relatório anual 2023 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado 2025 dez 08]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama-2023.pdf.

15. Franzoi MA, Rosa DD, Zaffaroni F, Werutsky G, Simon S, Bines J, et al. Advanced Stage at Diagnosis and Worse Clinicopathologic Features in Young Women with Breast Cancer in Brazil: A Subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). *J Glob Oncol*. 15 de novembro de 2019;5:JGO.19.00263.
16. Boukai A, Gonçalves AC, Padoan M, Andrade P, Carvalho N, Lemos F, et al. Outcome of Patients With Breast Cancer Treated in a Private Health Care Institution in Brazil. *J Glob Oncol*. 11 de maio de 2018;4:JGO.17.00143.
17. Teich N, Helal RC, De 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*. 20 de maio de 2011;29(15_suppl):e12023–e12023.
18. Campos AAL, Guerra MR, Fayer VA, Ervilha RR, Cintra JRD, Medeiros IR de, et al. Time to diagnosis and treatment for breast cancer in public and private health services. *Rev Gaúcha Enferm*. 2022;43:e20210103.
19. Carreiro KB, Goncalves R, Mota BS, Soares JM, Baracat EC, Filassi JR. Characteristics and prognosis of young breast cancer patients treated in a public comprehensive cancer centre in Brazil: A retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol*. outubro de 2023;86:102437.
20. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer*. 12 de novembro de 2019;19(1):1091.
21. Meegdes M, Geurts SME, Erdkamp FLG, Dercksen MW, Vriens BEPJ, Aaldering KNA, et al. Real-world time trends in overall survival, treatments and patient characteristics in HR+/HER2- metastatic breast cancer: an observational study of the SONABRE Registry. *Lancet Reg Health Eur*. março de 2023;26:100573.
22. Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *J Cancer*. 2016;7(10):1281–94.
23. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes [Internet]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
24. Martorana F, Motta G, Pavone G, Motta L, Stella S, Vitale SR, et al. AKT Inhibitors: New Weapons in the Fight Against Breast Cancer? *Front Pharmacol*. 2021;12:662232.
25. Hernandez-Aya LF, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in breast cancer. *The Oncologist*. 2011;16(4):404–14.
26. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 1º de agosto de 2008;68(15):6084–91.
27. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Dien AT, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 1º de março de 2020;31(3):377–86.
28. Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2020 Jan;20:74–88. doi: 10.1038/s41568-019-0216-7.
29. Paplomata E, O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. julho de 2014;6(4):154–66.
30. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1º de abril de 2007;13(7):1950–4.

31. Gong C, Hu Y, Liu Y, Liu S, Yan M, Yao J, et al. Precision diagnosis and treatment of PI3K/AKT/PTEN signaling pathway in HR-positive advanced breast cancer: perspectives from Chinese experts. *Transl Breast Cancer Res J Focus Transl Res Breast Cancer*. 2025;6:36.
32. Turner N, Dent RA, O'Shaughnessy J, Kim SB, Isakoff SJ, Barrios C, et al. Ipatasertib plus paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: primary results from cohort B of the IPATunity130 randomized phase 3 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 1º de fevereiro de 2022;191(3):565–76.
33. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de abril de 2022;40(11):1231–58.
34. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, Elias A, Kalinsky K, McShane LM, et al. Biomarkers for Systemic Therapy in Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de setembro de 2022;40(27):3205–21.
35. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels, et al. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer-Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de abril de 2024;42(12):1450–3.
36. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. julho de 2024;35(7):588–606.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer [Internet]. Version 5.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
38. Guerrero Zotano Á, Alvarez I, Novoa SA, Jurado JC, Sanchez CAR, Martinez P, et al. Comprehensive clinical characteristics and ctDNA mutational profile analysis of endocrine resistance/sensitivity to adjuvant ET therapy in luminal breast cancer from the GEICAM/2014-03_RegistEM registry. *J Clin Oncol [Internet]*. 1º de junho de 2024 [citado 27 de janeiro de 2026]; Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1011
39. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncology*. 2022 Mar;8(3):420–44.
40. Schou I, Ekeberg Ø, Sandvik L, Hjerstad MJ, Ruland CM. Multiple predictors of health-related quality of life in early stage breast cancer. Data from a year follow-up study compared with the general population. *Qual Life Res*. 2005;14(8):1813–23.
41. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, Nichols HB, Hodgson ME, Weinberg CR, et al. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer*. 1º de abril de 2021;127(7):1114–25.
42. Ionescu (Miron) AI, Anghel AV, Antone-lordache IL, Atasiei DI, Anghel CA, Barnonschi AA, et al. Assessing the Impact of Organ Failure and Metastases on Quality of Life in Breast

Cancer Patients: A Prospective Study Based on Utilizing EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR45 Questionnaires in Romania. *J Pers Med*. 16 de fevereiro de 2024;14(2):214.

43. Williamson TJ, Love SM, Clague DeHart JN, Jorge-Miller A, Eshraghi L, Cooper Ortnier H, et al. Metastatic Breast Cancer Collateral Damage Project (MBCCD): Scale development and preliminary results of the Survey of Health, Impact, Needs, and Experiences (SHINE). *Breast Cancer Res Treat*. agosto de 2018;171(1):75–84.
44. Instituto Oncoguia. A jornada da paciente com câncer de mama metastático: diferentes olhares e desafios a partir da percepção das mulheres [Internet]. 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/projeto-sobre-cancer-demama-metastatico/10472/1093/>.
45. Wood R, Mitra D, Courcy J de, Iyer S. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR+/HER2– Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther*. 1º de agosto de 2017;39(8):1719–28.
46. Fabbro CM, Antonacci G, Esposito MR, Cedrone S, Polesel J, Palazzo I, et al. 367P Evaluation of adverse events induced by antibody-drug conjugates on quality of life in patients with metastatic breast cancer: A multicenter study (EVA). *ESMO Open* [Internet]. 1º de maio de 2025 [citado 7 de janeiro de 2026];10. Disponível em: [https://www.esmopen.com/article/S2059-7029\(25\)00807-5/fulltext](https://www.esmopen.com/article/S2059-7029(25)00807-5/fulltext)
47. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. 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*. 1º de janeiro de 2020;6(1):116–24.
48. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 de março de 2022;386(10):942–50.
49. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 3 de novembro de 2016;375(18):1738–48.
50. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 17 de novembro de 2016;375(20):1925–36.
51. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de março de 2024;42(9):994–1000.
52. Neven P, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Okera M, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results From MONARCH 2. *JCO Oncol Adv*. agosto de 2025;(2):e2500052.
53. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. dezembro de 2021;32(12):1475–95.
54. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos 2025: Mama: doença metastática [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; 2025 [citado 2025 Jul 21]. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2025/pdf/Diretrizes-SBOC-2025---Mama-avancada-v12-FINAL.pdf>.

55. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 9 de fevereiro de 2012;366(6):520–9.
56. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde: Anexo II - Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar (RN 465/2021 e suas alterações) [Internet]. 2021 [citado 2025 Jul 8]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2026 [Internet]. Fort Washington (PA): NCCN; 2026 [citado 2026 jan 27]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
58. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast Edinb Scotl*. agosto de 2024;76:103756.
59. Gennari A, Martins Branco D, Trapani D, Pentheroudakis G, Curigliano G, Harbeck N. ESMO Living Guideline: Metastatic Breast Cancer v1.2 [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer>
60. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junho de 2018;27(6):619–26.
61. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM e, Oliveira MM de, Lopez RVM, et al. Breast cancer survival in a brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*. 8 de janeiro de 2019;29(1):37–46.
62. Mittal A, Molto Valiente C, Tamimi F, Schlam I, Sammons S, Tolaney SM, et al. Filling the Gap after CDK4/6 Inhibitors: Novel Endocrine and Biologic Treatment Options for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancers*. janeiro de 2023;15(7):2015.
63. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. *Nature*. dezembro de 2024;636(8042):474–80.
64. Murphy CG, Dickler MN. Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Endocr Relat Cancer*. agosto de 2016;23(8):R337-352.
65. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1º de outubro de 2022;40(28):3246–56.
66. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 1º de janeiro de 2015;9:CMO.S31586.
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Capivasertib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after endocrine treatment — Technology Appraisal Guidance 1063 [Internet]. London: NICE;

2025 May 15 [citado 2025 dez 08]. Disponível em:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063/evidence/draft-guidance-consultation-committee-papers-pdf-15313389517>.

68. Canada's Drug Agency (CADTH). TRUQAP – Final Recommendation Report (PC0341) [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2024 [citado 2025 dez 08]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0341_Truqap-Final_Rec.pdf.
69. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public summary document: November 2024 PBAC meeting – capivasertib, with addendum March 2025 [Internet]. Canberra: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); 2024 Nov [citado 2026 jan 27]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/capivasertib%20PSD-november-2024-with-addendum-march-2025.pdf>.
70. Haute Autorité de Santé (HAS). TRUQAP 25-06-25 Summary CT21044 [Internet]. Paris: HAS; 2025 [citado 2025 dez 08]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir7/truqap_250625_summary_ct21044.pdf.
71. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. Cochrane Methods Bias. 2019. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
72. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook. 2013.
73. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1º de junho de 2023;388(22):2058–70.
74. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. 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*. março de 2020;21(3):345–57.
75. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. 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*. julho de 2022;23(7):851–64.
76. Howell S, Rugo H, Oliveira M, Dalenc F, Cortés J, Gómez H, et al. 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*. 2 de maio de 2024;84(9_Supplement):PS17-03-PS17-03.
77. Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. Capivasertib plus fulvestrant in patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: phase 3 CAPItello-291 study extended Chinese cohort. *Nat Commun*. 9 de maio de 2025;16(1):4324.
78. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. 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*. setembro de 2024;25(9):1231–44.
79. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. 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. setembro de 2024;9(9):103697.

80. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. 183MO Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. ESMO Open. maio de 2024;9:103205.
81. Jhaveri K, Rugo HS, Cortes J, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, et al. Abstract P2-03-19: Capivasertib-fulvestrant for patients w/ HR-pos/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. 13 de junho de 2025;31(12_Supplement):P2-03-19-P2-03-19.
82. Rugo HS, Loibl S, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés JC, et al. 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. 1º de setembro de 2025;36:S422-3.

APÊNDICE 1

Quadro 1: Referências excluídas após leitura do artigo completo.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Howell et al., 2020 ¹	Fulvestrant plus capivasertib versus placebo in metastatic ER positive breast cancer (FAKTION): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Oliveira et al., 2023 ²	Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2-“advanced breast cancer (ABC): Subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Turner et al., 2023 ³	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Sem autor, 2023 ⁴	Capivasertib Doubles PFS in Some Breast Cancers	Delineamento - comentário
Tio et al., 2020 ⁵	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Jones et al., 2019 ⁶	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Jones et al., 2022 ⁷	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Heutier e Nonneville, 2024 ⁸	Capivasertib in combination with fulvestrant in locally advanced or metastatic RH+ HER2- breast cancer with PIK3CA, AKT1 or PTEN alteration, after first-line hormonal therapy	Delineamento - comentário
Rugo et al., 2024 ⁹	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Rugo et al., 2023 ¹⁰	Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial.	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)
Tokunaga et al., 2025 ¹¹	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	Dados duplicados (análise interina de estudo já incluído na revisão)

Fonte: elaboração própria.

REFERÊNCIAS

1. Howell S.J, Carucci M, Casbard A, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. 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.* Abril de 2020;180(2):527–96.
2. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Moreno HLG, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): Subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial. *ESMO Open.* Maio de 2023;8(1):101376.
3. Turner N, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortés J, Gomez H, et al. 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 Research.* 2023;83(5_Supplement):GS3-04-GS3-04.
4. Capivasertib Doubles PFS in Some Breast Cancers. *Cancer Discovery.* 2023;13(2):250–250.
5. 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(Suppl. 1):1–265.
6. Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37.
7. Jones RH, Casbard AC, Carucci M, Ingarfield-Herbert K, Butler R, Morgan S, et al. 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. *JCO.* 2022;40(16_suppl):1005–1005.
8. Heurtier V, de Nonneville A. Capivasertib en association au fulvestrant dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ HER2– avec une altération de PIK3CA, AKT1 ou PTEN, après une première ligne d’hormonothérapie. *Bulletin du cancer.* 2024;111(11):997-8.
9. Hope Rugo, Mafalda Oliveira, Sacha Howell, Florence Dalenc, Javier Cortés, Henry Gómez, et al. 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 Research.* 2024;84:PS02-02.
10. Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, et al. Capivasertib (C) and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): Characterization and management of common adverse events (AEs) from the phase 3 CAPItello-291 trial. *Journal of clinical oncology.* 2023;41(16_suppl):1067–1067.
11. Tokunaga E, Iwata H, Itoh M, Taira T, Toyama T, Mizuno T, et al. 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 (Tokyo, Japan).* 2025;32(1):132–43.

APÊNDICE 2

Resultados da coorte estendida chinesa do estudo CAPitello-291

No estudo de extensão do CAPitello-291, publicado por Hu e colaboradores (2023), foram reportados dados adicionais de eficácia e segurança referentes a pacientes chineses.¹ Esses participantes foram recrutados do estudo principal (n = 24) e, de uma coorte estendida conduzida na China após o encerramento do recrutamento global, a qual incluiu novos pacientes (n = 110). Entre os 134 pacientes incluídos, 71 foram randomizados para o grupo capivasertibe e 63 para o grupo placebo. Os resultados foram reportados para o total de 134 pacientes, e a SLP reportada para os 110 pacientes da coorte estendida.

Alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* foram detectadas por sequenciamento de nova geração em 24 pacientes (33,8%) no grupo capivasertibe e 22 pacientes (34,9%) no grupo placebo (Tabela 1). As características basais eram similares entre os grupos. De forma geral 27 (38,0%) e 23 (36,5%) dos pacientes dos grupos capivasertibe e placebo, respectivamente, haviam sido previamente tratados com inibidores de CDK 4/6. Dos pacientes que não receberam este tratamento previamente, 68,3% não o fizeram por não falta de acessibilidade financeira ou reembolso.

Tabela 1: Status de alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* na coorte chinesa estendida do estudo CAPitello-291.

Alteração	Capivasertibe (n = 71)	Placebo (n = 63)
Qualquer alteração em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	24 (33,8%)	22 (34,9%)
<i>PIK3CA</i> apenas	17 (23,9%)	15 (23,8%)
<i>PIK3CA</i> e <i>PTEN</i>	1 (1,4%)	2 (3,2%)
<i>AKT1</i> apenas	3 (4,2%)	3 (4,8%)
<i>PTEN</i> apenas	3 (4,2%)	2 (3,2%)
Sem alteração em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	47 (66,2%)	41 (65,1%)
Alteração em <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> não detectada	35 (49,3)	33 (52,4)
Desconhecido	12 (16,9%)	8 (12,7%)
Sem amostra disponível	0	1 (1,6%)
Falha pré-analítica	6 (8,5%)	3 (4,8%)
Falha pós-analítica	6 (8,5%)	4 (6,3%)

AKT1: quinase 1 de serina/treonina do tipo AKT; PIK3CA: subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-3-quinase; PTEN: homólogo da fosfatase e da tensina

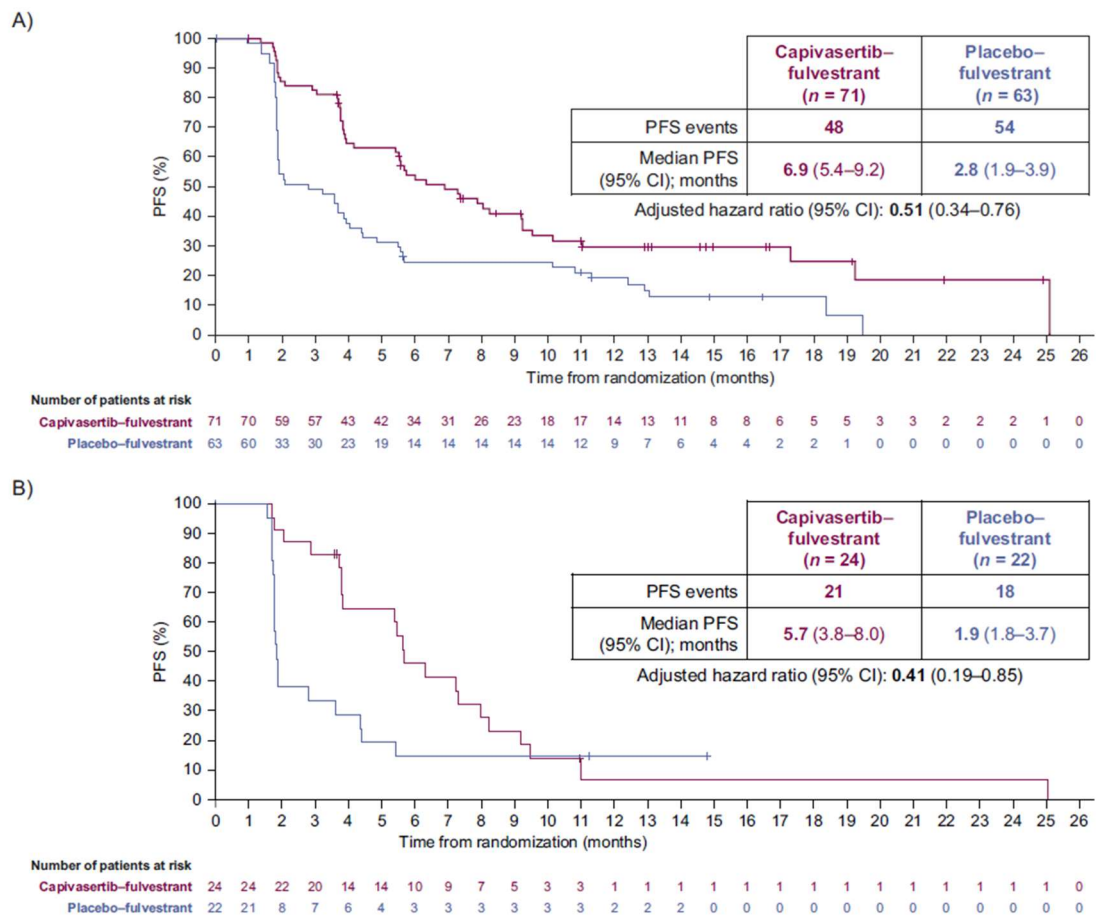
Fonte: adaptada de Hu et al., 2023.¹

Na análise primária (data de corte 8 de maio de 2023), 18 pacientes (25,4%) ainda estavam recebendo capivasertibe e 10 pacientes (16,1%) recebendo placebo. A principal razão para a descontinuação de capivasertibe foi a progressão radiológica da doença. A mediana de

tempo de tratamento foi de 5,5, 6,0, 2,2 e 2,8 meses, para o grupo capivasertibe (capivasertibe e fulvestranto, respectivamente) e placebo (placebo e fulvestranto, respectivamente).

A análise primária de eficácia foi realizada após 102 eventos de progressão da doença ou morte na população geral (48 no grupo capivasertibe e 54 no grupo placebo) e 39 eventos nas populações com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* (21 no grupo capivasertibe e 18 no grupo placebo). A mediana da SLP avaliada pelo investigador para a população geral foi de 6,9 meses no grupo capivasertibe e 2,8 meses no grupo placebo (HR 0,51; IC95% 0,34 a 0,76; Figura A), enquanto na população com alteração em *PIK3CA/AKT1/PTEN*, a mediana foi de 5,7 meses e 1,9 meses, respectivamente (HR 0,56; IC95% 0,34 a 0,94; Figura B).

Figura 1: Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador na coorte estendida da população geral chinesa (A) e coorte com tumores com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* (B) do estudo CAPItello-291.



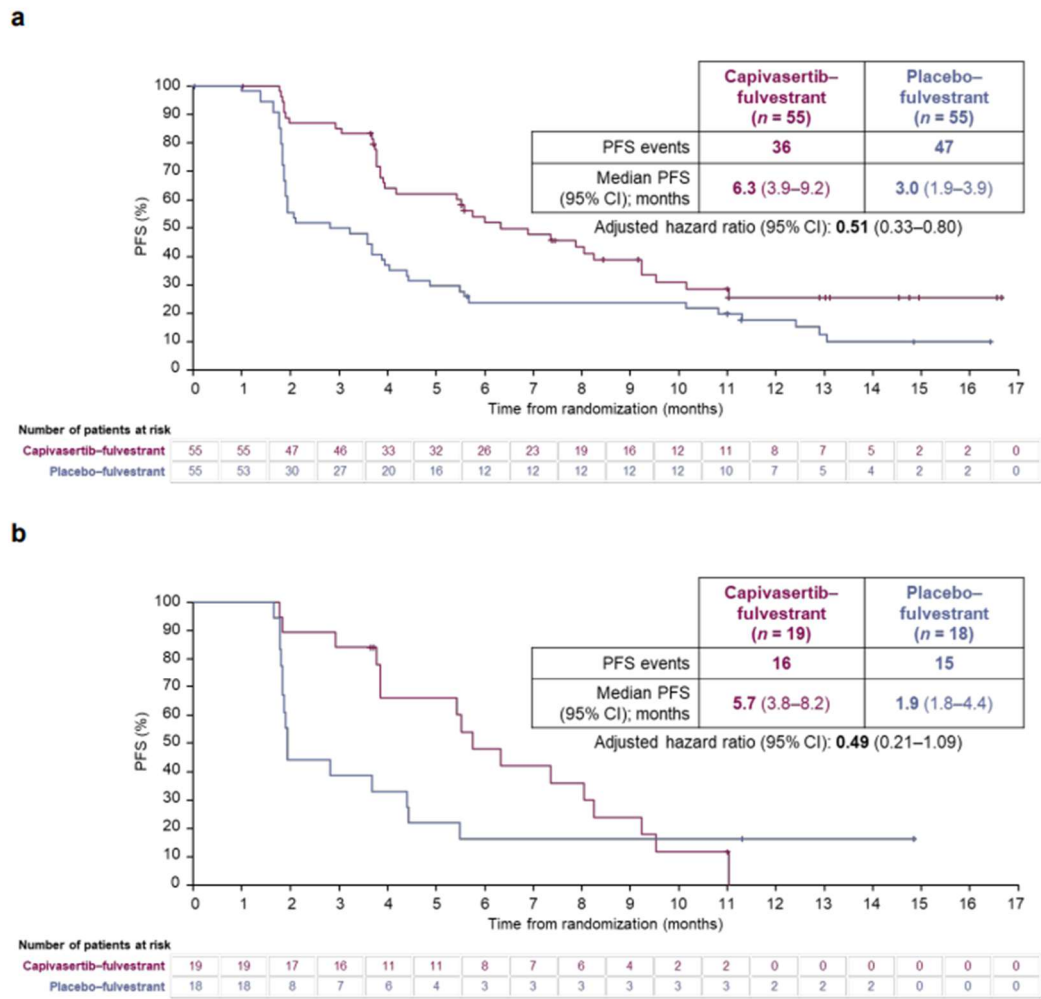
AKT1: Quinase 1 de serina/treonina do tipo AKT; CDK4/6: quinase dependente de ciclina 4/6; IC95%: intervalo de confiança de 95%; PIK3CA: subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-3-quinase; PFS: sobrevida livre de progressão; PTEN: homólogo da fosfatase e tensina.
Fonte: Hu et al., 2023.¹

Foi observado benefício consistente de capivasertibe em relação ao placebo em subgrupos clinicamente relevantes, como de pacientes com metástase visceral e naqueles recebendo inibidores de CDK4/6 ou quimioterapia. Os benefícios na SLP avaliados por revisão

central independente cega, em todas as populações foram amplamente consistentes com àquelas avaliadas pelo investigador.

Em análise *pos-hoc* realizada apenas na coorte estendida (n = 110), a mediana de SLP, conforme avaliação do investigador, foi de 6,3 meses no grupo capivasertibe e 3,0 meses no grupo placebo (HR 0,51; IC95% 0,33 a 0,80; Figura 2A). Na população com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* (n = 37), a mediana da SLP foi de 5,7 meses e 1,9 meses nos grupos capivasertibe e placebo, respectivamente (HR 0,49; IC95% 0,21 a 1,09; Figura 2B).

Figura 2: Sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador na coorte estendida chinesa na (A) população geral e (B) em pacientes com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* no estudo CAPitello-291.



AKT1: quinase 1 de serina/treonina do tipo AKT; CDK4/6: quinase dependente de ciclina 4/6; IC95%: intervalo de confiança de 95%; PIK3CA: subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-3-quinase; PFS: sobrevida livre de progressão; PTEN: homólogo da fosfatase e da tensina.

Fonte: Hu et al., 2023.¹

A taxa de resposta objetiva, conforme avaliação do investigador, foi de 29,4% no grupo capivasertibe e 8,3% no grupo placebo (HR 4,58; IC95% 1,60 a 13,15). Nos pacientes com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* a taxa foi de 37,5% e 9,1% respectivamente (HR não foi

calculada devido ao número insuficiente de respondedores). As melhores respostas globais avaliadas pelo investigador ou por revisão central independente cega foram semelhantes.

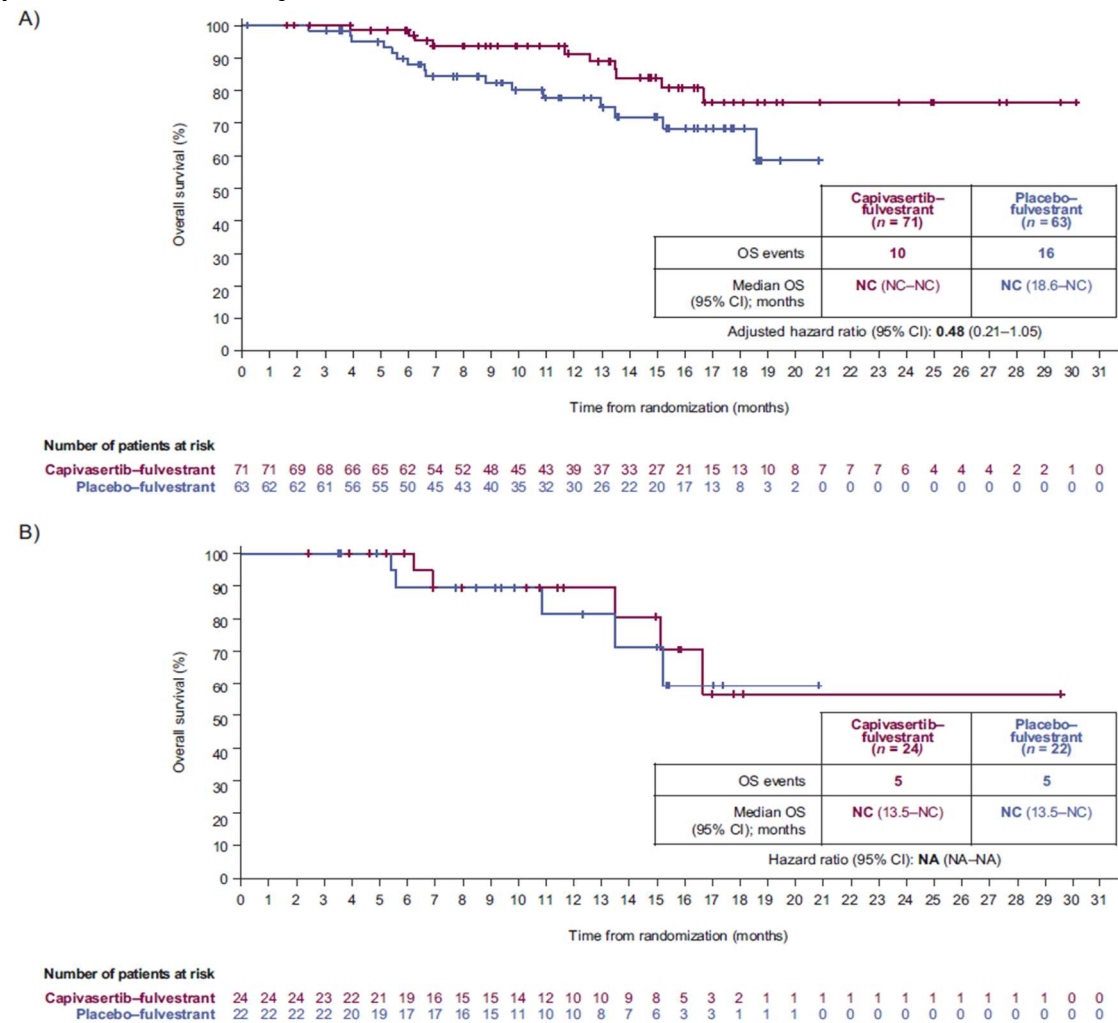
No momento da análise, em 8 de maio de 2023, 26 pacientes que receberam capivasertibe (11 com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN*) e 28 pacientes que receberam placebo (10 com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN*) haviam progredido para terapia subsequente após a descontinuação do tratamento do estudo ou haviam falecido por qualquer causa. A mediana da SLP2 na população geral foi de 15,0 meses no grupo capivasertibe e 12,4 meses no grupo placebo (HR 0,79, IC95% 0,46 a 1,36). A mediana da SLP2 na população de pacientes com tumores alterados em *PIK3CA/AKT1/PTEN* foi de 14,6 meses no grupo capivasertibe e 8,8 meses no grupo placebo (HR 0,91; IC95% 0,38 a 2,21).

Dos pacientes do grupo capivasertibe 10 (14,1%) haviam falecido no momento da análise, enquanto no grupo placebo foram 16 pacientes (25,4%). A mediana da sobrevida global não foi alcançada, tanto na população geral quanto na população com alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN* (Figura 3). O HR para a população geral foi de 0,48 (IC95% 0,21 a 1,05) e não foi calculado para a população com alterações, devido ao número insuficiente de eventos (menos de 20 entre os grupos de tratamento).

Quanto às terapias subsequentes, 40 pacientes (56,3%) do grupo capivasertibe e 45 (71,4%) do grupo placebo receberam alguma terapia anti-carcinogênica após descontinuação. A quimioterapia citotóxica foi a mais comum (40,8% no grupo capivasertibe e 57,1% no grupo placebo), seguido da terapia alvo (22,5% e 25,4%) e hormonioterapia (21,1% e 22,2%). Na população com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN* as terapias subsequentes foram semelhantes.

A segurança foi avaliada em 71 pacientes do grupo capivasertibe e 62 do grupo placebo (Tabela 2). Os eventos adversos mais comuns no grupo capivasertibe foram diarreia (60,6% comparado à 11,3% no grupo placebo) e hiperglicemia (57,7% comparado à 17,7%). Eventos adversos sérios foram reportados por 20 pacientes (28,2%) e 3 pacientes (4,8%) nos grupos capivasertibe e placebo, respectivamente. Apenas uma morte relacionada a eventos adversos foi reportada, sendo ela no grupo capivasertibe, e não estando relacionada ao tratamento, segundo o investigador. Oito (11,3%) pacientes em tratamento com capivasertibe descontinuaram o tratamento em razão de eventos adversos enquanto 2 (3,2%) no grupo placebo. Nenhum paciente no grupo placebo reduziu a dose devido à eventos adversos. A interrupção da dose foi necessária em 36 (50,7%) e 18 (29,0%) pacientes, nos grupos capivasertibe e placebo, respectivamente (Tabela 3).

Figura 3: Sobrevida global da coorte estendida chinesa (A) população geral e (B) em pacientes com alterações em *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* do estudo CAPitello-291.



AKT1: quinase 1 de serina/treonina do tipo AKT; CDK4/6: quinase dependente de ciclina 4/6; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não aplicável; NC: não calculado; OS: sobrevida global; PIK3CA: subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-3-quinase; PFS: sobrevida livre de progressão; PTEN: homólogo da fosfatase e da tensina.
Fonte: Hu et al., 2023.¹

Tabela 2: Eventos adversos mais frequentes na população geral da coorte estendida chinesa do estudo CAPItello-291 (população de segurança).^a

	Capivasertibe (n = 71)						Placebo (n = 62)					
	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Qualquer grau	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Qualquer evento adverso	67 (94,4)	12 (16,9)	2 (28,2)	31 (43,7)	3 (4,2)	1 (1,4) ^b	56 (90,3)	19 (30,6)	29 (46,8)	6 (9,7)	2 (3,2)	0
Diarreia	43 (60,6)	29 (40,8)	9 (12,7)	5 (7,0)	0	0	7 (11,3)	0	0	0	0	0
Hiperglicemia	41 (57,7)	30 (42,3)	10 (14,1)	0	1 (1,4)	0	11 (17,7)	11 (17,7)	0	0	0	0
Erupção cutânea^c	36 (50,7)	13 (18,3)	12 (16,9)	11 (15,5)	0	0	6 (9,7)	4 (6,5)	2 (3,2)	0	0	0
Anemia	22 (31,0)	10 (14,1)	10 (14,1)	2 (2,8)	0	0	12 (19,4)	6 (9,7)	5 (8,1)	1 (1,6)	0	0
Hipocalemia	18 (25,4)	13 (18,3)	1 (1,4)	4 (5,6)	0	0	6 (9,7)	2 (3,2)	1 (1,6)	3 (4,8)	0	0
Perda de peso	17 (23,9)	12 (16,9)	5 (7,0)	0	0	0	3 (4,8)	2 (3,2)	1 (1,6)	3 (4,8)	0	0
Hipertrigliceridemia	16 (22,5)	9 (12,7)	7 (9,9)	0	0	0	4 (6,5)	4 (6,5)	0	0	0	0
Febre	16 (22,5)	9 (12,7)	7 (9,9)	0	0	0	3 (4,8)	3 (4,8)	0	0	0	0
Infecção do trato urinário	15 (21,1)	4 (5,6)	10 (14,1)	1 (1,4)	0	0	12 (19,4)	3 (4,8)	9 (14,5)	0	0	0
Diminuição da contagem de leucócitos	15 (21,1)	4 (5,6)	10 (14,1)	1 (1,4)	0	0	5 (8,1)	3 (4,8)	2 (3,2)	0	0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	14 (19,7)	6 (8,5)	6 (8,5)	2 (2,8)	0	0	4 (6,5)	3 (4,8)	1 (1,6)	0	0	0
Aumento da alanina aminotransferase (ALT)	13 (18,3)	12 (16,9)	0	1 (1,4)	0	0	21 (33,9)	18 (29,0)	3 (4,8)	0	0	0
Aumento da hemoglobina glicada (HbA1c)	13 (18,3)	13 (18,3)	0	0	0	0	3 (4,8)	3 (4,8)	0	0	0	0
Proteinúria	12 (16,9)	11 (15,5)	1 (1,4)	0	0	0	5 (8,1)	4 (6,5)	1 (1,6)	0	0	0
Náusea	11 (15,5)	8 (11,3)	2 (2,8)	1 (1,4)	0	0	2 (3,2)	2 (3,2)	0	0	0	0
Aumento da aspartato aminotransferase (AST)	10 (14,1)	9 (12,7)	1 (1,4)	0	0	0	18 (29,0)	14 (22,6)	3 (4,8)	1 (1,6)	0	0
Covid-19	10 (14,1)	5 (7,0)	5 (7,0)	0	0	0	5 (8,1)	5 (8,1)	0	0	0	0
Hipofosfatemia	9 (12,7)	8 (11,3)	1 (1,4)	0	0	0	3 (4,8)	3 (4,8)	0	0	0	0
Estomatite	9 (12,7)	5 (7,0)	4 (5,6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aumento da creatinina sanguínea	8 (11,3)	4 (5,6)	4 (5,6)	0	0	0	2 (3,2)	2 (3,2)	0	0	0	0
Aumento do hormônio estimulador da tireoide (TSH)	8 (11,3)	8 (11,3)	0	0	0	0	5 (8,1)	5 (8,1)	0	0	0	0
Apetite reduzido	8 (11,3)	6 (8,5)	2 (2,8)	0	0	0	3 (4,8)	1 (1,6)	2 (3,2)	0	0	0
Hipercolesterolemia	8 (11,3)	7 (9,9)	1 (1,4)	0	0	0	4 (6,5)	4 (6,5)	0	0	0	0
Hipoalbuminemia	8 (11,3)	7 (9,9)	1 (1,4)	0	0	0	7 (11,3)	5 (8,1)	2 (3,2)	0	0	0
Hipocalcemia	8 (11,3)	4 (5,6)	4 (5,6)	0	0	0	3 (4,8)	3 (4,8)	0	0	0	0
Vômito	8 (11,3)	6 (8,5)	0	2 (2,8)	0	0	3 (4,8)	3 (4,8)	0	0	0	0

^a A população de segurança incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de capivasertibe, fulvestranto ou placebo. Os eventos adversos listados foram relatados como um único termo em pelo menos 10% dos pacientes para qualquer grau em qualquer um dos grupos. Os eventos adversos são relatados independentemente da relação com os medicamentos do estudo.

^b O óbito por insuficiência renal não foi considerado pelo investigador como relacionado ao capivasertibe ou ao fulvestranto. A insuficiência renal não está incluída na tabela como termo preferencial, pois a frequência de eventos adversos de qualquer grau ficou abaixo do limite mínimo de 10% em qualquer grupo (n = 2 [2,8%] no grupo capivasertibe; n = 0 no grupo placebo).

^c O termo agrupado “erupção cutânea” inclui os termos preferenciais: erupção, erupção macular, erupção maculopapular, erupção papular e erupção pruriginosa.

Fonte: adaptada de Hu et al., 2023.¹

Tabela 3: Eventos adversos levando a descontinuação, redução ou interrupção de dose na população chinesa do estudo CAPItello-291 (população de segurança).

n (%)	Capivasertibe (n = 71)	Placebo (n = 62)
Qualquer evento adverso levando à descontinuação	8 (11,3%)	2 (3,2%)
Descontinuação apenas de capivasertibe/placebo	6 (8,5%)	0
Descontinuação de capivasertibe/placebo e fulvestranto	2 (2,8%)	2 (3,2%)
Qualquer evento adverso levando à redução de dose	13 (18,3%)	0
Redução de dose apenas de capivasertibe/placebo	13 (18,3%)	0
Qualquer evento adverso levando à interrupção de dose	37 (52,1%)	18 (29,0%)
Interrupção de dose apenas de capivasertibe/placebo	29 (40,8%)	10 (16,1%)
Interrupção de dose apenas de fulvestranto	1 (1,4%)	0
Interrupção de dose de capivasertibe/placebo e fulvestranto	7 (9,9%)	8 (12,9%)

Fonte: Hu et al., 2023.¹

Na avaliação da qualidade de vida, as pontuações nos questionários se mantiveram em relação ao basal e permaneceram semelhantes entre os grupos ao longo das visitas. A taxa geral de adesão foi de 94,4% e 92,1% nos grupos capivasertibe e placebo, respectivamente. A mediana de tempo até deterioração no GHS/QOL da população geral foi semelhante entre os grupos, sendo 11,0 meses em capivasertibe e 7,4 meses em placebo (HR 1,01; IC95% 0,59 a 1,75).

REFERÊNCIAS

1. Hu X, Zhang Q, Sun T, Xiong H, Li W, Teng Y, et al. Capivasertib plus fulvestrant in patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: phase 3 CAPItello-291 study extended Chinese cohort. Nat Commun. 9 de maio de 2025;16(1):4324.

APÊNDICE 3

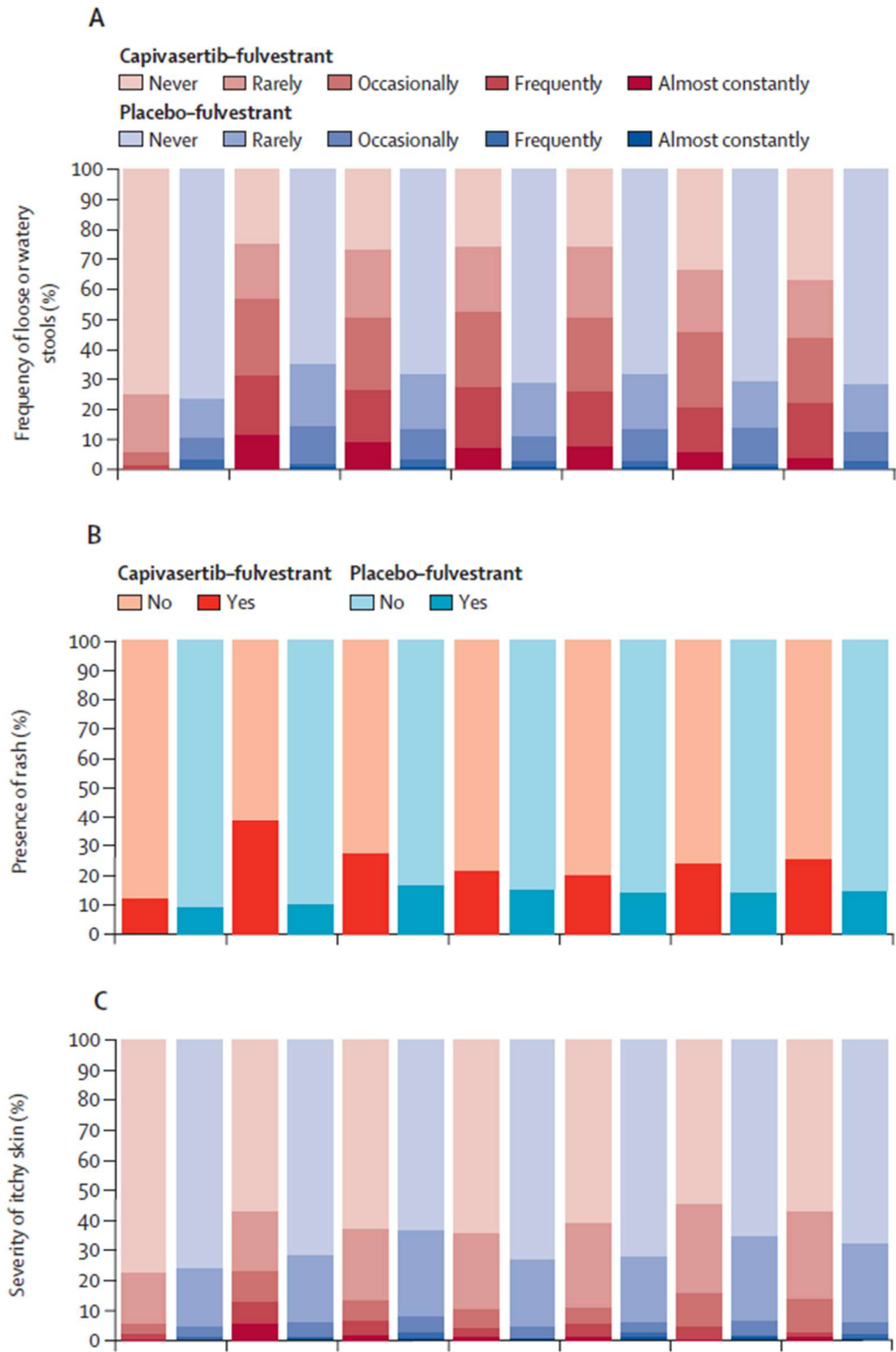
Percepção dos pacientes sobre eventos adversos no estudo CAPitello-291.

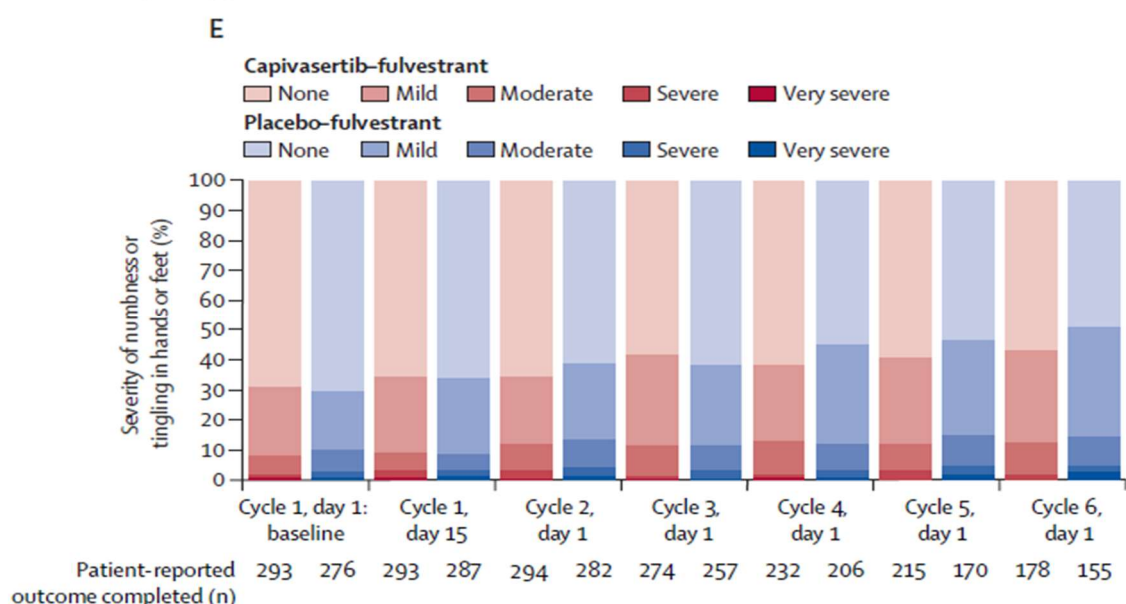
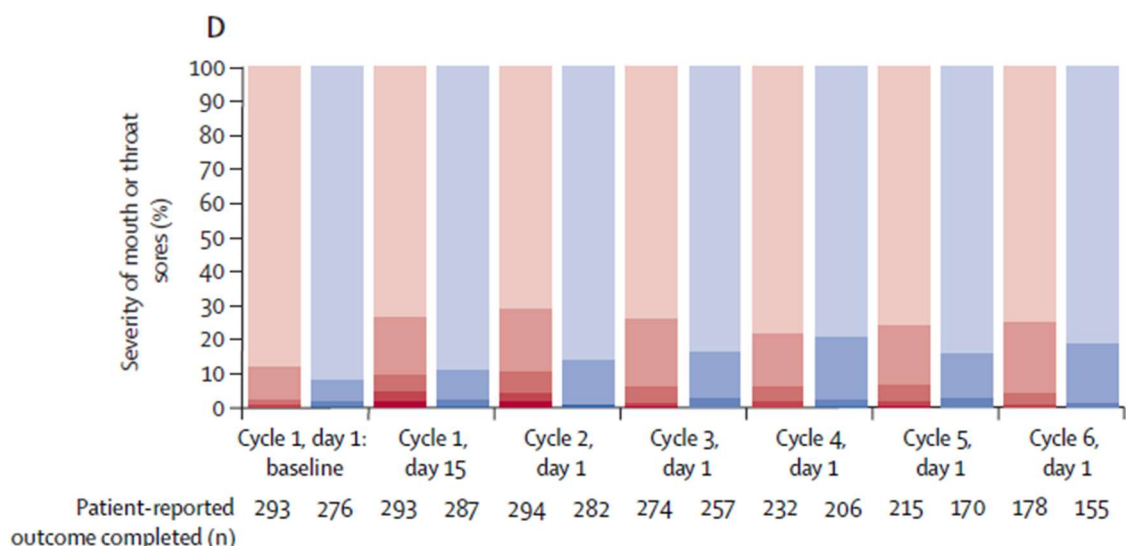
Foram preenchidos os questionários *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) e *Patient Global Impression of Treatment Tolerability* (PGI-TT), o primeiro relacionado aos sintomas experienciados durante o tratamento e o segundo relacionado à tolerabilidade geral do tratamento. Ambos foram preenchidos no primeiro dia do primeiro ciclo de tratamento e a cada duas semanas até a 12ª semana, e a cada 4 semanas até a descontinuação do tratamento, no momento da descontinuação e 4 semanas após.

As taxas gerais de preenchimento para o PGI-TT foram de 81% (286/355) no grupo capivasertibe e de 82% (286/350) no grupo placebo; e para PRO-CTCAE, foram de 80% (285/355) e 77% (270/350), respectivamente. Na linha de base, os sintomas relatados no PRO-CTCAE foram semelhantes entre os grupos, com a maioria relatando ausência ou sintomas leves/raros (Figura 1). Na avaliação de sintomas do PRO-CTCAE, a proporção de pacientes relatando fezes líquidas com frequência ou quase constantemente foi 29% maior no grupo capivasertibe no ciclo 1, dia 15, em comparação com o grupo placebo, diminuindo nos ciclos seguintes (Figura 1A). A maior proporção de pacientes com fezes líquidas mais que "ocasionalmente" foi no ciclo 1, dia 15 (31%, 91 de 293), diminuindo com o tempo.

Durante o tratamento, a maioria dos pacientes de ambos os grupos relatou ausência de erupções cutâneas (Figura 1B) e gravidade "nenhuma" ou "leve" de coceira na pele (Figura 1C), feridas na boca/garganta (Figura 1D) e dormência/formigamento em mãos ou pés (Figura 1E). As diferenças entre os grupos diminuíram com o tempo.

Figura 1: Incidência de sintomas do PRO-CTCAE por ciclo do estudo CAPitello-291 (A) Frequência de fezes soltas ou líquidas (diarreia); (B) Presença de erupção cutânea; (C) Gravidade da coceira na pele; (D) Gravidade de feridas na boca ou na garganta; (E) Gravidade de dormência ou formigamento nas mãos ou pés.





Foram incluídos nesta análise os pacientes com uma avaliação basal elegível e pelo menos uma avaliação elegível pós-linha de base.
PRO-CTCAE: Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events.
Fonte: Oliveira et al., 2024.¹

Na linha de base, as avaliações do PGI-TT foram semelhantes entre os grupos, com a maioria relatando que estavam “nada” ou “um pouco” incomodados pelos efeitos colaterais. Essa percepção se manteve ao longo dos ciclos. A proporção de pacientes “moderadamente”, “bastante” ou “muito” incomodados foi maior no grupo capivasertibe, com maior diferença no ciclo 1, dia 15 (28%) e no início do ciclo 2 (18%), diminuindo nos ciclos seguintes (ciclo 3: 13%, ciclo 4: 8%, ciclo 5: 7%, ciclo 6: -3%).

REFERÊNCIAS

- Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. 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.* setembro de 2024;25(9):1231–44.