

**Dossiê ANS – KISQALI™ (SUCCINATO DE
RIBOCICLIBE) para o tratamento de câncer de
mama RH+/HER2- localmente avançado ou
metastático**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Revisão Sistemática – KISQALI™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático

Revisão Sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do KISQALI™ (succinato de ribociclibe) para o tratamento de do câncer de mama RH+/HER2- localmente avançado ou metastático. O presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	7
RESUMO EXECUTIVO:	10
1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA:.....	31
1.1 Visão Geral da Doença:.....	31
1.2 Epidemiologia:	32
1.3 Classificação:	38
1.4 Diagnóstico e Prognóstico:	39
1.5 Impacto da doença:	42
1.6 Abordagem terapêutica:.....	44
1.6.1 <i>Tratamento recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais:</i> 45	
1.7 Limitações com os tratamentos atuais e justificativa para a proposta de atualização do Rol:.....	51
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA:.....	54
2.1 Mecanismo de ação:.....	55
2.2 Posologia e modo de administração:	56
2.3 Preço do medicamento:	56
3 Revisão sistemática:	57
Método:.....	57
3.1 Desenho do estudo:.....	57
3.2 Questão de pesquisa:.....	57
3.2.1 Intervenção:.....	57
3.2.2 Comparador:.....	58
3.3 Fontes de evidência e estratégias de busca:	58
3.3.1 Fontes de evidências:.....	58
3.3.2 Estratégias de buscas:	58
3.4 Critérios de elegibilidade:.....	61
3.4.1 Critérios de inclusão:	61

3.4.2	Critérios de exclusão:	61
3.5	Seleção dos estudos:	61
3.6	Extração dos dados:	62
3.6.1	Avaliação do risco de viés dos estudos:	62
3.6.2	Avaliação da qualidade da evidência:	62
4	RESULTADOS:	63
4.1	Seleção dos artigos:	63
4.2	Descrição e resultado dos estudos:	64
4.2.1	Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol, ao fulvestranto 500 mg e ao fulvestranto 250 + IA, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-.	64
4.2.2	Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-:	67
4.2.3	Ribociclibe + fulvestranto comparado ao fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-:	96
4.2.4	Ribociclibe + IA comparado ao IA em primeira linha de tratamento de mulheres na pré-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-:	103
4.3	Avaliação da qualidade da evidência:	108
5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:	109
6	CONCLUSÕES:	121
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Taxa de mortalidade por CM por regiões.	36
Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. SBOC ²⁷	38
Tabela 3. Sobrevida com base nos sítios de metástases.....	40
Tabela 4. Números e proporções de pacientes com CM com metástase de sítio único ou múltiplo.	41
Tabela 5. Terapias antineoplásicas orais inclusas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS, 2018 ⁵¹	46
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.	57
Tabela 7. Estratégias de busca.....	59
Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	64
Tabela 9. Comparação par a par, análise core (coluna versus linha). Adaptado de Ayyagari, 2018.....	66
Tabela 10. Eventos adversos. Hortobagyi, 2016 ⁷⁷	73
Tabela 11. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Hortobagyi, 2018 ⁷⁹	77
Tabela 12. Escores de perspectiva futura, eventos adversos e distúrbios pela perda de cabelo do questionário EORTC QLQ-BR23 – escore médio por tratamento e visita. Verma, 2018 ⁸¹	86
Tabela 13. Eventos adversos (qualquer grau; ≥ 15 em ambos os braços), independentemente da relação com o medicamento em estudo. O’Shaughnessy, 2018 ⁸²	89
Tabela 14. Eventos adversos ($\geq 15\%$ das pacientes em cada braço), independentemente da relação com os medicamentos do estudo, em pacientes com ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Sonke, 2017 ⁸³	94
Tabela 15. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Slamon e cols., 2018 ⁸⁴	101
Tabela 16. Respostas segundo avaliação local ⁸⁵	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa do Brasil com as cinco regiões geográficas mostrando a distribuição de 5.687 casos de câncer de mama de acordo com os subtipos moleculares determinados por imuno-histoquímica. Carvalho, 2014 ¹⁰ .	34
Figura 2. Mortalidade por CM em mulheres jovens < 60 anos em 2012.	35
Figura 3. Sobrevida de 5 anos de mulheres diagnosticadas com CM nos EUA, entre os anos de 2000-2005.	37
Figura 4. Algoritmo de tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo. MOC, 2018 ⁵² .	48
Figura 5. Algoritmo de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase. MOC, 2018 ⁵² .	48
Figura 6. Algoritmo de tratamento da ASCO para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo ⁵⁶ .	51
Figura 7. Inibição feita pelo Kisqali™ (succinato de ribociclibe) na via da CDK4/6.	55
Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.	63
Figura 9. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Hortobagyi, 2016 ⁷⁷ .	71
Figura 10. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão. Adaptado de Hortobagyi, 2016 ⁷⁷ .	72
Figura 11. Gráfico de Kaplan-Meier para a SLP determinada pelo investigador local para o tratamento com ribociclibe associado a letrozol versus placebo associado a letrozol. Hortobagyi, 2018 ⁷⁹ .	76
Figura 12. Plotagem de Kaplan-Meier do tempo até a resposta para pacientes que receberam ribociclibe + letrozol <i>versus</i> placebo + letrozol. Janni, 2018 ⁸⁰ .	82
Figura 13. Plotagem de Kaplan-Meier da duração da resposta por local de avaliação, segundo o tratamento, em pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial. Janni, 2018 ⁸⁰ .	83
Figura 14. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de qualidade de vida/ <i>status</i> de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 reportados pelas pacientes, de acordo com o tratamento. Verma, 2018 ⁸¹ .	85
Figura 15. Análise de Kaplan-Meier para SLP de pacientes com câncer de mama avançado <i>de novo</i> . O'Shaughnessy, 2018 ⁸² .	89
Figura 16. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão com ribociclibe + letrozol em pacientes ≥ 65 anos de idade (a) e <65 anos de idade (b), avaliada localmente. Sonke, 2017 ⁸³ .	93
Figura 17. Análise de Kaplan-Meier para SLP ⁸⁴ .	99

Figura 18. Análise Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Tripathy, 2018 ⁸⁵ .	
.....	105

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	Área sob a curva
CDK	Quinase dependente de ciclina
CM	Câncer de mama
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DALYs	Anos de vida ajustados pela incapacidade
DP	Desvio padrão
DPr	Doença progressiva
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
EORTC QLC-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life</i>
EORTC QLQ-BR23	<i>Breast cancer-specific questionnaires of European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HER2	Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor(es) de aromatase
IANS	Inibidor da aromatase não esteroide
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

ICr	Intervalo de credibilidade
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ITT	Intenção de tratar
LACOG	<i>Latin American Cooperative Oncology Group</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
mCM	Câncer de mama metastático
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
MMD	Média dos mínimos quadrados
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço fábrica
PROs	Desfechos reportados por pacientes
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
QALYs	anos de vida ajustados pela qualidade
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RE	Receptor de estrogênio
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
RR	Risco relativo
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SLP	Sobrevida livre de progressão
SG	Sobrevida global
SSS	Sistema suplementar de saúde
TE	Terapia endócrina
TFI	Intervalo livre de tratamento, do inglês <i>treatment-free interval</i>
TMPI	Taxas de mortalidade padronizada por idade
TTD	Tempo até deterioração definitiva

TTP	Tempo até progressão
UICC	União Internacional Contra o Câncer

RESUMO EXECUTIVO:

INTRODUÇÃO:

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais frequente e incidente entre as mulheres em todo o mundo, com 1,67 milhões de novos casos estimados em 2012. A diferença na incidência de CM entre os países de alta renda e os países de baixa e média rendas varia em quase 5 vezes, sendo observadas incidências de 27 novos casos por 100.000 habitantes na África e 92 novos casos por 100.000 habitantes nos EUA. Estudos do *The Global Burden of Disease* estimaram, em 2016, 545.589 mortes por CM em todo o mundo, sendo 17.018 ocorridas no Brasil. O CM corresponde a 25,2% de todos os tumores malignos femininos, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres entre 20 e 59 anos.

Apesar dos avanços no tratamento do CM, aproximadamente 30% das mulheres irão desenvolver CM localmente avançado ou metastático (mCM) ao longo de suas vidas, condições estas que são incuráveis e apresentam mau prognóstico. Nesse sentido, dados americanos e europeus demonstram que a taxa média de sobrevida em 5 anos de mulheres com CM localmente avançado é de 55%, diminuindo para entre 18% e 26% quando o CM é metastático. A sobrevida global do mCM é de, aproximadamente, 2 a 3 anos.

A progressão do CM está associada à alta carga de sintomas, principalmente relacionados à mobilidade limitada, fraturas, estresse psicológico e dor crônica, levando ao comprometimento significativo da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), que geralmente piora com linhas posteriores de terapia. O CM localmente avançado/metastático também impõe uma carga social substancial em termos de produtividade reduzida no trabalho, especialmente em mulheres na fase pré-menopáusia. Na faixa etária mais jovem, resultados de avaliações de qualidade de vida têm demonstrado ser significativamente inferiores às obtidas na população geral, especialmente em relação à dor corporal, função social e saúde mental, refletindo uma piora no bem-estar e auto-estima. Questões relacionadas à fertilidade e maternidade, bem como atratividade e sexualidade, também contribuem para a piora da QV nas mulheres mais jovens.

Além do impacto negativo na qualidade de vida, as mulheres mais jovens apresentam maior risco de desenvolver CM mais agressivos que as mulheres mais velhas, por conta das diferenças em termos moleculares, com alterações na expressão gênica e nos padrões de mutação, o que os tornam casos de ainda pior prognóstico. O risco para

mortalidade nas pacientes com idades ≤ 40 anos é significativamente maior nos subtipos HR+/HER2- e ER+/HER2- quando comparado aos demais subtipos de CM.

O CM localmente avançado ou metastático representa também um impacto econômico bastante significativo para os sistemas de saúde. Dados provenientes de estudos conduzidos no Brasil estimaram, em 2010, gastos diretos da ordem de 151,8 milhões de dólares com o tratamento do CM. Os custos indiretos, apesar de não estimados nacionalmente, devem ser ainda mais significativos, visto que muitas mulheres, ao diagnóstico, acabam comprometendo sua produtividade, deixando de contribuir como força produtiva. Cabe ressaltar que, na América Latina, a tendência de diagnosticar pacientes nos estágios mais avançados de doença afeta negativamente não apenas a taxa de sobrevida, mas também acarreta no aumento dos gastos *per capita* com saúde.

Os principais fatores que direcionam a definição dos tratamentos de CM incluem o estágio da doença, o risco de recorrência, o tratamento prévio, o *status* da menopausa, o *status* de desempenho do paciente e, na doença avançada, o local e quantidade das metástases, além da resistência à hormonioterapia (HT). Os tratamentos atualmente disponíveis para pacientes com CM avançado/metastático HR+/HER2- incluem supressão ovariana para mulheres na pré-menopausa [cirúrgico ou com agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)], terapias endócrinas (TE), também chamadas de hormonioterapias [inibidores da aromatase (IA): letrozol, anastrozol e exemestano; degradador ou regulador descendente seletivo do receptor de estrogênio (fulvestranto); moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (tamoxifeno)] e quimioterapia. As mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2- são preferencialmente tratadas com um inibidor da aromatase não esteroide (IA) (letrozol ou anastrozol), sendo este o padrão de tratamento na maioria dos países. Já nas mulheres em estado pré-menopáusico, o tratamento com tamoxifeno é preferível. As opções posteriores de linhas de tratamento incluem ciclos de TE ou terapias direcionadas como everolimo em combinação com exemestano. A quimioterapia, de acordo com as diretrizes de tratamento, deve ser reservada para pacientes com doença de progressão rápida ou para pacientes cujo CM é endócrino-resistente.

A resistência endócrina, primária ou adquirida, e a consequente recorrência da doença, consistem nas principais limitações dos benefícios da terapia endócrina em pacientes com CM avançado RH+, ocorrendo em aproximadamente 50% dos CM avançados/metastáticos. Além disso, quando ocorre a falha após o tratamento em primeira linha com TE, linhas adicionais de TE fornecem benefícios clínicos muito

pequenos. Nesse sentido, há a necessidade de acesso a tratamentos mais eficazes, principalmente porque, considerando que tratamento do mCM não é curativo, mas sim paliativo, o foco é na otimização do tempo de sobrevida, na qualidade de vida e limitação de eventos adversos do tratamento.

Nesse sentido, as terapias direcionadas com inibidores de quinase ciclina-dependentes CDK4/6 (ribociclibe, palbociclibe e abemaciclibe) em combinação com TE (IA ou fulvestranto), ou inibidor de mTOR (everolimo) em combinação com IA esteroideal, atuam em uma variedade de mecanismos de resistência à TE, inibindo vias de sinalização alternativas, que também estão envolvidas na proliferação celular do tumor. Tais agentes têm demonstrado melhorar a sobrevida livre de progressão (SLP) quando comparada à TE padrão, em primeira ou segunda linhas de tratamento.

Ribociclibe (Kisqali™) é um inibidor CDK4/6 aprovado no Brasil para o tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, em combinação com um IA ou fulvestranto, já recomendado por diversas diretrizes clínicas nacionais e internacionais. Quando administrado em mulheres na pré/peri menopausa, o tratamento deve ser combinado a um LHRH (goserrelina). O ribociclibe atua como inibidor seletivo das CDKs 4/6. Estas quinases são ativadas pela ligação às ciclinas-D e desempenham um papel crucial nas vias de sinalização, que induzem a progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo ciclina D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular por meio da fosforilação da proteína codificada pelo gene Rb. Ao induzirem a fosforilação, levam à sua inativação, promovendo a progressão do ciclo celular do estágio G1 para a fase S, de síntese de DNA. Desta forma, o ribociclibe, ao bloquear a fosforilação de pRb, impede a progressão do ciclo celular, induzindo a parada da fase G1/S, e retardando a proliferação de células cancerígenas.

Por ser uma opção terapêutica emergente, há a necessidade de avaliar sua eficácia e segurança, bem como a viabilidade econômica de sua incorporação no contexto dos sistemas de saúde, em âmbito nacional. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança do ribociclibe no CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático por meio de uma revisão sistemática da literatura. Adicionalmente, sua viabilidade econômica foi avaliada por meio da condução de estudos de custo-efetividade e avaliação de impacto orçamentário, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS); seus principais resultados são apresentados no presente documento de forma descritiva.

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA:

MÉTODO:

Para a identificação dos estudos elegíveis, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. A busca por evidências de eficácia e segurança do ribociclibe no CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático foi conduzida nas bases de dados MEDLINE, via PubMed, Cochrane, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, no Google e por verificação das listas de referências bibliográficas dos estudos elegíveis. Foram considerados os estudos de delineamento de revisão sistemática e meta-análise, os ensaios clínicos randomizados e os estudos de avaliação econômica.

Para a construção das estratégias de busca, utilizou-se o vocabulário controlado de cada base (MeSH para MEDLINE e Cochrane e DecS para LILACS), sensibilizado com palavras sinônimas e variações de grafia. Não foram construídas estratégias de busca para os comparadores e desfechos, apenas para a condição clínica e intervenção de interesse, de modo a não tornar a busca restritiva.

A avaliação da elegibilidade e a extração dos dados de interesse foram realizadas por dois revisores, de forma independente. A somatória das citações recuperadas nas bases foi triada por meio da leitura dos títulos e resumos, utilizando o gerenciador de referência EndNote®. Os estudos sabidamente elegíveis e os que geraram dúvidas em relação à elegibilidade tiveram a elegibilidade confirmada pela leitura de seus textos completos. As variáveis de interesse foram extraídas e reportadas nas descrições dos estudos. O risco de viés do estudo foi avaliado utilizando ferramentas específicas para o tipo de estudo (AMSTAR-2 para revisões sistemáticas e ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados) e a avaliação da qualidade da evidência foi realizada pelo método GRADE.

RESULTADOS:

As buscas nas fontes de evidência resultaram em 229 citações, das quais 12 estavam duplicadas. Duzentas e dezessete citações foram triadas, das quais 198 foram excluídas nessa etapa. Dezenove citações foram avaliadas por meio da leitura completa do artigo, dos quais 10 foram excluídas e os respectivos motivos de exclusão foram registrados nessa etapa. Ao final, nove artigos, referentes a quatro estudos, foram considerados elegíveis, sendo uma revisão sistemática de comparação indireta (meta-análise em rede) e três ensaios clínicos randomizados, pivotais, fase III, que avaliaram o ribociclibe em condições específicas, descritas adiante nos resultados.

Duas publicações principais referentes a dois períodos de seguimento do estudo MONALEESA-2, representando uma mediana de seguimento de 15,3 meses e uma mediana de seguimento de 26,4 meses, foram identificadas. Outras 4 publicações derivadas do MONALEESA-2 também foram incluídas, com os objetivos de avaliar desfechos relacionados i) às características dos tumores, nos grupos; ii) qualidade de vida das participantes; e os resultados principais nos subgrupos específicos de iii) diagnóstico *de novo*; e iv) população idosa. Para os estudos MONALEESA-3 e MONALEESA-7, não foram identificadas publicações derivadas. Não foram identificados estudos completos de avaliação econômica que consideraram os comparadores de interesse.

Os resultados dos estudos podem ser resumidos conforme:

Estudo 1: Revisão sistemática e meta-análise em rede:

Ayyagari e cols. conduziram uma revisão sistemática e meta-análise em rede de estudos que avaliaram a eficácia da TE (isto é, letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno, fulvestranto) ou terapias dirigidas (isto é, ribociclibe, palbociclibe, everolimo) como monoterapia ou terapia combinada de mulheres com mCM HR+/HER2-.

Os autores identificaram 17 publicações referente a cinco estudos, que avaliaram a eficácia comparativa de cinco regimes de tratamento (ribociclibe + IA, palbociclibe + IA, fulvestranto 250 mg + IA, fulvestranto 500 mg e IA). Na análise principal, letrozol, anastrozol e exemestano foram agrupados como IA sendo a estimativa da eficácia agrupada ponderada pela eficácia de cada molécula. As comparações com palbociclibe não serão apresentadas por não representarem comparações de interesse. A meta-análise em rede foi calculada pela abordagem Bayesiana e o único desfecho investigado foi SLP.

A terapia com ribociclibe + IA demonstrou ser superior ao tratamento com IA em monoterapia, superior à combinação de fulvestranto 250 mg + IA e superior à monoterapia com fulvestranto 500 mg, sendo todos os resultados estatisticamente significantes. As reduções relativas de risco para progressão da doença foram de, respectivamente, 43%, 30% e 29%. De acordo com essa análise, houve 46% de probabilidade que a terapia com ribociclibe + IA fosse o tratamento mais eficaz de todas os regimes considerados. Os resultados quantitativos estão resumidos na tabela abaixo:

A tabela abaixo resume os resultados:

Variável	IA	Ful 250 + IA	Ful 500	Ribo + IA	Probabilidade de ribo + IA ser o tratamento mais eficaz
IA	1	0,81 (0,67- 0,98)	0,80 (0,63 -1,00)	0,57 (0,46-0,71)	46%
Ful 250 + IA	1,23 (1,02-1,49)	1	0,98 (0,73-1,32)	0,70 (0,53-0,94)	
Ful 500	1,25 (1,00-1,58)	1,02 (0,76-1,37)	1	0,71 (0,52-0,98)	
Ribo + IA	1,76 (1,42-2,18)	1,43 (1,07-1,90)	1,40 (1,02-1,91)	1	

IA: inibidor de aromatase; Ful: fulvestranto; Ribo: ribociclibe; *Hazard ratio* (HR) e Intervalo de Confiança (IC) 95% para risco de progressão; coluna *versus* linha.

Avaliação do risco de viés do estudo:

A revisão sistemática apresenta baixo risco de viés, de acordo com os critérios da ferramenta AMSTAR-2. Entretanto, cabe ressaltar que essa publicação antecede a publicação dos estudos MONALEESA-3 e MONALEESA-7, bem como o estudo PALOMA-3, que poderiam ter contribuído com suas estimativas de efeito na composição da rede de evidências, para fornecer maior precisão nos achados.

Estudos MONALEESA-2, MONALEESA-3 E MONALEESA-7:

O programa MONALEESA, que avaliou o ribociclibe na indicação de tratamento de CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático, é composto de três estudos pivotais que diferem entre si em relação à população incluída, medicamento em associação, comparadores e linhas de tratamento. Entretanto, são bastante similares em relação ao protocolo de estudo e desfechos avaliados.

Os estudos MONALEESA-2 e MONALEESA-3 incluíram pacientes na condição de pós-menopausa e o estudo MONALEESA-7 incluiu pacientes na pré/peri menopausa. O estudo MONALEESA-2 considerou a associação do ribociclibe e letrozol, comparada ao letrozol, no tratamento em primeira linha de pacientes com CM HR+/HER2- que foram diagnosticadas com CM metastático (diagnóstico *de novo*) ou de pacientes que receberam terapia (neo) adjuvante prévia, mas sofreram recidiva tardia [recidiva ocorrida em períodos > 12 meses após o final da (neo) adjuvância]. O estudo MONALEESA-3 e o estudo MONALEESA-7 consideraram a inclusão de pacientes de mesmo perfil que do estudo MONALEESA-2, mas, adicionalmente, incluíram as pacientes que apresentaram recidiva precoce [recidiva ocorrida em períodos ≤ 12 meses após o final da (neo) adjuvância]. O estudo MONALEESA-7 avaliou ribociclibe em associação aos IA (anastrozol e letrozol), comparado aos IA, em primeira linha de

tratamento e o estudo MONALEESA-3 avaliou a associação ribociclibe e fulvestranto, comparada ao fulvestranto, em primeira e segunda linhas de tratamento.

A tabela abaixo resume as variáveis que definem as populações incluídas em cada estudo:

MODELO CEA	CM HR+/HER2-				Status de menopausa		Associação com		Linha de tratamento	
	Diagnóstico de novo	Recidiva precoce	Recidiva tardia	Falha pós TE	Pre/ Peri menopausa	Pós-menopausa	IA	Fulvestranto	1L	2L
MONALEESA-2 (M-2)	X		X			X	X		X	
MONALEESA-7 (M-7)	X	X	X		X		X		X	
MONALEESA-3 (M-3)	X	X	X	X		X		X	X	X

Os estudos incluíram pacientes com idades variando entre 25 e 91 anos. O período de seguimento dos estudos variou de 19,2 a 26,4 meses.

A tabela abaixo resume as características de base e dos estudos:

	MONALEESA-2 (N=668)		MONALEESA-3 (N=726)		MONALEESA-7 (N=672)	
	Ribo + IA	Placebo + IA	Ribo + Fulvest	Placebo + Fulvest	Ribo + TE	Placebo + TE
Tamanho amostra	334	334	484	242	335	337
Tratamentos	Ribociclibe em associação ao letrozol	Letrozol e placebo	Ribociclibe em associação ao fulvestranto	Fulvestranto e placebo	Ribociclibe em associação ao letrozol ou anastrozol	Letrozol ou anastrozol + placebo
Idade (anos) mediana (intervalo)	62 (23-91)	63 (29-88)	63 (31-89)	63,0 (34-86)	43 (25-58)	45 (29-58)
Duração de exposição ao tratamento (mediana) meses	20,2 (0-34)	14,1 (0-32)	15,8 (0,9-27,4)	12,0 (0,9-25,9)	15,2 (9,0-19,8)	12,0 (4,6-17,4)
Tempo de seguimento estudo (meses) mediana (IIQ)	26,4 (NR)		20,4 (NR)		19,2 (16,2-23,2)	

Ribo: ribociclibe; fulvest: fulvestranto; NR: não reportado; TE: terapia endócrina, IIQ: intervalo interquartil.

Para todos os estudos, o desfecho primário definido foi a SLP. A sobrevida global (SG) foi definida como desfecho secundário-chave. Os demais desfechos secundários comumente avaliados pelos estudos foram:

- Taxa de resposta global, definido como a soma de respostas total e parcial,
- Taxa de benefício clínico, definido como resposta global mais doença estável por, pelo menos, 24 meses

- Desfechos PROs (*patient-reported outcomes*), avaliados por meio dos questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life* (EORTC QLQ-C30) e o mesmo questionário específico para CM (EORTC QLQ-BR23). Os resultados foram apresentados como desfecho contínuo (médias de pontuação e médias de tempo para deterioração de mais de 10% na pontuação em relação ao valor de base, medida pela pontuação da escala global de saúde/qualidade de vida pelo EORTC QLQ-C30) e categorizados em proporções de pacientes que atingiram melhora clinicamente significativa na qualidade de vida (definidas como aumento de pelo menos 5 pontos em relação ao valor de base) e proporção de pacientes que atingiram a deterioração de mais de 10% na pontuação em relação ao valor de base. O estudo MONALEESA-3 não reportou desfechos PROs no manuscrito principal, porém há dados disponíveis publicados por meio de um pôster apresentado em congresso.
- Eventos adversos e eventos adversos graves.

Os resultados dos estudos, por desfecho, são apresentados a seguir:

Desfecho Primário:

Sobrevida Livre de Progressão (SLP):

Ribociclib, tanto em combinação com IA, quanto em combinação com fulvestranto, aumentou significativamente o tempo de SLP em relação aos respectivos tratamentos em monoterapias (IA ou fulvestranto). As magnitudes dos efeitos foram clinicamente relevantes, variando as reduções relativas para o risco de progressão entre 41% a 45%. Os achados foram consistentes entre os estudos, independentemente do comparador (em combinação com IA ou fulvestranto), da população (em mulheres em pré/peri e pós menopausa) e da linha de tratamento estudada (em primeira ou segunda linhas).

A tabela abaixo resume os resultados para o desfecho SLP entre os estudos:

NAL: não alcançado; HR: Hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NA: não se aplica.

Estudo	Tempo SLP (IC 95%) meses		HR para comparação (IC 95%)	Tempo SLP (IC 95%) meses		HR para comparação (IC 95%)
	Ribociclibe + IA	Placebo + IA		Ribociclibe + Fulvestranto	Placebo + Fulvestranto	
MONALEESA-2	25,3 (23,0-30,3)	16,0 (13,4-18,2)	0,57 (0,46-0,70)	NA	NA	NA
MONALEESA-7	27,5 (19,1-NAL)	13,8 (12,6-17,4)	0,55 (0,44-0,69)	NA	NA	NA
MONALEESA-3	NA	NA	NA	20,5 (18,5-23,5)	12,8 (10,9-16,3)	0,59 (0,48-0,73)

Desfechos secundários:

Sobrevida Global:

Nenhum dos estudos, na ocasião das publicações dos resultados do desfecho primário, atingiu o número de eventos necessários para alcançar o poder estatístico adequado para testar a hipótese de diferença entre os grupos. Dessa forma, os resultados finais para esse desfecho não estão disponíveis, motivo pelo qual todos os estudos ainda encontram-se em andamento.

Ainda assim, os estudos publicaram os números de eventos ocorridos até o momento das respectivas análises, sendo observada menor frequência de óbito no grupo do ribociclibe, independente da combinação e respectivo comparador, população ou linha de tratamento estudada, conforme resumidos na tabela abaixo:

Estudo	Mortalidade (%)		Mortalidade (%)	
	Ribo + IA	Placebo + IA	Ribo + Fulvest	Placebo + Fulvest
MONALEESA-2	15	19,8	NA	NA
MONALEESA-7	13	14	NA	NA
MONALEESA-3	NA	NA	14,5	20,7

Ribo: ribociclibe; IA: inibidor de aromatase; Fulvest: fulvestranto; NA: não se aplica.

Taxas de resposta global e benefício clínico:

Proporções significativamente maiores de pacientes atingiram resposta global e benefício clínico com a terapia com ribociclibe + IA ou fulvestranto quando comparadas aos respectivos grupos controles em monoterapia, independentemente da população estudada (pré e pós-menopausa) e linhas de tratamento (primeira e segunda linha). Proporções ainda maiores foram observadas quando considerados apenas os pacientes com doença mensurável (dados não apresentados na tabela). O tratamento com ribociclibe foi associado a respostas mais precoces e duradouras.

A Tabela abaixo resume os resultados para o desfecho TRG e BC entre os estudos:

Desfecho	MONALEESA-2 (N=668)			MONALEESA-3 (N=726)			MONALEESA-7 (N=672)		
	Ribo + IA	Placebo + IA	valor de p	Ribo + Fulvest	Placebo + Fulvest	valor de p	Ribo + IA	Placebo + IA	valor de p

Taxa de resposta global* (%)	42,5	28,7	p<0,001	32,4	21,5	p<0,001	41	30	p<0,001
Taxa de benefício clínico* (%)	79,6	72,8	p=0,02	70,2	62,8	p=0,02	79	70	p=0,002

*Com base na população por intenção de tratar; Fulvest: fulvestranto; IA: inibidor de aromatase

PROs (*Patients-Reported Outcomes*):

No estudo MONALEESA-2, uma redução clinicamente significativa (> 5 pontos) na pontuação do domínio dor do questionário aplicado foi precocemente observada no braço do ribociclibe + IA, na semana 8, sendo mantida até o ciclo 15 do tratamento. As pontuações para todos os outros domínios EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23 foram mantidas em relação aos valores de base e foram semelhantes entre os braços intervenção e controle. O tempo para deterioração de $\geq 10\%$ na pontuação de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) geral também foi semelhante entre os braços de tratamento (HR: 0,944; IC de 95%: 0,720–1,237).

A manutenção da QVRS também foi observada no estudo MONALEESA-3, onde as medidas de QVRS, redução de dor e tempo até deterioração $\geq 10\%$ não diferiram entre o grupo ribociclibe + fulvestranto e fulvestranto + placebo, tanto em primeira, quanto em segunda linha.

Quando considerada a população do estudo MONALEESA-7, que incluiu mulheres mais jovens, na fase pré/peri-menopausa, a melhora da qualidade de vida das pacientes em uso de ribociclibe + IA foi significativamente superior ao uso de IA em monoterapia (+ placebo). Nesse sentido, a mediana do tempo até a deterioração definitiva ($\geq 10\%$) não foi alcançada no grupo de ribociclibe (IC 95%: 22,2 meses - não atingido) - o que quer dizer que mais da metade das pacientes não tinha experimentado deterioração $\geq 10\%$ na ocasião da análise - em comparação com 21,2 meses (IC 95%: 15,4–23,0 meses) no grupo placebo (HR: 0,70, IC 95%: 0,53–0,92; p = 0,004). Uma melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) em relação ao valor basal no escore EORTC QLQ-C30, incluindo também o domínio “dor”, foi observada logo na semana 8 no grupo do grupo ribociclibe + IA, e foi mantida ao longo do estudo, o que não foi observada no grupo controle [alteração média em relação ao valor de base: –5,1 (25,2) no grupo ribociclibe + IA e de –3,5 (23,8) no grupo placebo + IA].

Os dados de risco para deterioração na qualidade de vida são resumidos na tabela abaixo:

Estudo	Deterioração QVRS $\geq 10\%$ HR (IC 95%)	valor de p
MONALEESA-2	0,94 (0,720–1,237)	> 0,05
MONALEESA-3	0,80 (0,60-1,05)	> 0,05
MONALEESA-7	0,70 (0,53–0,92)	p=0,004

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Eventos adversos:

Os eventos adversos foram monitorados continuamente durante os estudos e foram graduados de acordo com os critérios de terminologia comum para eventos adversos. Uma série de eventos adversos foi reportada nos estudos e os eventos estão descritos em detalhes na seção correspondente de cada um dos estudos no texto principal. A tabela abaixo resume os resultados dos desfechos mais comumente reportados com o uso de ribociclibe:

Estudo	Qualquer Evento Adverso (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	NR	NR	NR	NR
MONALEESA-3	NR	NR	NR	NR
MONALEESA-7	21	77	64	30

Estudo	Neutropenia (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	76,9	62,1	5,8	1,2
MONALEESA-3	69,3	53,4	2,1	0
MONALEESA-7	15	61	4	4

Estudo	Leucopenia (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	32,9	21,3	4,5	0,9
MONALEESA-3	28,4	14,1	1,7	0
MONALEESA-7	17	14	4	1

Estudo	Fadiga (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	41,3	3	32,4	0,9
MONALEESA-3	31,5	1,7	33,2	0,4
MONALEESA-7	22	1	25	0

Estudo	Náusea (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4

MONALEESA-2	53,3	2,4	30,6	0,6
MONALEESA-3	45,3	1,4	28,2	0,8
MONALEESA-7	31	1	19	<1
Estudo	Vômito (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	33,5	3,6	16,7	0,9
MONALEESA-3	26,7	1,4	12,9	0
MONALEESA-7	18	1	16	1
Estudo	Elevação de ALT e AST(%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	20,1	10,2	6,4	2,4
MONALEESA-3	NR	14,5	NR	1,2
MONALEESA-7	15	9	14	2
Estudo	Elevação intervalo QT > 480 ms (%)			
	Grupo Ribo*		Grupo placebo**	
	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
MONALEESA-2	3		0,3	
MONALEESA-3	5,6		2,5	
MONALEESA-7	7		1	

*representa ribociclib+ IA ou ribociclib + fulvestranto, a depender do estudo;

** placebo + IA ou placebo + fulvestranto, a depender do estudo; NR: não reportado

Os estudos relatam que, de maneira geral, o perfil dos eventos adversos ocorridos no grupo ribociclib + IA ou fulvestranto foi aceitável e altamente gerenciável, sendo que os eventos adversos foram todos resolvidos com reduções de doses ou interrupção de tratamento. Os eventos hematológicos ocorreram em maior frequência no grupo ribociclib + IA ou fulvestranto, o que é esperado, considerando o mecanismo de ação dos inibidores de CDK4/6. Em relação os eventos cardíacos, prolongamento do intervalo QT > 480 ms foi observado no grupo ribociclib e os eventos foram todos resolvidos com reduções ou interrupções de dose.

Avaliações do risco de viés dos estudos:

De acordo com os critérios da ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane, todos os 3 estudos do programa MONALEESA apresentaram baixo risco de viés. Nesse sentido, a randomização e a garantia do sigilo da alocação, por meio da randomização por sistema interativo de voz, foram adequadamente contemplados e relatados ou no artigo (no caso do estudo MONALEESA-7), ou nos protocolos dos estudos, disponíveis em material suplementar dos periódicos que publicaram o manuscrito (para o estudo M-3, o protocolo está disponível no sítio eletrônico da base de registro de estudos, o *clinicaltrials.gov*). Os três estudos apresentaram esquema de cegamento em nível de investigador, paciente e avaliadores de desfechos (Comitê Independente). Em seus

respectivos protocolos de estudo, há a garantia que a medicação ativa e o placebo eram idênticos, exceto pela presença ou ausência do princípio ativo. Todas as análises de desfecho foram realizadas considerando a população por Intenção de Tratar (ITT). As perdas de seguimento foram mínimas e não houve relato seletivo de desfecho em nenhum dos estudos. Ainda que os três estudos apresentam potencial conflito de interesse, um comitê de pesquisadores independente analisou os dados do desfecho primário em paralelo, corroborando com os achados obtidos pela análise principal, que envolveu os pesquisadores patrocinadores dos estudos.

Avaliação da qualidade da evidência:

A evidência proveniente da revisão sistemática e meta-análise em rede pode ser graduada, de acordo com os critérios GRADE para comparações indiretas, como moderada para o desfecho SLP, reduzida por imprecisão de alguns achados. Além disso, a avaliação da consistência das estimativas de efeito das comparações diretas em relação às indiretas está comprometida para algumas comparações, por causa da ausência de estudos (que posteriormente foram publicados) que poderiam ter contribuído na formação da rede de evidências.

Em relação aos estudos MONALEESA 2, 3 e 7, considerando ribociclibe em combinação com IA ou fulvestranto para o desfecho primário SLP, a qualidade da evidência foi classificada como alta, pois não houve o comprometimento de nenhum dos cinco critérios GRADE para o rebaixamento da qualidade da evidência. Dessa forma, os estudos apresentaram baixo risco de viés, proveram evidências diretas para as comparações, populações e desfechos de interesse, com consistência dos achados entre os estudos e precisão dos resultados. O viés de publicação não pode ser avaliado por conta do baixo número de estudos elegíveis.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

O CM representa uma carga de doença global altamente significativa, com alta incidência, prevalência e taxas de mortalidade. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático é incurável e, por isso, é considerado uma doença grave, cujo tratamento foca na otimização do tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos. A terapia endócrina (TE) é o principal tratamento utilizado, mas sua efetividade é comprometida por causa da resistência intrínseca ou desenvolvida com o uso das terapias, o que representa um grande desafio clínico e a necessidade de avaliação de novas opções terapêuticas mais eficazes, que possam atuar nas vias da resistência endócrina, para o tratamento dessa condição clínica.

As evidências científicas avaliando a eficácia e segurança do ribociclibe no tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático foram identificadas por meio de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com a metodologia do Ministério da Saúde. Após a condução do estudo, foram identificadas nove publicações em artigos completos, referentes a quatro estudos, sendo uma revisão sistemática e meta-análise em rede, 3 ensaios clínicos randomizados pivotais do programa MONALEESA e cinco publicações derivadas do estudo MONALEESA-2, explorando melhor alguns aspectos dos desfechos e subgrupos de interesse.

Os estudos identificados avaliaram o ribociclibe em associação com IA (letrozol e anastrozol), fulvestranto e tamoxifeno, em primeira e em segunda linhas, em mulheres na pré/peri menopausa e na pós-menopausa com CM HR+/HER2-localmente avançado/metastático. Os desfechos primários avaliados pelos estudos foram SLP, SG, taxas de resposta global e benefício clínico, desfechos relacionados à qualidade de vida e eventos (PRO- *Patients-reported outcomes*) e segurança.

Como resultados, os estudos demonstraram que o uso de ribociclibe, em associação com IA ou fulvestranto ou tamoxifeno, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia (mais placebo) no desfecho SLP, prolongando de forma significativa o tempo até a progressão da doença. Além disso, a magnitude de redução de risco para progressão foi consistente e clinicamente relevante em todos os estudos, independentemente do *status* de menopausa da paciente, tratamento associado e respectivo comparador em monoterapia ou linha de tratamento em que os tratamentos foram administrados. Ainda, dentro de cada condição e comparador estudados, os resultados também foram similares e consistentes em todas as análises de subgrupos consideradas, bem como para os desfechos secundários de taxas de resposta global e taxa de benefício clínico.

O desfecho SG, que foi o desfecho secundário chave nos estudos do programa MONALEESA, não foi apresentado em sua análise final em nenhuma das publicações, porque os dados de mortalidade não estavam maduros na ocasião das análises dos desfechos primários, motivo pelo qual os estudos encontram-se em andamento.

A importância do desfecho sobrevida global (SG) para a consolidação da eficácia de um tratamento oncológico é indiscutível. O desfecho SG é uma medida objetiva e sua interpretação é direta. Na ausência de dados de SG, a sobrevida livre de progressão é o desfecho mais relevante para avaliar uma terapia oncológica, pois seus dados maturam mais rápido e o desfecho é menos influenciado por causas concorrentes de morte, além de não ser influenciado por tratamentos administrados após a progressão.

A correlação entre SLP e a SG no contexto de CM HR+/HER2- metastático foi recentemente estudada por Forsythe e cols., que encontraram uma forte e significativa associação entre os desfechos SLP e SG. Pela análise de regressão multivariada, os resultados demonstraram que o ganho de um mês na SLP foi equivalente ao ganho de 0,78 meses na SG. Tais achados evidenciam a importância do desfecho SLP como preditor de SG e devem ser levados em consideração na avaliação da eficácia do ribociclibe, especialmente porque as análises foram feitas no contexto específico da indicação de uso do ribociclibe e o *crossover* de tratamentos nos grupos nos estudos não foi permitido, o que garante que os achados foram realmente atribuídos aos tratamentos estudados.

Além dos desfechos de eficácia, destacam-se os achados em relação aos desfechos PRO (*Patients-reported Outcomes*), relacionados à qualidade de vida das pacientes. Porque a prática clínica de diagnóstico evoluiu muito e existem melhores opções de tratamento, as pacientes vivem mais com a condição clínica, tendo esta um impacto substancial em suas vidas. Consequentemente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem se tornado um desfecho de relevância crescente, já sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer e fundamental de ser investigado.

O CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos. Além de ser uma experiência traumática, está também associada a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na auto-imagem e auto-estima, sexualidade e feminilidade da mulher. Recentemente, uma revisão sistemática e meta-síntese de estudos qualitativos sintetizou 180 estudos que focaram em como o CM é vivenciado e afeta de forma drástica a vida pessoal das pacientes em todos os estágios da doença, por meio de suas próprias narrativas. Em cada estágio de sua trajetória, os relatos registrados corroboram esse impacto negativo em suas vidas, sendo o momento mais difícil relatado pelas as pacientes a experiência de progressão da doença. Os sentimentos prevalentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento, medo, ainda que presente também o sentimento de aceitação.

Entender a trajetória da paciente com CM é extremamente importante, uma vez que, cada vez mais, a relação complementar e contínua dos paradigmas qualitativos e quantitativos dentro da investigação científica sistemática tem sido utilizada para apoiar o planejamento e a tomada de decisões nas várias áreas do conhecimento, produzindo conhecimento completo e útil. Isto porque os métodos de pesquisa qualitativa foram

desenvolvidos como a única maneira de entender a verdade e estudar o assunto holisticamente, ao invés de controlar todos os aspectos do estudo, exceto a intervenção, como no caso das pesquisas quantitativas. Ainda que aspectos humanísticos tentam ser capturados por meio de pesquisa quantitativa, utilizando ferramentas validadas para mensurar aspectos de qualidade de vida, tanto genéricas, quanto doença específicas, tais instrumentos apresentam limitações importantes, nem sempre conseguindo capturar a subjetividade dos seres humanos e a estrutura individual de valores. A compreensão mais profunda de aspectos humanísticos da condição, nem sempre passível de ser quantitativamente mensurado pelas ferramentas-padrão comumente utilizadas, valoriza ainda mais os resultados de eficácia do ribociclibe porque, por aumentar o tempo em que a paciente fica sem progressão de doença quando comparado às terapias comumente utilizadas, evita que ela vivencie mais frequentemente o que elas definiram como pior momento de sua condição, com todas as emoções derivadas que marcam tão negativamente suas vidas.

A maioria dos tratamentos para CM acarreta em eventos adversos que impactam negativamente na QVRS da paciente. Efeitos colaterais comuns do tratamento do câncer deixam impactos duradouros na paciente, representados pela perda de cabelo, cicatrizes, alterações corporais, de peso, limitações funcionais, fadiga e menopausa precoce. Dentre os tratamentos, dados de estudos evidenciaram que a quimioterapia é a opção com perfil de eventos adversos que mais prejudica a qualidade de vida da paciente, não sendo preferido em primeira linha no CM HR+/HER2-. Desta forma, a gestão dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento é um dos principais anseios das mulheres com CM.

O tratamento com ribociclibe demonstrou promover a manutenção da qualidade de vida das pacientes na pós-menopausa quando associado ao IA ou fulvestranto (estudo MONALEESA-2 e MONALEESA-3) e não houve diferenças no tempo até a deterioração $\geq 10\%$ na pontuação da escala global de qualidade de vida entre os grupos. Apesar da não diferença entre os grupos na QVRS, esses achados são altamente benéficos para a paciente, pois evidenciam que a adição de uma nova terapia ao tratamento que ela, inevitavelmente, já seria submetida não implica em obter benefício clínico incremental às custas de perdas ainda maiores em sua QVRS.

Além desses achados, especificamente para a população do estudo MONALEESA-2, o tratamento com ribociclibe em associação com letrozol reduziu precocemente o sintoma de dor (em 8 semanas após início do tratamento) e essa redução, que foi clinicamente relevante (redução da pontuação > 5 pontos em relação ao valor de base), foi mantida

até o ciclo 15 do tratamento. Melhorias de > 5 pontos em relação ao valor de base no grupo letrozol + placebo foram observadas apenas de forma pontual nos ciclos 7 e 15, sendo inferiores aos 5 pontos durante todos os demais ciclos de tratamento.

A dor é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer, afetando entre 16 e 73% dos pacientes, com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto-percepção de incapacidade. Apesar das altas incidências e prevalência relatadas de dor por câncer e seus tratamentos, a capacidade de avaliar a dor do câncer continua sendo um desafio clínico, muitas vezes não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja incluído como parte do plano de tratamento. Portanto, a melhora inicial na pontuação de dor observada com o tratamento com ribociclibe introduz uma nova consideração para a seleção do tratamento nessa população de pacientes.

Os resultados de qualidade de vida com o uso de ribociclibe são ainda melhores quando se considera a população e resultados do estudo MONALEESA-7, que incluiu as mulheres no estado pré/peri menopausa. Nesse estudo, diferentemente dos estudos MONALEESA-2 E MONALEESA-3, o tratamento com ribociclibe + IA foi superior ao tratamento com IA na melhora dos desfechos PRO. Assim, a mediana de tempo até a deterioração $\geq 10\%$ na pontuação na QV no grupo ribociclibe não foi alcançada, sendo, no grupo controle, de 21,2 meses. Ainda, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo ribociclibe alcançou uma melhora clinicamente relevante na pontuação global de QV (que inclui o domínio “dor”), sendo esta observada na semana 8 de tratamento, e mantida ao longo de todo o estudo, o que não foi observado no grupo controle.

Mulheres jovens enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS, incluindo preocupações com a fertilidade, imagem corporal e sexualidade, além do início súbito da menopausa e seus sintomas. Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem, também, anseios sobre ter filhos e as relações com o seu futuro e criação. Além do grave impacto pessoal, a manifestação clínica da doença difere em relação às mulheres mais velhas, sendo que os tumores identificados ao diagnóstico de CM em mulheres mais jovens são, geralmente, maiores e mais agressivos, exigindo tratamentos mais intensos e custosos em comparação com mulheres com idade mais avançada. Como a maioria das mulheres jovens está no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper sua carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, sentir-se incapaz de mudar de emprego ou temer a perda do

emprego por causa de insegurança e da incerteza da recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM. Essas questões específicas atribuídas à diferença de idade das mulheres com CM poderiam justificar as diferenças nos achados de QVRS observadas com o uso do ribociclibe nos estudos MONALEESA-2 e 3 e MONALEESA-7, onde os resultados foram mais perceptíveis na população de mulheres mais jovens, mais sensíveis aos benefícios que o tratamento traz ao impacto negativo que a doença causa em suas vidas e anseios. Cabe ressaltar que os achados do estudo MONALEESA-7 são especialmente importantes, pois há mais de 20 anos não há novos tratamentos aprovados para mulheres na pré-menopausa com CM HR + / HER2- avançado.

Os estudos do programa MONALEESA demonstraram também que o ribociclibe, independente da associação, é um tratamento seguro para as pacientes com CM. Assim, o perfil de segurança do tratamento com ribociclibe entre os estudos foi aceitável e altamente manejável. Os eventos adversos notificados foram, de modo geral, consistentes com o perfil conhecido de segurança e tolerabilidade dos inibidores de CDK4/6 e nenhum sinal de alerta de segurança novo ou inesperado, além dos investigados, foi evidenciado. Os eventos adversos relatados em uma maior proporção de pacientes no grupo de ribociclibe (com uma diferença $\geq 10\%$ em relação ao grupo de placebo) foram neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, leucopenia, leucócitos totais diminuídos, náusea, anemia e pirexia. A neutropenia e a contagem de neutrófilos diminuída foram os EAs graus 3/4 mais frequentes ($\geq 10\%$ das pacientes) no grupo de ribociclibe, porém a neutropenia febril foi rara em todos os estudos com ribociclibe indicando que estes eventos hematológicos são mais bioquímicos que clínicos. O evento prolongamento do intervalo QT foi observado nos pacientes alocados para o grupo ribociclibe, sendo este um evento que é dependente da concentração. Entretanto, a maioria desses eventos foi classificada como 1 ou 2 em gravidade, sendo todos resolvidos com ajustes ou interrupções de dose.

O ribociclibe é o único inibidor CDK4/6 que foi avaliado para CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático em combinação com o fulvestranto em primeira linha (em pacientes com diagnóstico *de novo* e recidiva tardia) e o único da classe que foi avaliado em combinação com IA em mulheres na pré-menopausa. Tanto o palbociclibe, quanto o abemaciclibe, representantes alternativos da classe aprovado pela ANVISA para o tratamento da mesma condição, foram avaliados em combinação com fulvestranto apenas na recidiva precoce e em segunda linha. Quando considerados os resultados para essa população específica, o ribociclibe em associação com fulvestranto demonstrou benefícios de magnitudes similares ao palbociclibe + fulvestranto e

abemaciclib + fulvestranto para o risco de progressão do CM, sendo todas as associações estatisticamente superiores ao fulvestranto em monoterapia. Em termos de mediana de tempo de SLP, as magnitudes de efeito foram maiores com o uso de ribociclib + fulvestranto quando comparadas ao palbociclib + fulvestranto e abemaciclib + fulvestranto. Entretanto, essas diferenças numéricas na SLP são provavelmente atribuídas às diferenças nos critérios de elegibilidade e características dos pacientes, que diferem consideravelmente entre os estudos. O palbociclib e o abemaciclib não foram estudados em combinação aos IA nas mulheres pré-menopáusicas, apenas nas pós-menopáusicas, assim como o ricociclib no estudo MONALEESA-2. O estudo MONALEESA-7 incluiu 100% das mulheres na pré-menopausa. Antes de MONALEESA-7, o último estudo randomizado para avaliar TE especificamente para mulheres na pré-menopausa com CM avançado HR positivo, e não apenas estratégias de supressão da função ovariana, foi publicado em 2000.

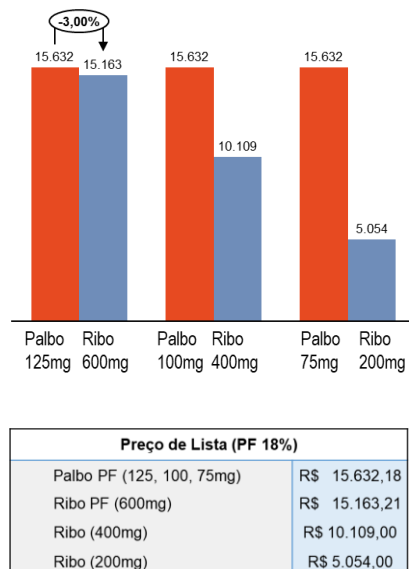
Para avaliar a viabilidade econômica da incorporação do ribociclib no contexto do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), dois tipos de estudo de avaliações econômicas foram realizados, sendo estes representados por estudos de custo-efetividade (ACE) e análise de impacto orçamentário (AIO), que serão descritas qualitativamente no presente documento. Em relação à ACE, cinco modelos de custo-efetividade foram originalmente elaborados. Como resultados, os estudos sugerem que o tratamento com ribociclib associado aos IA ou fulvestranto, independente do status de menopausa ou linha de tratamento, proporciona ganhos significativos em efetividade, com um custo adicional ao sistema. Os modelos desenvolvidos consideraram não apenas os comparadores definidos nos estudos, mas, adicionalmente, os tratamentos que são utilizados na prática clínica no contexto nacional. Desta forma, a quimioterapia foi definida como o principal comparador nas análises. Os resultados dos estudos estimaram RCEIs por AVAQ variando entre R\$ 120-180 mil na comparação entre ribociclib + IA versus quimioterapia, no tratamento em primeira linha de mulheres na pré/peri e pós-menopausa, sendo da ordem de R\$ 490 mil na comparação entre ribociclib + fulvestranto versus quimioterapia no tratamento em segunda linha de mulheres na pós-menopausa. No entanto, quando os resultados dos estudos de custo-efetividade são analisados de forma integrada aos resultados da avaliação de impacto orçamentário, que evidenciou uma estimativa de incremento de R\$ 140.828.503 em 3 anos, observa-se que a magnitude do investimento não inviabiliza sua incorporação do ponto de vista econômico, principalmente quando se considera a condição de interesse, altamente prevalente e incidente e com uma importante carga de doença e sintomas associados.

Análises de custo-efetividade (ACE) podem informar decisões sobre como maximizar retornos em saúde com recursos limitados e a custo-efetividade de uma tecnologia é um critério de tomada de decisão em muitos países que adotam a Avaliação de Tecnologias em Saúde como parte do processo de incorporação de novas tecnologias. O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade formalmente definido, tanto para o sistema público, quanto para o sistema privado de saúde. Entretanto, tem-se adotado um limiar estimado em de até três vezes o PIB (produto interno bruto) *per capita*, conforme inicialmente recomendado pela OMS, para permitir discussões sobre priorização de incorporações com base nesse critério. Porém, recentemente, a OMS retirou a recomendação, por considerar que esse limiar não possui a especificidade necessária para a tomada de decisão em todos os países, podendo levar a decisões errôneas na alocação de recursos.

Os métodos tradicionais de ACE pressupõem a existência de apenas uma suposição importante - orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros constructos afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, as incertezas nas estimativas de custo e benefícios, questões políticas, perspectiva e valoração da sociedade, entre outros, que devem ser consideradas na tomada de decisão em saúde. Além disso, a *affordability* de uma tecnologia é um critério muito importante a ser considerado na tomada de decisão, e a ACE o aborda apenas indireta e incompletamente. Estas limitações da ACE tradicional dão origem a dificuldades na interpretação dos resultados do CEA para incorporação pelos decisores locais, especialmente em países como o Brasil, onde o critério mais importante para definir a custo-efetividade, o limiar de custo-efetividade, não está formalmente definido.

É importante ressaltar, ainda, que o ribociclibe oferece um valor incomparável aos sistemas de saúde, pois sua posologia não difere a depender da especificidade da população indicada (mulheres na pré/peri e pós-menopausa), combinação utilizada (IA ou fulvestranto) e linhas de tratamento (primeira e segunda linhas). Além disso, seu esquema de precificação aprovado é o mais vantajoso dentre os inibidores de CDK4/6 na perspectiva do pagador/gestor de saúde, pois ocorrem reduções de preço proporcionais às reduções de dose da apresentação, nas ocasiões em que o paciente precisa reduzir a dose para o gerenciamento dos eventos adversos. Mais que isso, todas as apresentações disponíveis (caixas com 63, 42 e 21 comprimidos) utilizam a mesma dosagem de ribociclibe (200mg), o que evita potencial desperdício de comprimidos não tomados diante das reduções de dose. Dessa forma, o ribociclibe gera economia ao sistema de saúde quando comparado ao palbociclibe, já que a estrutura de preço do

palbociclib é fixa (vide figura abaixo, preços extraídos da CMED/ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>); as dosagens distintas em cada caixa (125 mg, 100 mg ou 75 mg) apresentam o mesmo preço. Tal esquema de precificação acarreta em maior custo do tratamento e desperdício de medicamentos, considerando que a dose anterior não pode ser dividida ou guardada para uso posterior e, dessa forma, as cápsulas não consumidas do suprimento anterior, diante da troca de dose, precisam ser descartadas.



O impacto prático dessa diferença na posologia e esquema de precificação foi evidenciado por estudos que utilizaram dados provenientes de vida real, estimando um prejuízo variando entre USD 3604 a USD 5471 por paciente em 8,7 meses em amostra de 1242 pacientes estudada; diante da diferença de estrutura de precificação, ribociclib é, em média, 22% mais barato do que palbociclib levando em consideração a redução de dose descrita nos estudos pivotais.

Estudos de custo-efetividade comparando ribociclib e palbociclib, ambos associados ao letrozol, no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2-localmente avançado ou metastático evidenciaram que o uso de ribociclib é uma estratégia dominante (*cost saving*) na perspectiva do sistema de saúde privado norte-americano ou mesmo custo-efetiva na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Espanha quando comparada ao tratamento com palbociclib do CM HR+/HER2-localmente avançado/metastático. Entretanto, o ribociclib também seria dominante na perspectiva da Espanha se houvesse paridade de preços entre os tratamentos, o que não ocorre naquele país. Essa discussão na paridade de preço é apresentada pelos próprios autores do estudo, que evidenciaram que uma redução de apenas 0,50% no preço do ribociclib já o tornaria a opção de escolha de tratamento, dominando o

palbociclib. Se os preços fossem equiparados, segundo a análise dos autores, as economias com o uso do ribociclibe como opção de inibidor de CDK4/6 seriam de € 16.321,32 por paciente tratado.

Considerando que o modelo apresentado na presente proposta de incorporação do ribociclibe ao SSS é o mesmo modelo que os dos estudos publicados, que permite a inclusão do palbociclibe como opção de comparação, a mesma análise foi feita utilizando dados de contexto nacional, para avaliar as relações de custo-efetividade sob a perspectiva do SSS do Brasil. Utilizando a metodologia do estudo de custo-efetividade para a população de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático na primeira linha de tratamento, detalhadamente descrita no presente dossiê, a avaliação do custo-efetividade do ribociclibe comparado ao palbociclibe, ambos em associação ao letrozol, evidenciou resultados consistentes com os estudos conduzidos em outros países, demonstrando que o ribociclibe é dominante em relação ao palbociclibe na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro, resultando em um incremento descontado de 0,14 AVAQs e 0,22 AV ganhos e uma economia de R\$ 113.618 por paciente tratado.

Desta forma, diante do discutido, pode-se concluir que o ribociclibe é um inibidor CDK 4/6 que, associado aos IA ou fulvestranto, demonstrou retardar de forma significativa a progressão da doença em pacientes pre, peri e pós menopausa com CM avançado/metastático em primeira e segunda linhas, nas condições de diagnóstico de novo e nos casos em que ocorrem recidivas precoces ou tardias após tratamento adjuvante, mantendo ou melhorando a QVRS, com um perfil de segurança aceitável e gerenciável mediante redução de dose. Além de sua superioridade clínica quando comparado às monoterapias com TE, os resultados dos estudos econômicos demonstram a viabilidade econômica de sua incorporação na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, sendo a opção mais econômica de sua classe para o sistema.

1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA:

1.1 Visão Geral da Doença:

O câncer da mama (CM) é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países de alta renda, quanto em países de baixa e média rendas¹. A incidência deste carcinoma tem aumentado significativamente nas últimas décadas, acreditando estar associado a fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente².

Diversos sinais estão relacionados ao CM e auxiliam na avaliação clínica. Entretanto, análises minuciosas, empregando biópsia e análise microscópica do tecido, são essenciais para o diagnóstico da doença. Observa-se que a detecção precoce é essencial para uma maior sobrevida dos pacientes. Isso porque considera-se que a doença metastática é ainda incurável^{1,3}. Em países de baixa e média rendas, o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento. Isso também reduz a qualidade de vida e a sobrevida das pacientes⁴.

Para a realização da classificação molecular do CM, avalia-se o *status* dos receptores hormonais (RH) e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Com relação à expressão do primeiro, observa-se que aproximadamente 55% dos carcinomas de mama apresentam *status* de receptores de progesterona (RP) positivos e 75% apresentam *status* de receptores de estrogênio (RE) positivos, indicando sua grande importância para a determinação do tratamento e prognóstico dos pacientes⁵. A expressão de RHs geralmente é uma indicação de melhor prognóstico⁶. Além disso, grande parte dos pacientes possui *status* HER2 negativo, incluindo aqueles com doença metastática⁷.

1.2 Epidemiologia:

Mundialmente, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma, o CM é considerado o tumor maligno mais frequente e comum entre as mulheres. Dados do GLOBOCAN indicaram uma estimativa, para o ano de 2012, de 1,67 milhão de casos novos diagnosticados, o que corresponde a 25,2% de todos os tumores malignos femininos. A taxa de incidência prevista para o mesmo ano foi de 43,3/100 mil⁸.

A neoplasia em questão é a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, de forma que foram estimadas 522 mil mortes para 2012, o que representa 14,7% de todos os óbitos. É considerada, ainda, a segunda causa de morte por câncer em países de alta renda, apresentando estimativa de 324 mil mortes em 2012 (14,3% de todos os óbitos)^{4,8}.

As taxas de mortalidade da doença em países de alta renda tendem a ser menores que as de incidência da neoplasia, devido ao melhor prognóstico do CM. As taxas de mortalidade variam entre os países, de 6/100 mil na Ásia Oriental a 20/100 mil na África Ocidental⁸. Considera-se que, em nível mundial, a estimativa de incidência é de 12,9/100 mil, representando a maior incidência dentre os cânceres^{4,8}.

Nos Estados Unidos, são esperados 268.670 casos para o ano de 2018, dos quais a maioria (266.120 casos) deve ser observada em indivíduos do sexo feminino. Para o mesmo país, estimam-se 41.400 óbitos para indivíduos de ambos os sexos⁹.

Já no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou em 59.700 novos casos de CM para cada ano do biênio 2018-2019 (taxa de incidência bruta de 56,33 casos por 100 mil mulheres). Desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o carcinoma mamário é o primeiro mais frequente nas Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil)⁴.

Observa-se que, nos últimos anos, a incidência do CM vem aumentando no Brasil. Um estudo realizado em Goiânia demonstrou que a doença tem se mostrado cada vez mais comum entre as mulheres jovens (até 39 anos). Entretanto, esse aumento é semelhante ao observado nos demais grupos etários¹⁰.

Em um estudo retrospectivo, 5.687 casos de CM invasivo foram analisados quanto à distribuição de subtipos moleculares, nas cinco regiões do Brasil. Foram observadas diferenças entre as regiões, como apresentado na **Figura 1**. Nas regiões Sudeste, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte, 80,1%, 80,1%, 77,0% 76,6% e 74,6% das amostras apresentaram *status* HER2 negativo, respectivamente. Já o *status* RH foi positivo em 82,8%, 82,5% 80,0%, 75,9% e 78,0% das amostras, respectivamente¹⁰.

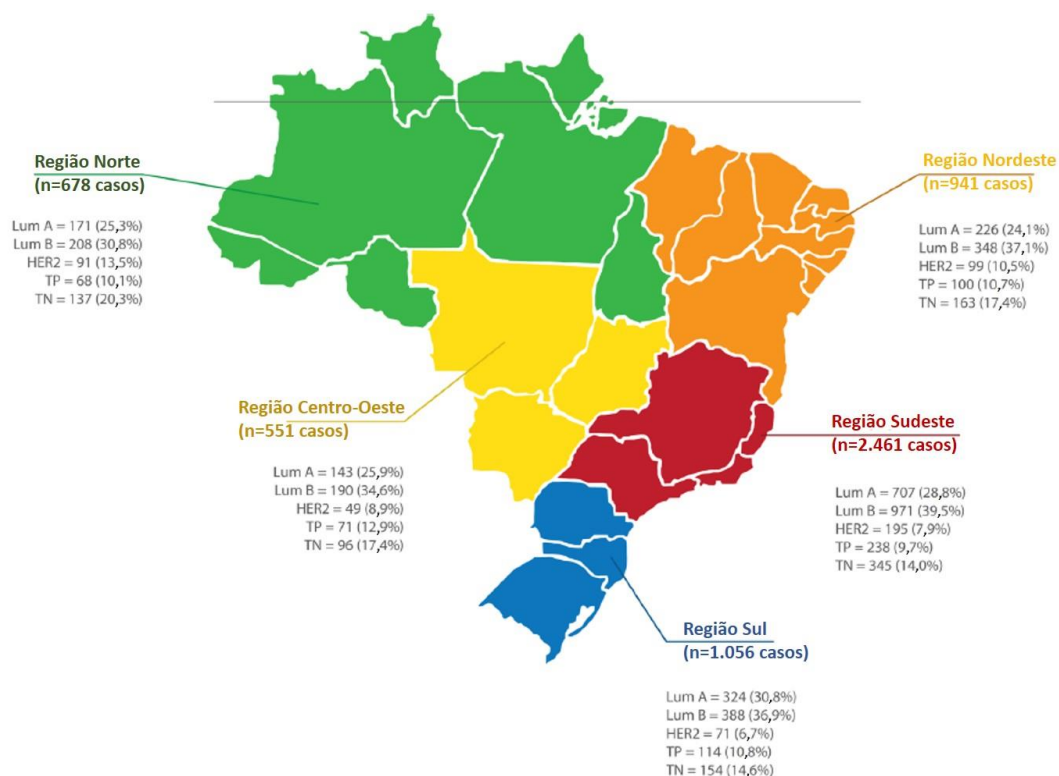


Figura 1. Mapa do Brasil com as cinco regiões geográficas mostrando a distribuição de 5.687 casos de câncer de mama de acordo com os subtipos moleculares determinados por imuno-histoquímica. Carvalho, 2014¹⁰.

Lum A: luminal A (status RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 <14%); Lum B: luminal B (status RE e/ou RP positivo, HER2 negativo, Ki-67 >14%); HER2: Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; TP: triplo-positivo (RE/RP/HER2 positivo); TN: triplo negativo (RE/RP/HER2 negativo); RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Em outro estudo observacional retrospectivo desenvolvido no Brasil, a avaliação de 362 pacientes com câncer de mama metastático (mCM) indicou que 70% apresentavam receptor hormonal positivo e 18% tumores HER2 +¹¹.

Estima-se que, em termos mundiais, de 6 a 10% das pacientes com CM sejam diagnosticadas já com mCM ¹². Isso faz com que muitas mulheres necessitem de tratamento para a doença metastática, principalmente porque grande parte delas é diagnosticada tardiamente¹. Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, 32 de 310 mulheres (cerca de 12%) foram diagnosticadas com CM já em estágio IV, enquanto que 98 mulheres (32%) foram diagnosticadas em estágio III¹³.

Mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens < 60 anos

No mundo, aproximadamente 48% das mortes por CM ocorreram em mulheres com menos de 60 anos de idade em 2012¹⁴. No entanto, a mortalidade por CM entre mulheres com idade <60 anos varia muito entre as regiões geográficas, com uma diferença de aproximadamente três vezes entre regiões de mais alta renda (28%) e regiões menos desenvolvidas (60%).¹⁴. A taxa de mortalidade por CM mais elevada em mulheres com idade <60 anos foi estimada em 66%, na África, e em 60% na Ásia (Figura 2) ¹⁴.

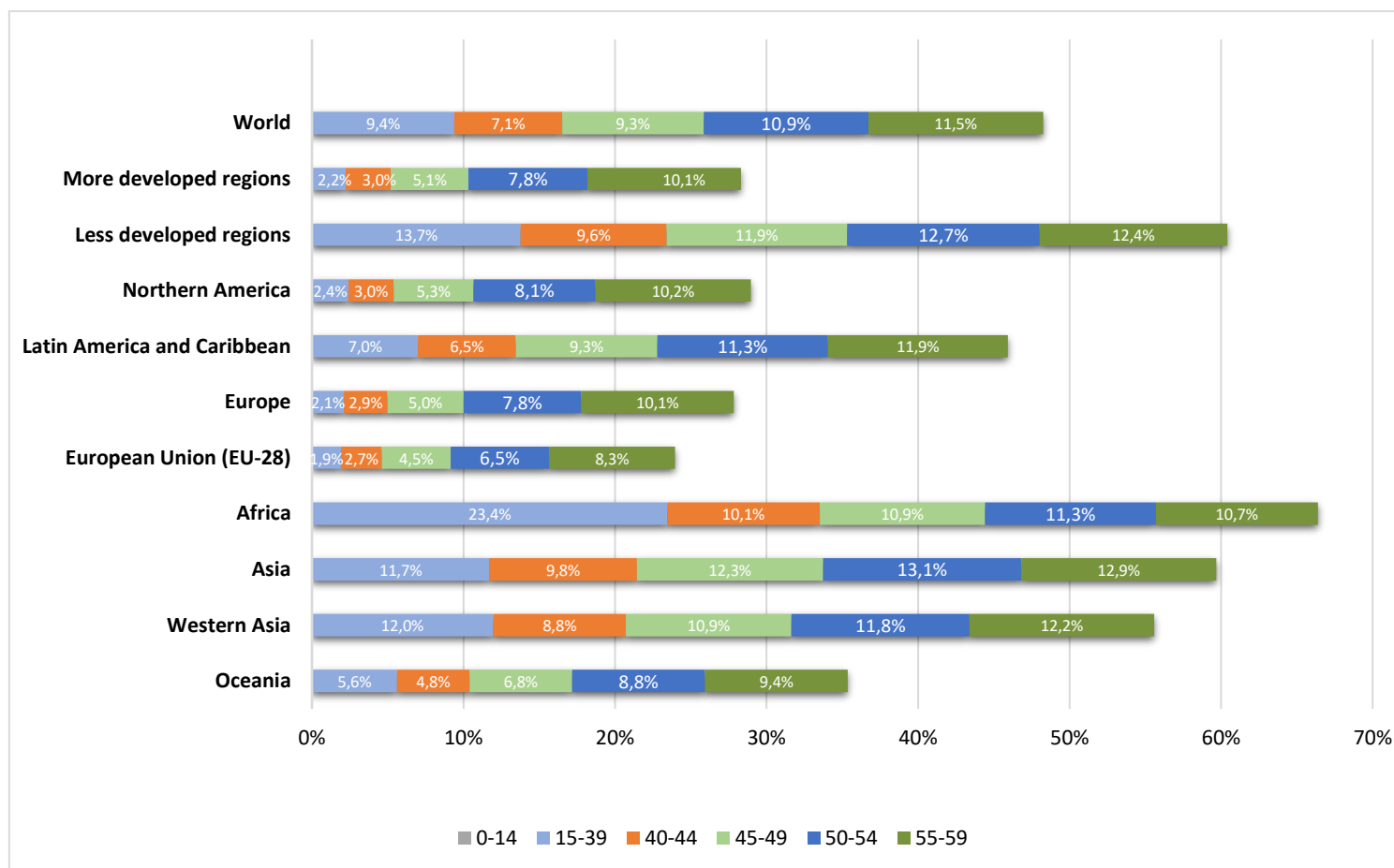


Figura 2. Mortalidade por CM em mulheres jovens < 60 anos em 2012.

Fonte: Adaptado de Globocan 2012 ¹⁴

As taxas de mortalidade padronizada por idade (TMPI) preditas para mulheres com idade <60 anos são semelhantes em todas as regiões do mundo; no entanto, a África apresenta a maior taxa de mortalidade nas faixas etárias de 15 a 54 anos de idade, com um TMPI de 6,8 anos na faixa etária de 15 a 39 anos, 26,5 na faixa etária de 40 a 44

anos, 34,4 na faixa etária de 45 a 49 anos e 41,7 na faixa etária de 55 a 59 anos ¹⁴. A TMPI para mortalidade por CM em regiões selecionadas, estratificada por faixa etária, é apresentada na Tabela 1 ¹⁴.

Tabela 1. Taxa de mortalidade por CM por regiões.

Região	Mortes (Todos os grupos de idade)	Mortes 0-59 anos	Taxa de mortalidade padronizada predita						TMPI todas as idades
			0-14 anos	15-39 anos	40-44 Anos	45-49 Anos	50-54 Anos	55-59 Anos	
Mundo	521.907	251.892	0	3,6	15,9	23,2	30,9	37	12,9
Regiões mais desenvolvidas	197.618	55.967	0	2,2	13,5	22,5	34,1	46,9	14,9
Regiões menos desenvolvidas	324.289	195.925	0	3,8	16,5	23,4	29,8	33,5	11,5
América do Norte	48.850	14.152	0	2	12,9	20,7	30,4	42,7	14,8
América Latina e Caribe	43.208	19.848	0	2,4	14,1	22,1	30,7	38,9	13,0
Europa	131.347	36.570	0	2,3	14,2	23,9	36,7	50,6	16,1
União Europeia (EU-28)	91.585	21.951	0	2,2	13,3	22	32,9	45,1	15,5
África	63.160	41.927	0	6,8	26,5	34,4	41,7	47,7	17,3
Ásia	231.013	137.864	0	3,2	15	21,7	27,7	30,8	10,2
Ásia Ocidental	14.810	8.233	0	3,6	19,4	27,9	35,6	44,3	15,1
Oceania	4.329	1.531	0	3,6	16,6	24,5	33,8	41,5	15,6

Nota: Taxa idade-específica por 100.000 mulheres

Source: GLOBOCAN 2012e ¹⁴

Apesar das discrepâncias nas características prognósticas adversas, vários estudos mostraram que ser diagnosticado com CM em uma idade jovem é um preditor independente para desfechos adversos ¹⁵⁻¹⁹. Um estudo retrospectivo, avaliando dados de mais de 200.000 mulheres da base de dados *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) que foram diagnosticadas com CM entre os anos de 1988 e 2003, revelou que aquelas com idade <40 anos tinham 39% mais probabilidade de morrer em comparação com aquelas com idade ≥ 40 anos ²⁰. Além disso, a maior disparidade de

mortalidade entre mulheres mais jovens (com menos de 40 anos de idade) e mulheres mais velhas (com idade ≥ 40 anos) estava presente na fase inicial, mais que na fase tardia da doença. Especificamente, mulheres com idade <40 anos eram 44% e 9% mais propensas a morrer de estágio I e estágio II de CM, respectivamente ^{20,21}. Embora as disparidades nos desfechos entre mulheres jovens e mais velhas diagnosticadas com CM tenham sido atribuídas tradicionalmente às características prognósticas adversas e estágios tardios de diagnóstico, há evidências que mulheres mais jovens apresentam uma biologia única de CM, que torna os casos de CM mais agressivos ¹⁷.

Em todos os subtipos e estágios histológicos, as taxas de sobrevida de CM foram comparativamente mais baixas para mulheres com idade <40 anos do que para mulheres mais velhas ¹⁷. Entre 2000 e 2005, a menor taxa de sobrevida global (SG) para mulheres com diagnóstico de CM foi relatada entre 25 e 29 anos (72%), seguida por mulheres com idade entre 20 e 24 anos (75%), respectivamente (Figura 3) ¹⁷.

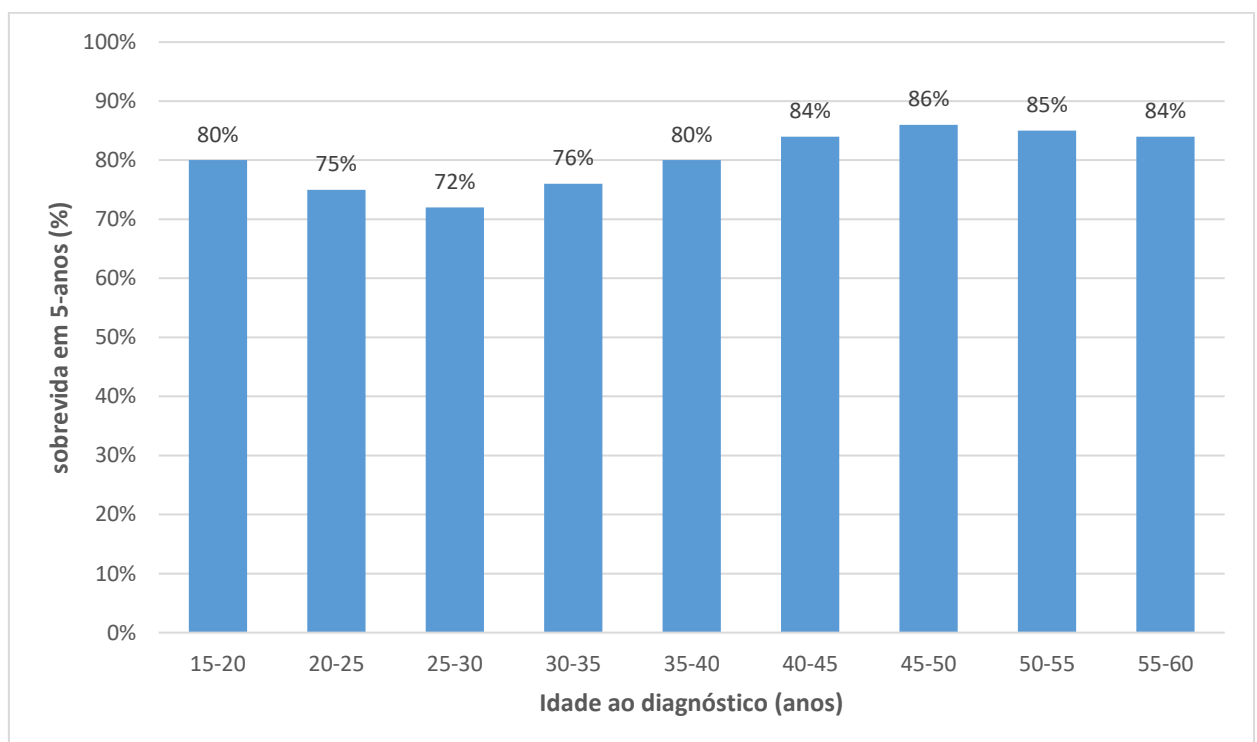


Figura 3. Sobrevida de 5 anos de mulheres diagnosticadas com CM nos EUA, entre os anos de 2000-2005.

Fonte: adaptado de Anders e cols., 2009 ¹⁷

As mulheres jovens, diagnosticadas com ≤ 35 anos de idade, tendem a apresentar-se em estágio mais avançado e têm uma sobrevida menor em 5 anos do que aquelas com

idade > 35 anos^{15,22-24}. Um estudo retrospectivo realizado na China, entre 2000 e 2009, sugeriu que as mulheres jovens com CM (com idade <35 anos) estão particularmente em risco de metástases cerebrais, independentemente do subtipo biológico²⁵.

1.3 Classificação:

O estadiamento do CM é essencial para classificar a doença de acordo com sua extensão (locorregional e a distância) e estabelecer padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos. A Tabela abaixo apresenta a classificação dos tumores de mama, de acordo com a Diretriz Brasileira da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica²⁶ (Tabela 2).

Tabela 2. Estadiamento do câncer de mama. SBOC²⁷.

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

Tis: carcinoma in situ; T0: sem evidência de tumor primário; T1: tumor com até 1 cm em sua maior dimensão, incluindo T1mic (microinvasão - extensão de células neoplásicas além da membrana basal: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão), T1a tumor com até 0,5 cm em sua maior dimensão, T1b tumor com mais de 0,5 e até 1 cm em sua maior dimensão, T1c tumor com mais de 1 cm e até 1 cm em sua maior dimensão; T2: tumor com mais de 1 cm e até 5 cm em sua maior dimensão; T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão; T4: qualquer T com extensão para pele ou parede torácica, incluindo T4a extensão para a parede torácica, T4b edema (incluindo peau d'orange), ulceração da pele da mama, nódulos cutâneos satélites na mesma mama, T4c associação do T4a e T4b, T4d carcinoma inflamatório; Tx: o tumor não pode ser avaliado; N0: Ausência de metástase; N1: Linfonodo(s) homolateral(is) móvel(is) comprometido(s); N2: Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), fixos uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas ou metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, incluindo N2a Metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is) fixo(s) uns aos outros ou fixos a estruturas vizinhas e N2b Metástase clinicamente aparente somente para linfonodo(s) da cadeia mamária interna homolateral, sem evidência clínica de metástase axilar; N3: Metástase para linfonodo(s)

infraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es), ou para linfonodo(s) da mama interna homolateral clinicamente aparente na presença de evidência clínica de metástase para linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is), ou metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem comprometimento do(s) linfonodo(s) axilar(es) ou da mama interna, incluindo N3a Metástase para linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(is), N3b Metástase para linfonodo(s) da mama interna homolateral e para linfonodo(s) axilar(es) e N3c Metástase para linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is); M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância; Mx: Metástase à distância não pode ser avaliada

Câncer de mama RH positivo HER2 negativo

O CM é composto por diversos subtipos biológicos e apresenta várias características clínicas, patológicas e moleculares, permitindo prognósticos e implicações terapêuticas diferentes ^{28,29}.

Atualmente, a classificação molecular do CM tem sido muito empregada. Desta forma, os subtipos desta doença podem ser diferenciados pela expressão de RHs (RE e RP), HER2 e alguns perfis de expressão gênica distintos ²⁹.

De acordo com a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), para fins prognósticos e terapêuticos, o CM pode ser classificado em quatro subtipos, baseando-se na expressão de RH e nos perfis de expressão do HER2. Desta forma, destacam-se os subtipos luminal A (RE+/HER2-, Ki-67 baixo, RP alto); luminal B HER2 negativo (RE+/HER2-, Ki-67 alto ou RP baixo) e luminal B HER2 positivo (RE+/HER2+, qualquer Ki-67, qualquer RP); triplo negativo (RH-/HER2-); e com superexpressão de HER2 (RH-/HER2+) ³⁰.

Cerca de 15 a 20% das neoplasias de mama são positivas para HER2, de forma que a grande maioria dos pacientes apresenta *status* negativo ³¹. A doença HER2 positiva é mais agressiva e possui, em geral, pior prognóstico. Os pacientes tendem a apresentar doença recorrente e SG reduzida em comparação com os outros subgrupos ^{12,32}.

1.4 Diagnóstico e Prognóstico:

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) em Oncologia do Ministério da Saúde ³³, quando há suspeita de CM por métodos de detecção precoce, como a mamografia, ou de exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, muitas vezes, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), deve ser realizada biópsia. Após o diagnóstico confirmado por

exame histopatológico, deve ser feita anamnese focada na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença ³³.

A classificação molecular do CM pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica, permitindo a determinação dos *status* dos RHs de estrogênio e progesterona e a avaliação do *status* do HER2 ³³.

De uma forma geral, a neoplasia de mama é considerada de bom prognóstico quando diagnosticada e tratada precocemente. Entretanto, o diagnóstico em estágio avançado dificulta a cura dos pacientes. Em países de alta renda, a sobrevida média após cinco anos está em cerca de 85%, enquanto que, no Brasil, a sobrevida é de cerca de 80% ³³. A taxa de sobrevida de cinco anos em pacientes com CM localmente avançado diminui de 55% para 18% em pacientes com mCM ³⁴.

No caso da doença metastática, o local e número de metástases à distância são fatores prognósticos conhecidos para pacientes com CM ³⁵⁻³⁷. Um estudo realizado entre 181 mulheres (46% na pré-menopausa e 54% na pós-menopausa) mostrou que a duração da sobrevida em pacientes com mCM varia muito a depender do local das metástases. ³⁸. O órgão mais comum para metástases à distância foi o osso (60%), seguido do fígado (34%), pulmões (31%) e cérebro (27%). Aproximadamente 40% das pacientes tinham metástases de órgão único, enquanto 60% apresentaram metástases de múltiplos órgãos ³⁸. Enquanto os pacientes com metástases ósseas apresentaram a mediana mais longa de SG (31 meses; Tabela 3), com 24% dos pacientes vivos após cinco anos, os pacientes com metástases cerebrais apresentaram a menor mediana de SG (7 meses), com uma sobrevida em 5 anos de 0% ³⁸.

Tabela 3. Sobrevida com base nos sítios de metástases.

	Mediana de Sobrevida	SG 2-anos	SG 5-anos
Óssea	31 meses	57%	24%
Cérebro	7 meses	12%	0%
Fígado	13 meses	30%	12%
Pulmão	25 meses	51%	12%
Recorrência locoregional	32 meses	63%	22%

SG: sobrevida global

Fonte :Yucel e cols., 2014 ³⁸

As metástases de câncer representam uma carga enorme de doença em mulheres jovens com CM, mas poucos estudos focaram no efeito da idade em pacientes metastáticas ³⁹. Um estudo retrospectivo recente comparou padrões metastáticos e prognóstico entre pacientes com mCM, por grupos etários, usando dados populacionais do SEER. O estudo identificou 4.932 pacientes com CM diagnosticadas entre 2010 e 2013, incluindo 850 pacientes com idade <50 anos, 2.540 pacientes com idades entre 50 e 69 anos e 1.542 pacientes com idade > 69 anos. Uma proporção maior de pacientes com idade <50 anos (34,9%) apresentou múltiplos locais metastáticos quando comparada à proporção de pacientes com idade ≥ 50 anos (28,3%) (p<0,001). Além disso, os pacientes com mCM com idade <50 anos foram mais propensos a ter metástases múltiplas e linfonodais distantes, mas menos propensos a terem metástases pulmonares em comparação com pacientes com idade ≥50 anos (Tabela 4) ³⁹.

Tabela 4. Números e proporções de pacientes com CM com metástase de sítio único ou múltiplo.

	<50 anos		50-69 anos		>69 anos		Total		Valor de P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Óssea	307	36,1%	868	34,2%	581	37,7%	1.756	35,6%	0,072
Pulmão	50	5,9%	192	7,6%	219	14,2%	461	9,3%	<0,001
Fígado	69	8,1%	160	6,3%	88	5,7%	317	6,4%	0,066
Cérebro	16	1,9%	46	1,8%	24	1,6%	86	1,7%	0,787
Linfonodos distantes	62	7,3%	136	5,4%	63	4,0%	261	5,3%	0,004
Múltiplos sítios	297	34,9%	920	36,2%	436	28,3%	1,653	33,5%	<0,001

Nota: os valores de p avaliam se qualquer um dos grupos etários está associado a uma proporção diferente de metástases versus a hipótese nula de que não há diferença entre os três grupos etários.

Fonte: Chen e cols., 2017 ³⁹

Além disso, o estudo constatou que pacientes com diferentes padrões de metástase tiveram diferentes desfechos de sobrevida. Pacientes com metástases ósseas apresentaram sobrevida superior em comparação com outros pacientes metastáticos

($p < 0,001$). Pacientes com metástases cerebrais e em múltiplos sítios tiveram o pior prognóstico ($p < 0,05$)³⁹.

1.5 Impacto da doença:

Embora já seja bem documentada a redução da mortalidade por CM durante as duas últimas décadas, as taxas de incidência continuam a aumentar, ocorrendo aumento ainda mais rápido em países cujas taxas eram consideradas historicamente baixas⁴⁰.

Nos países de baixa e média rendas, como o diagnóstico do CM ocorre em estágios mais avançados da doença, observa-se aumento da morbidade relacionada ao tratamento e redução da sobrevida dos pacientes, gerando grande impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)⁴.

Como os resultados dos cuidados melhoraram nos últimos anos, devido ao rastreamento do CM, diagnóstico precoce e melhores opções de tratamento, a atenção mudou da sobrevivência para questões de QVRS, um tópico raramente abordado em décadas anteriores²². Qualidade de vida tornou-se um desfecho bem aceito e importante de ser investigado no contexto de pacientes com CM, sendo parte integrante do tratamento de pacientes com câncer⁴¹.

A qualidade de vida das mulheres com CM é impactada de maneira negativa pelos tratamentos cirúrgico e adjuvante, mesmo em longo prazo. Fadiga, depressão, sintomas da menopausa, sintomas na mama e no braço e desfechos cosméticos negativos estão entre os decorrentes dos tratamentos que mais impactam negativamente a qualidade de vida⁴².

As pacientes submetidas à mastectomia apresentam maior probabilidade de terem a qualidade de vida piorada em comparação com as pacientes submetidas a tratamento conservador da mama, independentemente da idade. A terapia hormonal, por sua vez, parece não apresentar efeito significativo sobre a qualidade de vida⁴².

Quando se consideram as mulheres mais jovens, estas enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS²². Mulheres mais jovens com CM expressam preocupações em relação à fertilidade e a menopausa induzida pelo tratamento. Embora 25% das mulheres diagnosticadas com CM estejam na pré-menopausa, seu estado menstrual frequentemente muda depois de receber tratamento com quimioterapia^{22,43}. O risco relatado de menopausa prematura com quimioterapia poliagente adjuvante varia de 53% a 89%^{22,44}. Mulheres jovens com CM sofrem

comprometimento da QVRS devido ao impacto negativo que a doença tem sobre sua saúde física e mental ⁴⁵. A autoimagem e a sexualidade podem ser prejudicadas, e atenção deve ser dada a essas questões ²².

Escore de QVRS em mulheres com mCM, além de influenciados pela idade, são também influenciadas pela questão da maternidade ⁴⁶. A idade jovem tem sido associada a um baixo bem-estar social e ter filhos em idade jovem tem sido associado a um baixo bem-estar funcional⁴⁶. Embora a associação entre essas duas variáveis não tenha sido determinada, pode-se considerar que as mulheres mais jovens têm maior probabilidade de ter doenças agressivas e tratamentos sequenciais, e podem ter dificuldades em manter seus papéis sociais, particularmente no cuidado de crianças. Portanto, representam um subgrupo de pacientes com CM que precisa de atenção especial ⁴⁶.

Um estudo comparando valores de *utility* entre mulheres com CM e com outros cânceres identificou que em mulheres com CM e idades entre 18 a 44 anos de idade o valor de *utility* foi 75% menor do que em mulheres em idade mais avançada. O valor de *utility* entre as mulheres mais jovens com CM foi menor do que entre as mulheres da mesma idade com outros tipos de câncer⁴⁵.

Em termos mundiais, em 2013, o CM foi responsável por 13,0 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs), dos quais 63% ocorreram em países de alta renda e 37% em países de média e baixa rendas ⁴⁰. No Brasil, em 2004, estimou-se que foram perdidos 297 DALYs por cada 100 mil mulheres devido ao CM ⁴⁷.

O CM também apresenta um impacto econômico significativo. Com base nos estudos de custo de doença nos EUA, o custo médico direto em cinco anos do mCM foi estimado em US\$ 9,3 bilhões, ou US\$ 1,9 bilhão por ano (US\$ 75.415 por paciente-ano). Os custos relacionados ao tratamento (tratamento ativo, manejo de toxicidade e acompanhamento médico) contribuíram para 57% dos custos diretos e 44% do total de gastos diretos e indiretos do mCM, seguidos pelos custos paliativos/de melhor suporte (40% dos custos diretos e 31% do total das despesas) ⁴⁸.

O ônus econômico do CM nos países da América Latina não está bem documentado e é difícil de estimar. Foram identificados dois estudos que estimam o custo médico direto da atenção ao CM, um estudo retrospectivo de 199 mulheres atendidas em consultório particular no Rio de Janeiro, Brasil ⁴⁹, e um estudo de coorte com 1.175 mulheres com CM tratado pelo Instituto Mexicano de Seguridade Social ⁵⁰.

No México, os custos de tratamento dos estágios iniciais do CM foram semelhantes aos do Brasil, mas o custo do tratamento no cenário metastático foi significativamente menor⁵⁰. No México, assim como no Brasil, a garantia de financiamento público suficiente para os cuidados com o CM continua a ser um desafio importante. Na América Latina, a tendência de diagnosticar pacientes nos estágios mais avançados de doença afeta negativamente não apenas a taxa de sobrevivência, mas também aumenta os gastos com saúde, por caso⁴⁷.

Ao somar o custo das altas associadas ao CM, estimou-se que o gasto público anual total do Brasil foi de US\$ 151,8 milhões (US\$ 4.757 por paciente por ano), em 2010, longe dos custos médicos diretos dos EUA. Os custos anuais para o tratamento de pacientes com estágio IV do CM são três a quatro vezes maiores do que para pacientes com estágio I⁴⁹.

1.6 Abordagem terapêutica:

As opções atuais de tratamento para CM HR+/HER2- incluem hormonioterapia (HT), quimioterapia (QT) e agentes direcionados, como o inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) everolimo e os inibidores de CDK4/6, ribociclibe e palbociclibe. Os principais fatores que direcionam a seleção dos tratamentos de CM incluem o estágio da doença, o risco de recorrência, o status da menopausa, o status de desempenho do paciente e, na doença avançada, o local das metástases e a resistência à HT. No geral, uma abordagem multidisciplinar é usada no tratamento do CM, que inclui cirurgia e radioterapia, e o tratamento medicamentoso sistêmico, dependendo do tratamento do paciente, que pode ser prévio ou adjuvante, e do histórico da doença.

Na pré-menopausa, é comum tratar a paciente com um inibidor da função ovariana (como goserrelina) ou ablação ovariana e tamoxifeno ou mesmo um inibidor de aromatase (IA). Em mulheres na pós-menopausa, o inibidor da aromatase não esteroide (IANS), isto é, letrozol ou anastrozol, é o tratamento de primeira linha recomendado em HR +/HER2-. Os IANS ainda são o padrão de tratamento mais utilizado, sendo utilizados em associação com os inibidores de CDK4/6 em algumas localidades. As opções posteriores de linhas de tratamento incluem ciclos de HT ou terapias direcionadas, como everolimo mais IA, ou inibidores de CDK4/6 mais fulvestrant ou fulvestrant em monoterapia. A QT deve ser reservada para pacientes com doença rapidamente progressiva ou resistência endócrina demonstrada. No

entanto, as toxicidades relacionadas à QT (após a resistência à HT) em pacientes com CM levam a um prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes, e contribuem significativamente para o aumento dos custos gerais com a saúde e a utilização de recursos.

1.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes clínicas nacionais e internacionais:

Agências nacionais:

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

A DDT recomenda que pacientes que apresentem positividade para RHs no exame de imuno-histoquímica, independente do grau, devem realizar HT adjuvante ou paliativa, excetuando-se os casos em que há contraindicação absoluta ³³.

Considerando o mCM, a DDT destaca que não há consenso mundial acerca da melhor conduta terapêutica para tratamento da doença neste estágio. Entretanto, mesmo na ausência da perspectiva de cura, uma parte considerável das pacientes consegue uma sobrevida prolongada com a terapia sistêmica ³³.

Os medicamentos atualmente utilizados no tratamento do CM avançado são o tamoxifeno, os inibidores de aromatase esteroidais e não esteroidais (exemestano; e anastrozol e letrozol, respectivamente), o fulvestranto e os análogos do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH). A DDT destaca que os IA em monoterapia não devem ser utilizados por pacientes que ainda possuem função ovariana ³³.

No caso de pacientes na pós-menopausa, que apresentam mCM, a DDT observa que os IA, frente ao tamoxifeno, apresentam melhor eficácia em termos de SG no tratamento em primeira linha. Em segunda linha, pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes previamente tratadas com IA que não experimentaram falha ao tamoxifeno no tratamento adjuvante. Outra opção de segunda linha inclui o tratamento com IA, no caso de pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha de tratamento. Caso a paciente apresente falha aos IANS, a DDT destaca que se pode utilizar um IA esteroide, como o exemestano. O fulvestranto pode ser utilizado em segunda ou terceira linha de tratamento ³³.

Para pacientes com status RH positivo que se tornaram refratárias à HT, ou que apresentam doença visceral ou agressiva, a quimioterapia pode ser empregada. Os

fármacos antracíclicos (doxorrubicina e epirrubicina), os taxanos (paclitaxel e docetaxel) e outros agentes quimioterápicos apresentam atividade no mCM. A DDT destaca que a quimioterapia pode ser realizada em monoterapia ou em combinação³³.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica:

No caso de CM RH+/HER2-, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) indica a hormonioterapia, mesmo na presença de metástases viscerais, a menos que haja resistência endócrina comprovada ou crise visceral (disfunção orgânica severa avaliada por sinais e sintomas, exames laboratoriais ou progressão rápida da doença), situações onde uma resposta imediata ou muito rápida do tumor seja necessária ²⁶.

No caso específico de pacientes com mCM RH+/HER2-, as opções terapêuticas incluem IA não esteroidais, como anastrozol e letrozol; IA esteroideal, como exemestano; e agentes que atuam no receptor estrogênico (RE), como tamoxifeno e fulvestranto ²⁶. Todas as alternativas orais descritas estão inclusas no rol de medicamentos antineoplásicos orais da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Tabela 5. Terapias antineoplásicas orais inclusas no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS, 2018 ⁵¹.

Substância	Localização	Indicação
Anastrozol	Mama	Adjuvante na pós-menopausa em mulheres com tumor RH+
		Primeira linha de tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH+
		Câncer de mama metastático em mulheres na pós-menopausa com progressão da doença em uso de tamoxifeno
Letrozol	Mama	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em mulheres na pós-menopausa com tumores RH+
Exemestano	Mama	Adjuvante em mulheres na pós-menopausa com tumor RH+, seja de início imediato ou após 2-3 anos de tratamento com tamoxifeno
		Câncer de mama metastático em mulheres na menopausa, com tumores RH+, seja em primeira linha, seja após falha de moduladores de receptor de estrógeno
		Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado RH+, com a intenção de permitir cirurgia conservadora da mama

Substância	Localização	Indicação
Tamoxifeno	Mama	Neoadjuvante, adjuvante ou metastático em carcinoma de mama com tumores RH+

RH+: receptor hormonal positivo.

Destaca-se ainda que, para pacientes com mCM RH positivo HER2 negativo, há recomendação para o uso da combinação de hormonioterapia com terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à TE, dentre os quais se destacam os inibidores da mTOR e os inibidores CDK 4/6 ²⁶.

Para mulheres com CM avançado RH+/HER2- que estão na pós-menopausa, especificamente os IANS (anastrozol e letrozol) são o tratamento endócrino padrão em primeira linha ²⁶.

As opções de terapias endócrinas para pacientes refratárias aos IANS utilizados em adjuvância ou primeira linha para doença avançada incluem fulvestranto, tamoxifeno e exemestano em combinação com everolimo. Em pacientes na pré-menopausa com CM RH+ avançado, tamoxifeno vem sendo o tratamento padrão há décadas ²⁶.

Manual de Oncologia Clínica:

O Manual de Oncologia Clínica (MOC) recomenda que o tratamento de pacientes com mCM RH positivo HER2 negativo, que não tenham recebido hormonioterapia prévia e não apresentem crise visceral, seja feito com IA associado a inibidor de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe). Caso não haja envolvimento visceral, a terapia também pode ser feita com fulvestranto isolado ou associado a IA. No caso de crise visceral, o MOC indica apenas tratamento quimioterápico⁵² (Figura 4).



Figura 4. Algoritmo de tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo. MOC, 2018⁵².

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

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

Pacientes com recorrência durante ou após tamoxifeno adjuvante ou com mais de 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados ao IA isolado ou associado a inibidor de CDK4/6. Já pacientes com recorrência durante ou em ≤ 12 meses do término do IA adjuvante são recomendados ao uso de inibidor de CDK4/6 + fulvestranto, ou ainda a combinação exemestano + everolimo (**Figura 10**)⁵².

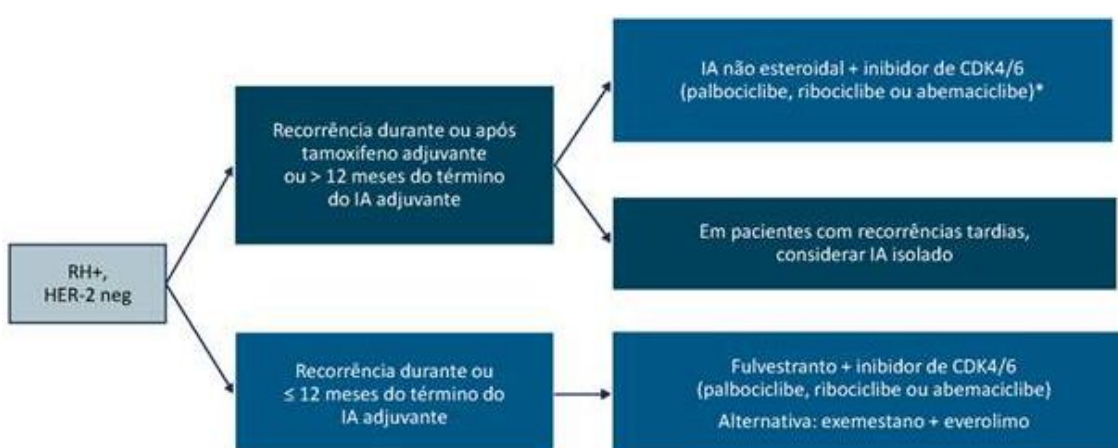


Figura 5. Algoritmo de tratamento de pacientes com câncer de mama metastático RH positivo HER2 negativo que apresentaram recorrência da doença após terapia adjuvante com inibidor de aromatase. MOC, 2018⁵².

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

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

Agências internacionais:

National Comprehensive Cancer Network:

Segundo o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pacientes na pós-menopausa com CM recorrente ou avançado RH positivo HER2 negativo, que não foram submetidas a TE dentro de um ano, são indicadas ao uso de inibidores CDK4/6 + IA (categoria 1) ou IA ou moduladores seletivos de RE ou *down-regulator* seletivo de RE. A TE é indicada até a progressão ou toxicidade inaceitável ⁵³.

ESO–ESMO International Consensus Guidelines:

Recomenda-se a realização da TE para a maioria dos casos de CM RH+/ HER2-, excluindo os casos de pacientes com crise visceral e questões relacionadas à resistência endócrina ⁵⁴.

A terapia de primeira linha recomendada para pacientes na pós-menopausa depende do tipo e duração da TE adjuvante, assim como do tempo decorrido desde o fim da terapia. São recomendados: IA, tamoxifeno ou fulvestranto. Destaca-se que a utilização de inibidores CDK4/6 com IA em pacientes virgens ou previamente expostos à TE na pós-menopausa (exceto pacientes com recidiva em < 12 meses desde o final do uso do IA adjuvante) é tido como uma das alternativas terapêuticas preferíveis ⁵⁴.

A adição de um inibidor CDK4/6 ao fulvestranto em pacientes na pós-menopausa previamente expostos à TE também apresentou resultados satisfatórios, sendo considerada uma das alternativas terapêuticas preferíveis, se o inibidor CDK4/6 não tiver sido previamente utilizado ⁵⁴.

A adição de everolimo a um IA é uma opção válida para pacientes na pós-menopausa previamente expostos à TE. A decisão sobre a sua utilização deve considerar as toxicidades associadas a essa combinação, custos, disponibilidade e a ausência de significância estatística para o benefício da SG. Destaca-se que tamoxifeno e fulvestranto também podem ser combinados ao everolimo ⁵⁴.

A melhor sequência de terapia com base endócrina é incerta, e depende dos agentes previamente utilizados, impacto da doença, preferência do paciente, custos e disponibilidade. As opções atualmente disponíveis, inclusive para pacientes na pós-

menopausa, incluem: IA, tamoxifeno, fulvestranto, IA/fulvestranto + inibidor CDK4/6, IA/tamoxifeno/fulvestranto + everolimo. Em linhas posteriores também pode-se utilizar o acetato de megestrol e o estradiol, assim como a repetição dos agentes utilizados anteriormente ⁵⁴.

American Society of Clinical Oncology:

Como primeira linha da TE para mulheres na pós-menopausa com mCM RH positivo recomenda-se o uso de IA ⁵⁵. A combinação da terapia hormonal com IANS e fulvestranto 500 mg pode ser oferecida para pacientes com mCM que não foram previamente submetidas a TE adjuvante⁵⁵.

Como segunda linha, recomenda-se a terapia hormonal sequencial para pacientes com doença endócrina responsiva, exceto em casos de rápida progressão com disfunção dos órgãos. Não é recomendada nenhuma sequência específica de agentes ⁵⁵.

Destaca-se que inibidores de CDK4/6 + IANS podem ser oferecidos para pacientes na pós-menopausa com doença metastática, que são virgens de tratamento.

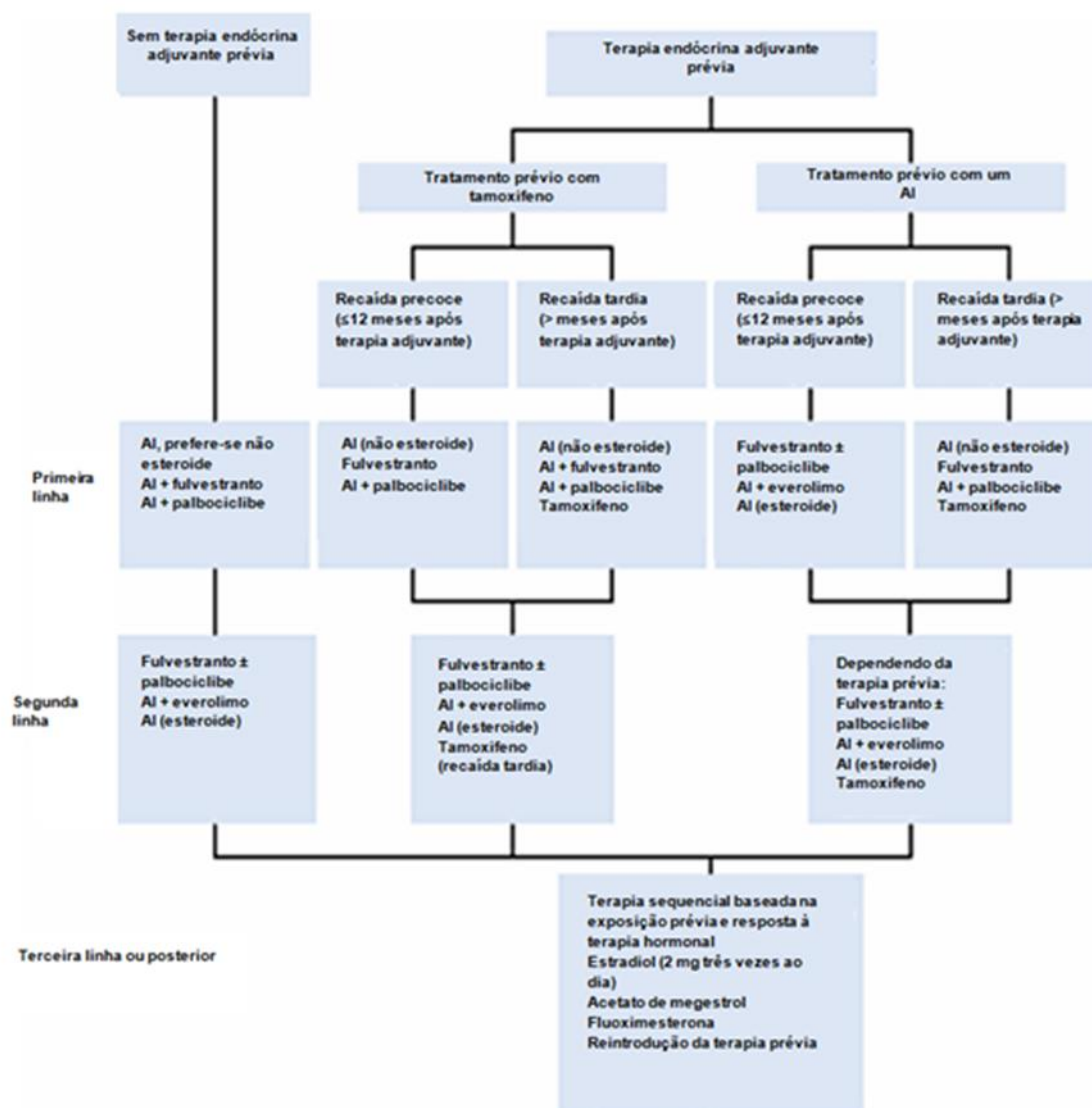


Figura 6. Algoritmo de tratamento da ASCO para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático RH positivo⁵⁶.

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

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

1.7 Limitações com os tratamentos atuais e justificativa para a proposta de atualização do Rol:

A terapia endócrina é um tratamento eficaz para o CM ER +, mas sua eficácia é limitada pelas altas taxas de resistência intrínseca e resistência adquiridas durante o tratamento. Apenas cerca de 30% dos pacientes com doença metastática apresentam regressão

objetiva do tumor com tratamento endócrino inicial, enquanto outros 20% apresentam doença estável prolongada⁵⁷.

A via de sinalização de ER é uma rede complexa, com muitos níveis de controle, incluindo extenso *crosstalk* de vias de sinalização controladas por fatores de crescimento, oferecendo, assim, vários mecanismos possíveis de resistência. Dessa forma, a resistência endócrina e a consequente recorrência da doença consistem na principal limitação dos benefícios da terapia em pacientes com CM avançado RH+.

A perda da expressão do receptor de estrogênio (ER), mutações de ER, alterações nas proteínas de co-regulação e a regulação positiva de diferentes vias de transdução de sinal, foram identificadas como mecanismos que levam à falha de ET⁵⁷. Embora a resistência a qualquer TE possa ocorrer, os tumores podem permanecer sensíveis a um agente de uma classe diferente ou a um agente diferente da mesma classe, devido a diferentes mecanismos de ação e resistência⁵⁸. Entretanto, quando presentes, comprometem a eficácia dos tratamentos subsequentes, onde as respostas tendem a ser mais curtas e menos efetivas, coincidentes com um declínio no nível de ER, sugerindo uma mudança gradual da dependência de ER para uma via de escape alternativa.

Além da resistência endócrina, outras peculiaridades da doença comprometem a efetividade dos tratamentos disponíveis. Os pacientes com metástases múltiplas, por exemplo, são mais propensos a ter eventos e a apresentarem uma doença mais grave do que os pacientes com metástase única, devido ao envolvimento de múltiplos órgãos. Um estudo americano, que utilizou dados de uma base comunitária de um serviço oncológico, evidenciou que, entre os pacientes com mCM HR +/-HER2-, aqueles com múltiplas metástases tiveram SLP e SG mais curtos do que pacientes com metástase única, mesmo depois de controlar outros fatores, incluindo metástase óssea⁵⁹. Por representarem pacientes de alto-risco, na prática clínica, os pacientes com múltiplas metástases são mais tratados com quimioterapia, muitas vezes porque seus órgãos vitais são afetados e os pacientes são percebidos como estando em “crise visceral”⁶⁰. No entanto, a quimioterapia está associada a efeitos colaterais graves e pode prejudicar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes⁶¹. Mais importante, a quimioterapia tem eficácia e efetividade limitadas^{62,63}. Essas limitações exigem tratamentos mais eficazes para atender à substancial necessidade não atendida de pacientes com múltiplas metástases.

O mCM tem uma taxa de sobrevida em cinco anos apenas 26%, razão pela qual é essencial desenvolver mais terapias eficazes⁶⁴. O tratamento do mCM não é curativo,

mas paliativo, com foco na otimização do tempo de sobrevida, na qualidade de vida e limitação de eventos adversos. A terapia endócrina (TE) continua a ser uma base de tratamento para o CM HR-positivo no cenário metastático e ainda existem opções terapêuticas quando a doença progride ou se torna resistente. Entretanto, o sequenciamento ideal dessas terapias ainda não está definido e, ainda assim, a combinação dessas opções terapêuticas tem efetividade limitada. Além disso, a tomada de decisão clínica torna-se complicada dada a heterogeneidade do CM e esquemas de classificação de doenças que envolvem perfis moleculares, comportamento da doença, mecanismos de resistência, fatores específicos de doenças e pacientes (por exemplo, variáveis genéticas, histórico de tratamento, demografia), bem como do balanço entre os riscos e benefícios das opções terapêuticas.

Recentemente, agentes biologicamente direcionados para o tratamento do CM HR + / HER2- localmente avançado / metastático foram desenvolvidos, visando trabalharem sinergicamente com a TE e, assim, melhorar a SLP. Estas inibem vias de sinalização alternativas, também envolvidas na proliferação celular do tumor, e incluem os inibidores de alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) everolimo, inibidores de ciclina dependente de quinase CDK 4/6 (ribociclibe, palbociclibe, abemaciclibe) e inibidores da fosfoinositide 3-quinase (PI3k) (alpelisibe, buparlisibe).

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é um inibidor CDK 4/6 aprovado no Brasil para o tratamento do CM HR + / HER2- localmente avançado / metastático, em associação ao IA ou fulvestranto, e já recomendado por diversas diretrizes clínicas^{53,54,56}. Por conta de seu mecanismo de ação, discutido na seção abaixo, tem demonstrado resultados bastante satisfatórios de eficácia, aumentando de forma importante a SLP do paciente. Por ser uma terapia emergente, há a necessidade de avaliar as evidências científicas de eficácia e segurança da opção terapêutica, bem como estudar sua viabilidade econômica no âmbito do SSS. A avaliação de eficácia e segurança do ribociclibe foi avaliada por meio de uma revisão sistemática da literatura e a viabilidade econômica de sua incorporação por meio da condução de avaliações econômicas de custo-efetividade e impacto orçamentário.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA:

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é um potente inibidor de CDK4/6, de uso oral ⁶⁵, aprovado no começo de 2017 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático RH positivo, HER2 negativo, em combinação com um IA⁶⁶. Destaca-se, que ribociclibe em combinação com letrozol para esta indicação recebeu a designação *Breakthrough Therapy* pelo FDA, que é destinada para agilizar o desenvolvimento ou revisão de potenciais novos medicamentos que tratam condições graves ou potencialmente fatais, quando a terapia em questão demonstra melhora substancial em relação à terapia padrão em pelo menos um desfecho clinicamente significativo ⁶⁷.

Recentemente, o FDA expandiu o uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) como terapia inicial em combinação com um IA para pacientes na pré/peri-menopausa com CM avançado ou metastático RH positivo, HER2 negativo e em associação com fulvestranto em primeira e segunda linha em mulheres com CM HR+/HER2- na pós-menopausa ⁶⁸. A *European Commission* da *European Medicines Agency* (EMA) também aprovou Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em agosto de 2017 para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado ou metastático RH positivo, HER2 negativo, em combinação com um IA ⁶⁹.

Adicionalmente, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou, em dezembro de 2017, Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação com IA como opção de tratamento para adultos com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, como terapia inicial endócrina ⁷⁰. Kisqali™ (succinato de ribociclibe) também recebeu recomendação favorável para esta mesma indicação pelo *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket* (TLV) (Suécia) em fevereiro de 2018 ⁷¹, pelo *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) em abril de 2018 ⁷² e pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (Austrália) em julho de 2018 ⁷³.

Nacionalmente, a SBOC reconheceu que o uso de inibidores de CDK4/6 em combinação à HT está associado ao aumento da sobrevida livre de progressão (SLP). Entretanto, devido à época que a diretriz foi redigida, que antecedeu ao registro das medicações no Brasil, discutem a indisponibilidade de tais medicamentos no Brasil ²⁶, o que não mais se aplica.

2.1 Mecanismo de ação:

Kisqali™ (succinato de ribociclib) atua como inibidor seletivo das CDKs 4/6. Estas quinases são ativadas pela ligação às ciclinas-D e desempenham um papel crucial nas vias de sinalização, que induzem a progressão do ciclo celular e proliferação celular. O complexo ciclina D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular por meio da fosforilação da proteína codificada pelo gene Rb⁶⁵. Ao induzirem a fosforilação, levam à sua inativação, promovendo a progressão do ciclo celular do estágio G1 para a fase S, de síntese de DNA ⁷⁴.

Ao bloquear a fosforilação de pRb, ribociclibe impede a progressão do ciclo celular, induzindo a parada da fase G1/S, e retardando a proliferação de células cancerígenas (Figura 7) ⁷⁵.

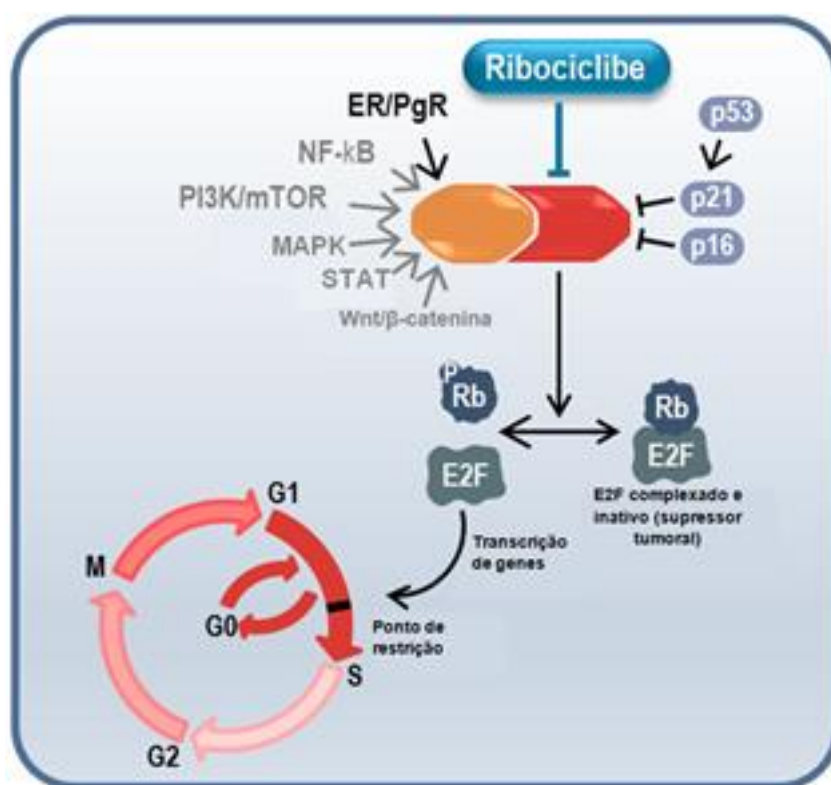


Figura 7. Inibição feita pelo Kisqali™ (succinato de ribociclibe) na via da CDK4/6.

CDK = quinase dependente de ciclina; E2F = fator de transcrição de E2; ER = receptor de estrogênio; MAPK = proteína quinase ativada por mitógenos; mTOR = alvo da rapamicina em mamíferos; NF-κB = otimizador da cadeia kappa leve do fator nuclear das células B ativadas; PgR = receptor de progesterona; PI3K = fosfatidilinositol-3-quinase; Rb = retinoblastoma; STAT = transdutores de sinal e ativadores de transcrição.

2.2 Posologia e modo de administração:

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é indicado para o tratamento CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em combinação com um IA ou fulvestranto. Em mulheres pré ou peri-menopausadas, a TE deve ser combinada com um agonista do LHRH.

A dose recomendada de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é de 600 mg, uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos. Em seguida, as pacientes devem se manter por 7 dias sem tratamento, o que resulta em um ciclo completo de 28 dias. O medicamento deve ser utilizado em combinação com 2,5 mg de letrozol ou outro IA, que deve ser tomado por via oral, diariamente, ao longo do ciclo de 28 dias ⁶⁵.

2.3 Preço do medicamento:

O preço fábrica com 18% de ICMS do Kisqali™ (succinato de ribociclibe) é de R\$ 15.163,21 para a apresentação de 200 mg contendo 63 comprimidos; R\$ 10.108,81 para a apresentação de 200 mg contendo 42 comprimidos; e R\$ 5.054 para as apresentações de 200 mg contendo 21 comprimidos.

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) recebeu classificação inicial em lista negativa e não aderente ao CONFAZ 87, ou seja, sem nenhum tipo de isenção de tributos. É importante ressaltar que, atualmente, medicações oncológicas administradas por via intravenosa para o tratamento do CM, como o trastuzumabe, classificado em lista positiva e isento de PIS/COFINS, são de reembolso obrigatório pelos planos de saúde. O tratamento com os inibidores da CDK 4 e 6, sem nenhum tipo de isenção fiscal, apresenta custo de tratamento similar, sem o inconveniente da administração intravenosa.

3 REVISÃO SISTEMÁTICA:

Método:

3.1 Desenho do estudo:

Revisão sistemática da literatura dos estudos que avaliaram a eficácia e a segurança do uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento de mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, independente do *status* de menopausa (pré e pós-menopausa) ou de linha de tratamento (primeira e segunda linhas).

3.2 Questão de pesquisa:

Para a revisão sistemática da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo
I - Intervenção	Kisqali™ (succinato de ribociclibe)
C – Comparação	IA, tamoxifeno, fulvestranto, quimioterapia
O – Desfechos	Avaliação clínica: SLP, SG, taxa de resposta global, taxa de benefício clínico, eventos adversos, eventos adversos graves e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

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

Pergunta: O uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento de mulheres com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, é eficaz, seguro e custo-efetivo quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis?

3.2.1 Intervenção:

Kisqali™ (succinato de ribociclibe) em associação aos IA ou fulvestranto

3.2.2 Comparador:

Qualquer comparador que tenha sido estudado (IA, fulvestranto, tamoxifeno, QT), independente da linha de tratamento e *status* de menopausa.

3.3 Fontes de evidência e estratégias de busca:

3.3.1 Fontes de evidências:

Foram considerados elegíveis os estudos de revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas que avaliaram o Kisqali™ (succinato de ribociclibe) no tratamento do CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo, em mulheres em qualquer *status* de menopausa (pré/perimenopausa e pós-menopausa), em primeira ou segunda linha de tratamento. As buscas eletrônicas foram realizadas até Setembro de 2018, nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

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

3.3.2 Estratégias de buscas:

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos de vocabulário controlado indexadores de assunto (MeSH para MEDLINE e Cochrane, e DecS para LILACS) foram utilizados. Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para deixar a busca mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na (Tabela 7).

Tabela 7. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast")) AND ("Ribociclib" [Supplementary Concept] OR "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))))

Resultados: 206 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast")) AND ("Ribociclib" [Supplementary Concept] OR "LEE011" OR "Kisqali" OR "CDK inhibitor" OR "CDK4/6 inhibitor")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 7 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "kisqali")

Resultado: 0 títulos.

▪ BUSCA ECONÔMICA

("Breast Neoplasms" OR "Neoplasias de la Mama" OR "Neoplasias da Mama") AND ("ribociclib" OR "kisqali") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Resultados: 5 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Breast Neoplasms) AND (ribociclib OR kisqali)

Resultados: 1 título (revisão completa).

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

3.4 Critérios de elegibilidade:

3.4.1 Critérios de inclusão:

Foram considerados os estudos publicados como artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
- Estudos que incluíram mulheres na pré e pós-menopausa, com CM localmente avançado ou metastático, RH positivo e HER2 negativo em uso de Kisqali™ (succinato de ribociclibe);
- Comparação direta ou indireta com IA, tamoxifeno ou fulvestranto, sem restrição de desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

3.4.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos os estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos, estudos observacionais não comparativos (relatos ou séries de casos), os ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.5 Seleção dos estudos:

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa, as citações recuperadas pelas estratégias de busca foram triadas por meio da leitura dos títulos e resumo, por dois revisores, de forma independente, sendo excluídas as citações que claramente não preencheram os critérios de elegibilidade. As citações que permaneceram tiveram sua elegibilidade confirmada por meio da leitura de seus textos

completos, avaliadas por dois revisores, de forma independente. Qualquer divergência de classificação foi resolvida pela opinião de um terceiro revisor.

3.6 Extração dos dados:

Os estudos considerados elegíveis tiveram seus dados extraídos, para interpretação e descrição de seus resultados. Características dos participantes dos estudos, características dos estudos e dados de eficácia e segurança foram as variáveis de interesse que foram extraídas.

O cálculo da meta-análise foi considerado na ocasião em que mais de um estudo tivesse reportado o mesmo desfecho na mesma condição de interesse, sem a presença de heterogeneidade significativa.

3.6.1 Avaliação do risco de viés dos estudos:

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados ⁷⁶ do Ministério da Saúde, os estudos incluídos na revisão foram analisados em relação ao seu risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta de risco de viés da Cochrane, permitindo a avaliação sistemática em relação à confiabilidade da evidência e seus impactos na conclusão do estudo. Revisões sistemáticas foram avaliadas pelo AMSTAR-2.

3.6.2 Avaliação da qualidade da evidência:

A qualidade do corpo das evidências foi avaliada pelo método GRADE, de acordo com o descrito nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Revisões Sistemáticas e Meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados ⁷⁶. Assim, os ECR partem para a classificação como qualidade alta de evidência, podendo ter a qualidade rebaixada em um ou dois pontos pela presença dos seguintes cinco critérios: risco de viés, imprecisão, evidência indireta, inconsistência e viés de publicação.

4 RESULTADOS:

4.1 Seleção dos artigos:

Após a realização da busca nas bases de dados, 219 títulos (incluindo 12 duplicatas) foram localizados. Adicionais 10 citações foram obtidas por meio de buscas no Google. Duzentos e dezessete estudos foram triados por meio da leitura de título e resumo. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 19 estudos para leitura na íntegra. Desses, nove estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 8; Tabela 10).

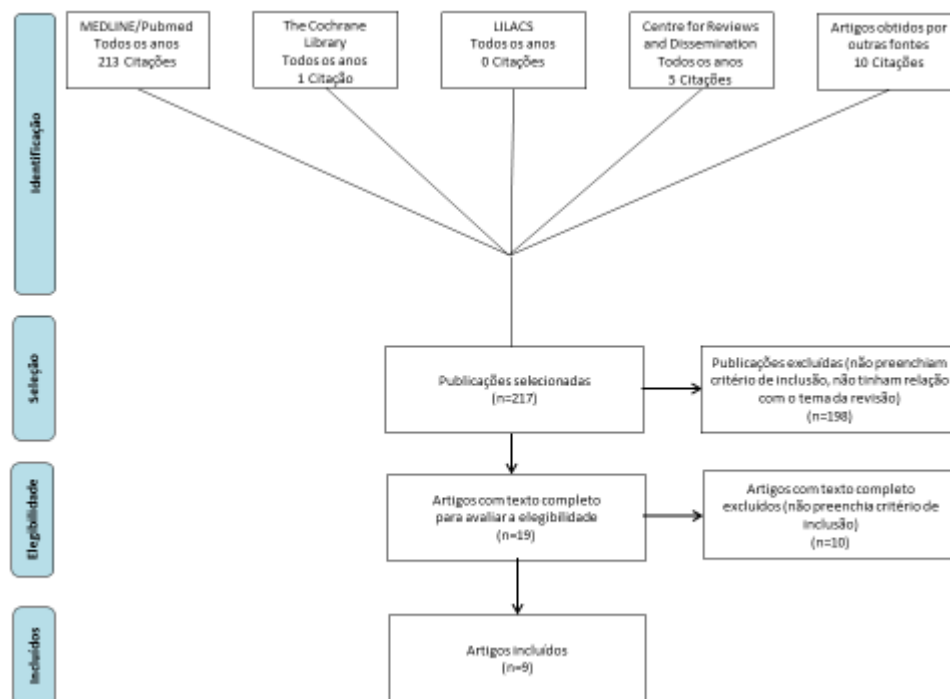


Figura 8. Fluxograma de seleção de estudos.

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

Desta forma, ao final do processo, nove publicações, referentes à quatro estudos, foram consideradas elegíveis. O Estudo MONALEESA-2 ⁷⁷ apresentou seis publicações derivadas de seus achados principais. A Tabela 8 abaixo resume os estudos incluídos.

Tabela 8. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
<i>Ayyagari et al.</i>	<i>Clinical Therapeutics</i>	2018	78
<i>Hortobagyi et al.</i>	<i>The New England journal of Medicine</i>	2016	77
<i>Hortobagyi et al.</i>	<i>Annals of Oncology</i>	2018	79
<i>Janni et al.</i>	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	80
<i>Verma et al.</i>	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	81
<i>O'Shaughnessy et al.</i>	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2018	82
<i>Sonke et al.</i>	<i>Breast Cancer Research and Treatment</i>	2017	83
<i>Slamon e cols.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2018	84
<i>Tripathy e cols.</i>	<i>The Lancet</i>	2018	85

4.2 Descrição e resultado dos estudos:

Os estudos foram descritos conforme linha de tratamento e de acordo com o comparador, nas seções subsequentemente descritas.

4.2.1 Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol, ao fulvestranto 500 mg e ao fulvestranto 250 + IA, em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-.

A evidência identificada que estimou o efeito do ribociclibe + letrozol com as comparações descritas nesse item é representada por uma revisão sistemática e meta-análise em rede, que estimou matematicamente as comparações diretas por meio de evidências indiretas. A descrição do estudo e seus resultados são apresentados abaixo:

Revisão sistemática:

Ayyagari 2018

Ayyagari e cols.⁷⁸, 2018, conduziram uma revisão sistemática e meta-análise em rede, com o objetivo de avaliar as evidências de eficácia dos tratamentos de primeira linha do mCM RH positivo e HER2 negativo em pacientes no período pós-menopausa para o desfecho SLP.

Foram incluídos os estudos clínicos randomizados que avaliaram o tratamento de base endócrina (letrozol, anastrozol, exemestano, tamoxifeno, fulvestranto) ou terapias direcionadas (ribociclibe, palbociclibe, everolimo, ou abemaciclibe) em monoterapia ou terapia combinada. Somente o desfecho SLP foi incluído avaliado na revisão. As buscas foram realizadas nas bases de dados Medline, EMBASE, Cochrane e em anais de conferências de sociedades médicas, entre os anos de 2013 e 2016.

A fim de garantir a formação de redes de evidências, os IA anastrozol, letrozol e exemestano foram agrupados em um único braço na análise *core*. Foram realizadas, ainda, análises de dois subgrupos de pacientes separadamente. O primeiro subgrupo de pacientes referiu-se aos que apresentaram recidiva tardia da doença, definida como recidiva ocorrida após um intervalo livre de doença > 12 meses do fim do tratamento adjuvante ou neoadjuvante. O segundo subgrupo envolveu pacientes *de novo*, ou seja, que apresentaram mCM no momento do diagnóstico e não receberam tratamento (neo) adjuvante.

Cinco ECRs foram considerados elegíveis segundo os critérios da revisão e foram incluídos na análise *core*: PALOMA-1⁸⁶, PALOMA-2⁸⁷, MONALEESA-2⁷⁷, FALCON⁸⁸ e Mehta *et al*⁸⁹. Os regimes de tratamento utilizados nos estudos foram palbociclibe + IA, ribociclibe + IA, fulvestranto 500 mg e IA e fulvestranto 250 mg + IA. Já na análise do subgrupo de pacientes com progressão tardia da doença foram incluídos dois ECRs (PALOMA-2⁸⁷ e MONALEESA-2⁷⁷), com tratamentos com palbociclibe + IA, ribociclibe + IA ou apenas o IA. Por fim, para a análise do subgrupo *de novo*, foram incluídos os estudos PALOMA-1⁸⁶, PALOMA-2⁸⁷, MONALEESA-2⁷⁷ e FALCON⁸⁸. Nesta análise, os tratamentos avaliados foram palbociclibe + IA, ribociclibe IA, fulvestranto 500 mg e IA. Como evidências principais serão descritos apenas os resultados para os comparadores de interesse.

A análise *core* indicou que os tratamentos com ribociclibe + IA, fulvestranto 250 mg + IA e fulvestranto 500 mg resultaram em maior SLP *versus* IA (limite superior do intervalo de credibilidade [ICr] 95% ≤1). De acordo com as análises, ribociclibe + IA, quando

comparado ao IA como monoterapia, reduziu significativamente o risco para progressão ou morte em 43% [*hazard ratio* (HR) mediano de 0,57 (ICr 95%: 0,46 a 0,71)]. O ribociclibe + IA também se demonstrou significativamente superior ao tratamento com a associação fulvestranto 250 + IA [HR: 0,70, (ICr 95%: 0,53 a 0,94)] e em relação à monoterapia com fulvestranto 500 mg [HR: 0,71, (ICr 95%: 0,52-0,98)] (Tabela 9).

Tabela 9. Comparação par a par, análise core (coluna *versus* linha). Adaptado de Ayyagari, 2018.

Variável	IA	Ful 250 + IA	Ful 500	Ribo + IA
IA	1	0,81 (0,67 a 0,98)	0,80 (0,63 a 1,00)	0,57 (0,46 a 0,71)
Ful 250 + IA	1,23 (1,02 a 1,49)	1	0,98 (0,73 a 1,32)	0,70 (0,53 a 0,94)
Ful 500	1,25 (1,00 a 1,58)	1,02 (0,76 a 1,37)	1	0,71 (0,52 a 0,98)
Ribo + IA	1,76 (1,42 a 2,18)	1,43 (1,07 a 1,90)	1,40 (1,02 a 1,91)	1

Resultados são dados como mediana e ICr 95% do HR (coluna *versus* linha).

IA: inibidor de aromatase; Ful 250: fulvestranto 250 mg; Ful 500: fulvestranto 500 mg; Ribo: ribociclibe; ICr 95%: intervalo de credibilidade 95%; HR: *hazard ratio*.

A análise do subgrupo de pacientes com recidiva tardia da doença também demonstrou a superioridade da associação ribociclibe + IA em relação ao IA em monoterapia, evidenciando uma redução de risco de progressão de 44% [HR 0,56 (ICr 95%: 0,43 a 0,72)] Nessa análise, ribociclibe + IA apresentou a maior probabilidade (60%) de ser o tratamento mais eficaz para esse subgrupo

A comparação realizada no subgrupo de pacientes com CM *de novo* novamente demonstrou a superioridade da associação ribociclibe + IA em relação ao IA em monoterapia, evidenciando uma redução de risco de progressão de 55% [HR 0,45 (ICr 95%: 0,27 a 0,76)]. Já na comparação de ribociclibe + IA *versus* fulvestranto 500 mg não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos [HR 0,60 (ICr 95%: 0,34 a 1,07)]. Ribociclibe + IA novamente apresentou a maior probabilidade (71%) de ser o tratamento mais eficaz para esse subgrupo:

Variável	IA	Ribo + IA	Ful 500	Probabilidade de ribo + IA ser o tratamento mais eficaz
IA	1	0,45 (0,27,0,76)	0,75 (0,58,0,97)	71%
Ribo + IA	2,21(1,32,3,68)	1	1,66 (0,94,2,93)	
Ful 500	1,33(1,03,1,71)	0,60(0,34,1,07)	1	

Resultados são dados como mediana e ICr 95% do HR (coluna *versus* linha).

IA: inibidor de aromatase; Ful 250: fulvestranto 250 mg; Ful 500: fulvestranto 500 mg; Ribo: ribociclibe; ICr 95%: intervalo de credibilidade 95%; HR: *hazard ratio*.

Não foram observadas evidências de heterogeneidade estatística nas meta-análises, exceto na análise de pacientes *de novo* ($I^2=0,78$; valor de p ajustado =0,035). Com relação à qualidade dos estudos incluídos, os autores consideraram o risco de viés como baixo a moderado.

A presente revisão sistemática apresentou baixo risco de viés de acordo com a ferramenta AMSTAR-2⁹⁰, sem comprometimento de nenhum dos domínios considerados.

Os autores concluíram que o tratamento com ribociclibe + IA como terapia de primeira linha apresentou maior SLP quando comparado ao IA em monoterapia em mulheres com mCM RH positivo, HER2 negativo no período pós-menopausa. O uso de ribociclibe + IA também foi superior ao fulvestranto 500 mg e fulvestranto 250 mg + IA na análise *core*, além de ter sido o tratamento com maior probabilidade de ser o mais efetivo dentre as opções estudadas.

4.2.2 Ribociclibe + letrozol comparado à monoterapia com letrozol em primeira linha de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM localmente avançado/metastático HR+/HER2-:

Foram identificados seis estudos que avaliaram a eficácia e segurança do ribociclibe + letrozol comparado ao letrozol (+placebo) em mulheres pós-menopausa com CM RH+/HER2- localmente avançado/metastático de diagnóstico *de novo* ou que receberam tratamento (neo) adjuvante prévio (mas não terapia sistêmica), mas que a recidiva ocorreu em um período maior que 12 meses após o término da (neo)

adjuvância. Todas as publicações são derivadas no mesmo estudo pivotal MONALEESA-2 ⁷⁷.

Os objetivos de cada uma das publicações são resumidos abaixo e as descrições detalhadas de cada uma delas, bem como seus respectivos resultados, são apresentados sequencialmente:

Autores	Ano	Referência	Objetivos
<i>Hortobagyi et al.</i>	2016	⁷⁷	Apresentar os resultados principais da primeira análise interina do estudo MONALEESA-2 (mediana de seguimento de 15,3 meses)
<i>Hortobagyi et al.</i>	2018	⁷⁹	Apresentar os resultados finais do desfecho SLP do estudo MONALEESA-2 (mediana de seguimento de 26,4 meses)
<i>Janni et al.,</i>	2018	⁸⁰	Apresentar os desfechos relacionados às respostas dos tumores e QVRS na população do estudo MONALEESA-2
<i>Verma et al.</i>	2018	⁸¹	Apresentar os resultados das avaliações de qualidade de vida relacionada à saúde da população do estudo MONALEESA-2
<i>O'Shaughnessy et al.</i>	2018	⁸²	Apresentar os resultados do estudo MONALEESA-2 especificamente para a subpopulação com câncer de mama avançado/metastático HR+/HER-2- de diagnóstico <i>de novo</i>
<i>Sonke et al.</i>	2017	⁸³	Apresentar os resultados do estudo MONALEESA-2 especificamente para a subpopulação idosa (≥ 65 anos)

Estudo MONALEESA-2

Hortobagyi 2016

Hortobagyi e *co/s.*, 2016 ⁷⁷, realizaram um ECR multicêntrico, internacional, fase III, com esquema de cegamento em nível de pacientes, investigadores e avaliadores de desfecho, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do ribociclibe combinado ao letrozol comparado à monoterapia com letrozol + placebo como tratamento de primeira linha nas mulheres pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático com diagnóstico de CM metastático de novo ou que tiveram uma recidiva em > 12 meses após o término da (neo) adjuvância.

As pacientes deveriam apresentar doença mensurável (de acordo com o critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], versão 1.1), ou ao menos uma lesão óssea lítica, em conjunto com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Adicionalmente, foi requerido que as pacientes apresentassem funções orgânicas e medula óssea adequadas. Foram excluídas pacientes que tivessem recebido tratamento prévio com inibidores de CD4/6 ou qualquer quimioterapia sistêmica prévia ou TE para a doença avançada. Pacientes com doença cardíaca ativa ou história de disfunção cardíaca e função gastrointestinal prejudicada, que pudesse alterar de forma significativa a absorção da medicação, também foram excluídas.

As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receber ribociclibe (600 mg por dia, por via oral, durante três semanas, seguidas de uma semana sem tratamento, completando um ciclo de 28 dias de tratamento) + letrozol (2,5 mg por dia, durante todo o ciclo) ou placebo + letrozol. O tratamento foi continuado até ser observada progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito, ou descontinuação de ribociclibe ou letrozol por outros motivos. As interrupções e/ou reduções da dose de ribociclibe (600 a 400 a 200 mg/dia) foram permitidas para o controle dos eventos adversos (EAs); reduções da dose de letrozol não foram permitidas.

A randomização foi estratificada de acordo com a presença ou ausência de metástases pulmonares ou hepáticas e realizada por meio do sistema interativo de voz, garantindo, de forma satisfatória, o sigilo de alocação dos pacientes no grupo (processo descrito em detalhes no protocolo do estudo, disponível no sítio eletrônico do periódico responsável pela publicação do artigo, o *New England Journal of Medicine*).

Foram realizadas avaliações tumorais (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) na triagem, a cada oito semanas nos primeiros 18 meses, e, posteriormente, a cada doze semanas até a progressão da doença (incluindo pacientes que descontinuaram devido a outros motivos que não doença progressiva), e ao fim do tratamento. Um comitê de revisão independente, cego em relação à alocação dos pacientes, revisaram prospectivamente todos os dados de imagem, para avaliação dos desfechos.

O desfecho primário considerado no estudo foi a SLP (de acordo com RECIST versão 1.1). O desfecho secundário chave foi a SG. Outros desfechos secundários incluíram a taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de benefício clínico (resposta global e doença estável com duração ≥ 24 semanas), segurança e qualidade de vida.

No total, 668 pacientes foram randomizadas, das quais 334 receberam tratamento com ribociclibe e letrozol e 334 receberam placebo e letrozol. Dentre estas, 52,4% no grupo ribociclibe e 51,2% no grupo placebo receberam TE prévia adjuvante ou neoadjuvante em um intervalo > 12 meses. Todas as pacientes apresentaram doença RH positiva e uma paciente em cada grupo não apresentou doença HER2 negativa. A mediana de idade no grupo ribociclibe + letrozol foi de 62 anos (intervalo de 23-91) e de 63 anos (intervalo de 29-88) no grupo placebo + letrozol, e os grupos foram similares em relação às variáveis consideradas. A mediana de seguimento do estudo foi de 15,3 meses. A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 13,0 meses para o grupo ribociclibe *versus* 12,4 meses para o grupo placebo. No total, 139 e 180 pacientes descontinuaram o tratamento nos grupos ribociclibe e placebo, respectivamente. As principais razões para descontinuação foram progressão da doença (26,0% das pacientes do grupo ribociclibe *versus* 43,7% das pacientes do grupo placebo), decisão do paciente ou médico (6,6% *versus* 7,8%, respectivamente), e EAs (7,5% *versus* 2,1%, respectivamente).

A análise interina foi planejada após o óbito ou progressão da doença ocorrer em pelo menos 211 pacientes e ocorreu com 243 eventos. Com relação ao desfecho primário, a associação ribociclibe + letrozol demonstrou-se superior ao grupo placebo + letrozol, não alcançando a mediana da duração da SLP (intervalo de confiança [IC] 95%: 19,3 a valor não alcançado, o que significa que mais da metade das pacientes do braço do ribociclibe continuava viva e sem progressão) *versus* uma mediana de 14,7 meses (IC 95%: 13,0 a 16,5) no grupo placebo + letrozol. Pela análise regressão estratificada de Cox, o ribociclibe + letrozol reduziu significativamente o risco para progressão em 44% em relação ao grupo placebo (HR=0,56; IC 95%: 0,43 a 0,72; $p=3,29 \times 10^{-6}$ para superioridade) (Figura 9).

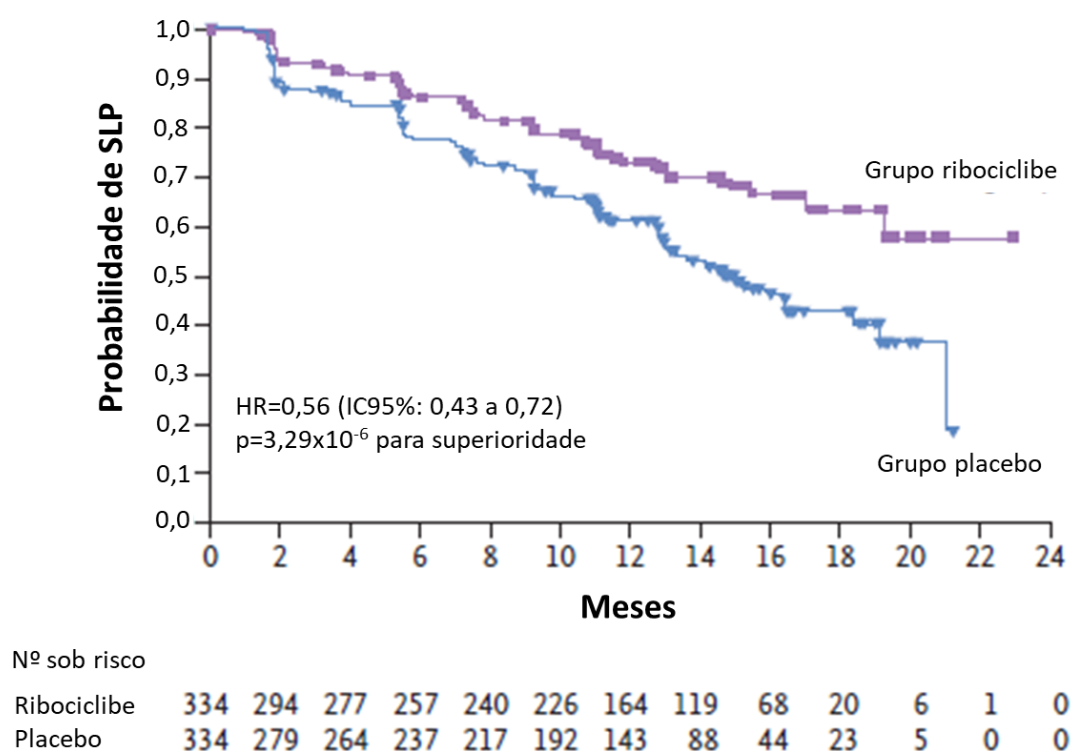


Figura 9. Análise de Kaplan-Meier para a SLP. Hortobagyi, 2016⁷⁷.

SLP: sobrevida livre de progressão; HR: *hazard ratio*.

A taxa de SLP após 12 meses foi de 72,8% (IC 95%: 67,3 a 77,6) para o grupo ribociclibe *versus* 60,9% (IC 95%: 55,1 a 66,2) para o grupo placebo + letrozol. Após 18 meses, a taxa de SLP foi de 63,0% (IC 95%: 54,6 a 70,3) para o grupo ribociclibe *versus* 42,2% (IC 95%: 34,8 a 49,5) para o grupo placebo + letrozol.

Na análise da SLP, realizada por meio de uma revisão central independente cega em relação à alocação do paciente, os resultados do desfecho primário de eficácia foram confirmados (HR=0,59; IC 95%: 0,41 a 0,85; p=0,002). O benefício na SLP no grupo ribociclibe foi observado em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo o subgrupo que recebeu TE (neo) adjuvante prévia (intervalo sem medicação > 12 meses) (Figura 10).

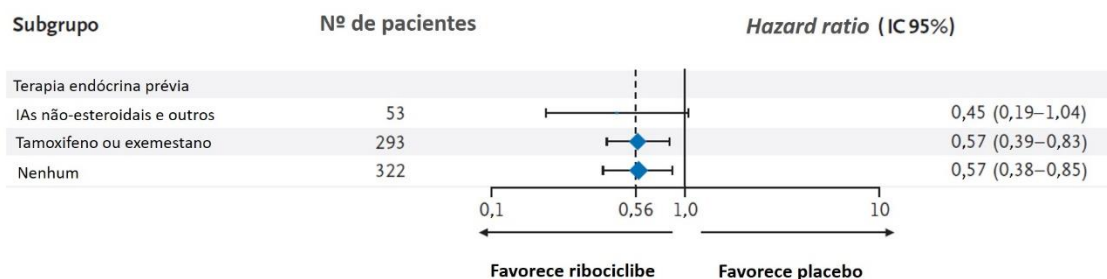


Figura 10. Análise de subgrupo da sobrevida livre de progressão. Adaptado de Hortobagyi, 2016⁷⁷.

IAs: inibidores de aromatase; IC 95%: intervalo de confiança 95%. Entre as pacientes que receberam terapia endócrina prévia, aqueles que foram tratados com IAs não-esteroidais ou outras terapias não listadas não receberam tamoxifeno. A terapia endócrina e a quimioterapia prévias incluíram tratamento neoadjuvante e adjuvante.

A taxa de resposta global foi de 40,7% para o grupo ribociclibe *versus* 27,5% para o grupo placebo + letrozol na análise da população por intenção de tratar (ITT) ($p < 0,001$). Já dentre as pacientes com doença mensurável, a taxa de resposta global foi de 52,7% para o grupo tratado com ribociclibe *versus* 37,1% para o grupo que recebeu placebo + letrozol ($p < 0,001$). As taxas de benefício clínico foram de 79,6% para o grupo ribociclibe *versus* 72,8% para o grupo placebo + letrozol na população ITT, e de 80,1% *versus* 71,8%, respectivamente, para as pacientes com doença mensurável ($p = 0,02$ para ambas comparações).

Os resultados de SG ainda não estavam maduros no momento da análise interina, com 43 óbitos no momento do corte, dos quais 23 ocorreram no grupo ribociclibe e 20 no grupo placebo + letrozol.

Com relação aos resultados de segurança, os EAs de qualquer grau que ocorreram em pelo menos 35% das pacientes em ambos os grupos foram neutropenia (74,3% no grupo ribociclibe *versus* 5,2% no grupo placebo), náusea (51,5% no grupo ribociclibe *versus* 28,5% no grupo placebo), infecções (50,3% no grupo ribociclibe *versus* 42,4% no grupo placebo), fadiga (36,5% no grupo ribociclibe *versus* 30,0% no grupo placebo), e diarreia (35,0% no grupo ribociclibe *versus* 22,1% no grupo placebo) (Tabela 10).

Os principais EAs de graus 3 ou 4 (ocorridos com frequências $\geq 5\%$ das pacientes em ambos os grupos) incluíram neutropenia (59,3% no grupo ribociclibe *versus* 0,9% no grupo placebo + letrozol), leucopenia (21,0% no grupo ribociclibe *versus* 0,6% no grupo placebo + letrozol), hipertensão (9,9% no grupo ribociclibe *versus* 10,9% no grupo placebo + letrozol), aumento dos níveis de alanina aminotransferase (9,3% no grupo ribociclibe *versus* 1,2% no grupo placebo + letrozol), linfopenia (6,9% no grupo

ribociclib *versus* 0,9% no grupo placebo + letrozol), e aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (5,7% no grupo ribociclib *versus* 1,2% no grupo placebo + letrozol). Foram observados cinco casos (1,5%) de neutropenia febril no grupo ribociclib e nenhum caso no grupo placebo (Tabela 10).

Tabela 10. Eventos adversos. Hortobagyi, 2016⁷⁷.

EA*	Grupo ribociclibe (n=334)			Grupo placebo (n=330)†		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Número de pacientes (%)						
Qualquer EA	329 (98,5)	221 (66,2)	50 (15,0)	320 (97,0)	105 (31,8)	3 (0,9)
Neutropenia^Δ	248 (74,3)	166 (49,7)	32 (9,6)	17 (5,2)	3 (0,9)	0
Náusea	172 (51,5)	8 (2,4)	0	94 (28,5)	2 (0,6)	0
Infecções	168 (50,3)	12 (3,6)	2 (0,6)	140 (42,4)	7 (2,1)	1 (0,3)
Fadiga	122 (36,5)	7 (2,1)	1 (0,3)	99 (30,0)	3 (0,9)	0
Diarreia	117 (35,0)	4 (1,2)	0	73 (22,1)	3 (0,9)	0
Alopecia	111 (33,2)	NA	NA	51 (15,5)	NA	NA
Leucopenia	110 (32,9)	66 (19,8)	4 (1,2)	13 (3,9)	2 (0,6)	0
Vômitos	98 (29,3)	12 (3,6)	0	51 (15,5)	3 (0,9)	0
Artralgia	91 (27,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	95 (28,8)	3 (0,9)	0
Constipação	83 (24,9)	4 (1,2)	0	63 (19,1)	0	0
Cefaleia	74 (22,2)	1 (0,3)	0	63 (19,1)	1 (0,3)	0
Hot flush	70 (21,0)	1 (0,3)	0	78 (23,6)	0	0
Dor nas costas	66 (19,8)	7 (2,1)	0	58 (17,6)	1 (0,3)	0
Tosse	65 (19,5)	0	NA	59 (17,9)	0	NA
Anemia[‡]	62 (18,6)	3 (0,9)	1 (0,3)	15 (4,5)	4 (1,2)	0
Redução de apetite	62 (18,6)	5 (1,5)	0	50 (15,2)	1 (0,3)	0
Rash cutâneo	57 (17,1)	2 (0,6)	0	26 (7,9)	0	0

Aumento de ALT	52 (15,6)	25 (7,5)	6 (1,8)	13 (3,9)	4 (1,2)	0
Aumento de AST	50 (15,0)	16 (4,8)	3 (0,9)	12 (3,6)	4 (1,2)	0

*Foram listados apenas os eventos reportados em $\geq 15\%$ das pacientes de qualquer grupo. Um evento de interesse (hipertensão) ficou abaixo do limiar proposto. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; EA: evento adverso. NA: não aplicável, visto que tosse de grau 4 e alopecia de graus 3 e 4 não estão incluídos no *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4,03.

†Quatro pacientes randomizados no grupo placebo não receberam placebo, nem letrozol.

^ANeutropenia inclui redução na contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

[‡]Essa categoria inclui anemia e redução dos níveis de hemoglobina.

EAs graves ocorreram em 71 pacientes (21,3%) do grupo ribociclibe *versus* 39 pacientes (11,8%) do grupo placebo. Destes, 25 (7,5%) casos no grupo ribociclibe e cinco (1,5%) casos do grupo placebo foram relacionados ao regime de tratamento. Foram observados três óbitos (0,9%) no grupo ribociclibe e um óbito (0,3%) no grupo placebo + letrozol durante o período de tratamento. Uma paciente de cada grupo faleceu devido ao câncer. Os outros dois óbitos do grupo ribociclibe ocorreram por morte súbita e por razão desconhecida.

O estudo apresentou baixo risco de viés, de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados ⁹¹. A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho e as perdas de seguimento foram mínimas. Apesar do potencial conflito de interesse, as análises do desfecho primário, realizadas por um grupo de pesquisadores independente e cego em relação à alocação dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

Os autores concluíram que o tratamento em primeira linha com ribociclibe e letrozol em mulheres com CM avançado RH positivo HER2 negativo foi capaz de prolongar significativamente a SLP e induzir maiores taxas de resposta global, em comparação com o tratamento com letrozol e placebo. O perfil de eventos adversos foi gerenciável, onde somente 7,5% descontinuaram permanentemente a medicação do estudo. A maioria dos eventos graus 3 e 4 foi representada por neutropenia e leucopenia. Pacientes considerados de alto risco para prolongamento do intervalo QTc foram

excluídos do estudo e a prolongação do intervalo $Q_t > 480$ msec ocorreu em 3,3% dos pacientes, mas esses eventos foram solucionados após interrupção ou redução proativa da dose, uma vez que este efeito secundário é dose-dependente.

É importante destacar que essa publicação reflete a primeira análise interina prevista em protocolo do estudo MONALLESA-2. Os resultados finais do desfecho SLP já estão disponíveis, reportados adiante nesse relatório.

Hortobagyi 2018

Hortobagyi e cols.⁷⁹, 2018, realizaram uma segunda análise interina e a análise final para o desfecho primário SLP, de mediana de seguimento de 26,4 meses, do estudo MONALEESA-2, a fim de atualizar os dados de segurança e eficácia do estudo, além de descrever algumas análises exploratórias sobre biomarcadores. O estudo manteve seu esquema de cegamento, a fim de manter a qualidade metodológica do estudo.

A metodologia do estudo foi descrita em detalhes na descrição do estudo anterior. As pacientes foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receber ribociclibe (600 mg por dia, por via oral, durante três semanas, seguidas de uma semana sem tratamento, completando um ciclo de 28 dias de tratamento) + letrozol (2,5 mg por dia, durante todo o ciclo) ou placebo + letrozol. O tratamento foi continuado até ser observada progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito, ou descontinuação de ribociclibe ou letrozol por outros motivos.

Entre as 668 pacientes que iniciaram no estudo, 219 (32,8%) permaneceram no mesmo até o período de coleta dos dados para a segunda análise. Deste total, 131 pacientes (39,2%) no grupo ribociclibe se mantiveram no estudo, enquanto que no grupo placebo + letrozol, 88 pacientes (26,3%) se mantiveram no estudo. As principais causas para descontinuação do tratamento foram progressão da doença (39,8% das pacientes do grupo ribociclibe *versus* 60,8% das pacientes do grupo placebo + letrozol) e EAs (8,1% *versus* 2,4%, respectivamente). A média da intensidade relativa da dose de ribociclibe/placebo foi de 476,8mg/dia para o braço de ribociclibe + letrozol e de 591,4 mg/dia para o braço placebo + letrozol.

A mediana de duração do seguimento do estudo foi de 26,4 meses. As análises de SLP demonstraram redução significativa de risco para progressão com o tratamento com ribociclibe em combinação com letrozol, em relação ao uso de placebo e letrozol (HR: 0,568; IC 95%: 0,457 a 0,704; $p=9,63 \times 10^{-8}$). A mediana da SLP foi prolongada em 9,3

meses com o uso do ribociclib, sendo de 16,0 meses (IC 95%: 13,4 a 18,2) no grupo dos pacientes que receberam placebo + letrozol e de 25,3 meses (IC 95%: 23,0 a 30,3) no grupo de pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (Figura 11). Novamente, em relação aos achados da primeira análise interina, os benefícios do tratamento com ribociclibe + letrozol, frente ao letrozol, foram consistentes também para os subgrupos de pacientes analisados.

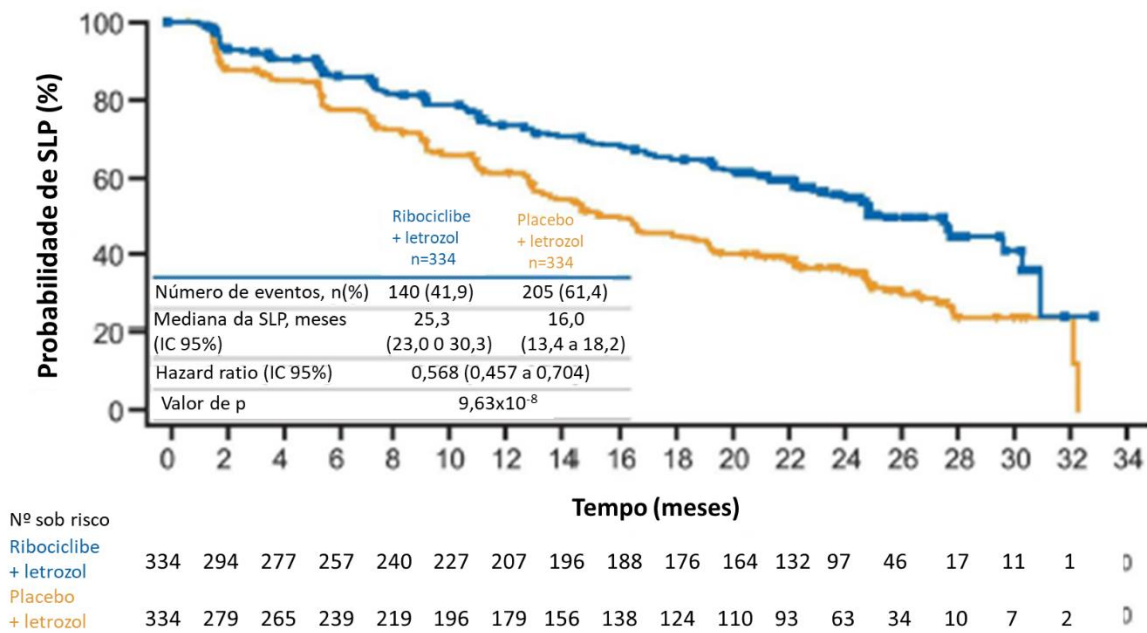


Figura 11. Gráfico de Kaplan-Meier para a SLP determinada pelo investigador local para o tratamento com ribociclibe associado a letrozol versus placebo associado a letrozol. Hortobagyi, 2018 ⁷⁹

SLP: sobrevida livre de progressão; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

Os dados de SG permaneceram imaturos no momento desta segunda análise interina, com 50 óbitos observados no grupo ribociclibe *versus* 66 óbitos no grupo placebo. De qualquer forma, no momento dessa segunda análise interina (quatro análises foram previamente planejadas, e o erro tipo 1 controlado para múltiplas análises pelo método de Lan-DeMets O'Brien-Fleming), o tratamento com ribociclibe + letrozol apresentou uma tendência à redução de risco para mortalidade quando comparado ao grupo tratado com letrozol + placebo [HR 0,746; (IC 95%: 0.517–1.078)].

A taxa de resposta global foi de 42,5% para as pacientes do grupo ribociclibe *versus* 28,7% para as pacientes do grupo placebo + letrozol na população ITT (p=9,18x10⁻⁵). Considerando as pacientes com doença mensurável no *baseline*, a taxa de resposta global foi de 54,5% para as pacientes do grupo ribociclibe *versus* 38,8% para as

pacientes do grupo placebo + letrozol ($p=2,54 \times 10^{-4}$). Na primeira avaliação do tamanho do tumor, observou-se uma redução do tamanho em 180 (76%) de 238 pacientes do grupo ribociclibe *versus* 152 (67%) de 227 pacientes do grupo placebo + letrozol. Os resultados foram sustentados no corte para a segunda análise interina.

Amostras de DNA de tumor circulante basal (tc) foram sequenciadas com sucesso em 494 de 668 pacientes randomizados. Nenhuma alteração genética foi detectada em 67 destes pacientes. Os dados de tcDNA de linha de base foram correlacionados com dados de SLP em 427 pacientes (ponto de corte de 2 de janeiro de 2017). Variações curtas do PIK3CA (mutações e inserções curtas) foram detectadas em 142 (33%) pacientes, variações curtas do TP53 em 53 (12%) pacientes e alterações nos genes envolvidos na sinalização do receptor de tirosina quinase (RTK) (amplificações e variantes curtas) em 51 de 427 (12%) pacientes. O tratamento com ribociclibe prolongou a SLP independentemente do *status* de mutação do PIK3CA ou TP53; os pacientes com PIK3CA e TP53 de tipo selvagem apresentaram uma SLP numericamente mais longa em comparação aos portadores de PIK3CA ou TP53 alterados, independentemente do tratamento. O ribociclibe associado ao letrozol também foi associado a um maior benefício de SLP *versus* placebo mais letrozol em pacientes com genes RTK de tipo selvagem *versus* alterados. No primeiro corte de dados de 29 de janeiro de 2016, o benefício do tratamento com ribociclibe foi mantido, independentemente da expressão total das proteínas Rb, Ki67 ou p16, ou dos níveis de mRNA de CDKN2A, CCND1 ou ESR1.

Com relação aos resultados de segurança obtidos na atualização, observou-se um perfil similar ao descrito durante a primeira análise interina. A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 20,2 meses (variação: 0 a 34) no grupo ribociclibe + letrozol *versus* 14,1 meses (variação: 0 a 32) no grupo placebo + letrozol. Os EAs mais comuns, de todos os graus, e de graus 3 e 4, estão descritos na Tabela 11. Os principais EAs de graus 3 e 4 observados no grupo ribociclibe *versus* placebo (reportados em $\geq 15\%$ das pacientes de qualquer grupo) foram neutropenia e leucopenia.

Tabela 11. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Hortobagyi, 2018⁷⁹

EA, n (%)	Grupo ribociclibe (n=334)			Grupo placebo (n=330)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4

Número de pacientes (%)						
Neutropenia^a	257 (76,9)	175 (52,4)	32 (9,6)	19 (5,8)	4 (1,2)	0
Náusea	178 (53,3)	8 (2,4)	0	101 (30,6)	2 (0,6)	0
Fadiga	138 (41,3)	9 (2,7)	1 (0,3)	107 (32,4)	3 (0,9)	0
Diarreia	128 (38,3)	8 (2,4)	0	81 (24,5)	3 (0,9)	0
Alopecia	115 (34,4)	0	0	53 (16,1)	0	0
Vômitos	112 (33,5)	12 (3,6)	0	55 (16,7)	3 (0,9)	0
Artralgia	111 (33,2)	2 (0,6)	1 (0,3)	108 (32,7)	4 (1,2)	0
Leucopenia^b	110 (32,9)	67 (20,1)	4 (1,2)	15 (4,5)	3 (0,9)	0
Constipação	93 (27,8)	4 (1,2)	0	71 (21,5)	0	0
Cefaleia	90 (26,9)	1 (0,3)	0	69 (20,9)	2 (0,6)	0
Hot flush	82 (24,6)	1 (0,3)	0	84 (25,5)	0	0
Dor nas costas	81 (24,3)	10 (3,0)	0	67 (20,3)	1 (0,3)	0
Tosse	77 (23,1)	0	0	70 (21,2)	0	0
Rash cutâneo^c	74 (22,2)	5 (1,5)	0	29 (8,8)	0	0
Anemia^d	71 (21,3)	6 (1,8)	2 (0,6)	19 (5,8)	4 (1,2)	0
Redução de apetite	69 (20,7)	5 (1,5)	0	52 (15,8)	1 (0,3)	0
Anormalidades da função hepática^e	67 (20,1)	28 (8,4)	6 (1,8)	21 (6,4)	8 (2,4)	0

EA: evento adverso.

^aNeutropenia inclui neutropenia, redução na contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

^bLeucopenia inclui decréscimo da contagem de leucócitos e leucopenia.

^cRash cutâneo inclui rash cutâneo e rash cutâneo maculopapular.

^dAnemia inclui anemia, decréscimo de hemoglobina e anemia macrocítica.

^eAnormalidades da função hepática incluem aumento dos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina sanguínea.

Prolongamento no intervalo QT > 60 ms em relação ao valor basal ocorreu em 10 pacientes (3,0%) no braço do ribociclibe mais letrozol e um paciente (0,3%) no braço placebo mais letrozol. Um total de 12 pacientes (3,6%) recebendo ribociclibe + letrozol apresentou pelo menos um QT pós-basal > 480 msec versus dois pacientes (0,6%) o

braço placebo + letrozol; no braço ribociclibe + letrozol, 11 desses pacientes haviam sido relatados no momento da primeira análise ⁷⁷. Dois (0,6%) dos 12 pacientes no braço do ribociclibe + letrozol experimentaram um QT pós-basal > 500 msec; um desses pacientes recebeu uma medicação proibida concomitante com risco conhecido de prolongar o QT, conforme descrito anteriormente ⁷⁷. As alterações do ECG foram principalmente assintomáticas; os eventos foram gerenciados de forma eficaz usando modificações da dose de ribociclibe.

Os EAs graves de quaisquer graus e causas foram observados em 85 pacientes (25,4%) do grupo ribociclibe *versus* 51 pacientes (15,5%) do grupo placebo. Dentre estes, os mais comuns ($\geq 1,5\%$) foram pneumonia (1,8% das pacientes do grupo ribociclibe *versus* 0,9% das pacientes do grupo placebo), dor abdominal (1,5% *versus* 0%, respectivamente), dispneia (1,5% *versus* 0,6%, respectivamente) e vômitos (1,5% *versus* 0,6%, respectivamente).

Do total de pacientes tratados, 192 pacientes (57,5%) do grupo ribociclibe + letrozol apresentaram ao menos uma redução da dose empregada *versus* 26 pacientes (7,9%) do grupo placebo + letrozol. A grande maioria das pacientes necessitou de apenas uma redução da dose: 115 pacientes (34,4%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 20 pacientes (6,1%) do grupo placebo + letrozol. Ao menos uma redução da dose devido a EA ocorreu em 182 pacientes (54,5%) do grupo ribociclibe + letrozol *versus* 14 pacientes (4,2%) do grupo placebo + letrozol. O EA mais comum de qualquer grau ($\geq 10\%$) que levou a reduções de dose no grupo ribociclibe foi a neutropenia (24,9%).

Foram relatados 10 óbitos durante o tratamento (período ≤ 30 dias após a última dose), dos quais 7 (2,1%) foram relatados no grupo ribociclibe + letrozol e 3 (0,9%) foram relatadas no grupo placebo + letrozol. No grupo ribociclibe, dos 3 novos casos de óbito observados durante a atualização, apenas 1 foi associado ao tratamento. Já no grupo placebo, os óbitos ocorreram devido ao CM (2 pacientes) e hematoma subdural (1 paciente).

Os autores concluíram que os resultados obtidos nesta atualização foram consistentes com os previamente reportados, confirmando que a adição de ribociclibe ao letrozol aumenta significativamente a eficácia do tratamento em mulheres na pós-menopausa com CM avançado RH positivo HER2 negativo. Após 11 meses adicionais de seguimento da primeira análise do estudo, um aumento mediano de 9,3 meses na SLP foi observado com o uso de ribociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol. Não foram observadas novas ou inesperadas toxicidades em relação à primeira análise do estudo, corroborando com o manejo do perfil de tolerabilidade do regime de combinação.

Poucos pacientes necessitaram de mais do que uma única redução da dose de ribociclibe, com a maioria dos pacientes não necessitando de, ou apenas uma redução da dose de ribociclibe. A descontinuação permanente do estudo devido aos EAs permaneceu pouco frequente no braço ribociclibe + letrozol e uma proporção maior de pacientes que recebeu ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol permaneceu em tratamento. Os EAs hematológicos, especialmente neutropenia, continuaram a representar os EAs de grau 3/4 mais comuns no braço ribociclibe + letrozol, consistente com os achados referentes a outros inibidores de CDK4 / 6. Não foram observados novos casos de neutropenia febril nesta análise atualizada e não há evidência de toxicidade cumulativa da medula óssea com tratamento a longo prazo.

Subanálises do estudo MONALEESA-2

Janni 2018

Janni e cols.⁸⁰, 2018, conduziram um estudo com o objetivo avaliar a duração da resposta, diminuição do tamanho do tumor, SLP por intervalo livre de tratamento (TFI) e QVRS¹ em pacientes do estudo MONALEESA-2⁷⁷.

A análise dos desfechos PRO por QVRS consistiu em um dos desfechos secundários. Os desfechos exploratórios analisados foram tempo até a resposta (resposta completa ou parcial) e duração da resposta (tempo da documentação da resposta tumoral até a progressão da doença). Análise *post hoc* de SLP por subgrupo de acordo com TFI também foi realizada. TFI foi definido como o tempo da última terapia hormonal até a randomização e foi calculado apenas para pacientes com terapia hormonal prévia.

Para as análises de redução do tamanho tumoral, os pacientes foram divididos em 4 grupos iguais, de acordo com a melhor porcentagem de alteração no tamanho da lesão alvo na população total, independentemente do braço de tratamento: Grupo 1 (maior diminuição no tamanho do tumor): melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo de pelo menos - 60%; Grupo 2: melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo entre - 35 e - 60%; Grupo 3: melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo

¹ Serão descritos por Verma et al.⁸¹. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:535-45.

entre - 14 e - 35%; Grupo 4 (menor diminuição do tamanho do tumor): melhor alteração percentual no tamanho da lesão alvo menor que - 14% ou crescimento tumoral. Os pacientes foram excluídos da análise do quartil se a melhor alteração percentual não estivesse disponível ou se a melhor resposta geral fosse desconhecida. O TFI foi analisado nos seguintes momentos, em ambos os grupos de tratamento: ≤ 24 , > 24 , ≤ 36 , > 36 , ≤ 48 , > 48 meses.

Um total de 668 pacientes foi incluído (334 em cada grupo de tratamento) entre janeiro de 2014 e março de 2015. Desse total, 501 pacientes (256 no braço de ribociclibe + letrozol e 245 no braço placebo + letrozol) tiveram doença mensurável no início do estudo. Os pacientes foram agrupados de acordo com as categorias de reduções de tamanho de tumor e por grupo de tratamento. Nesse rearranjo dos pacientes, as características dos pacientes ficaram bem balanceadas entre os braços de tratamento, com exceção de uma proporção maior de pacientes com metástases viscerais no braço placebo + letrozol *versus* o braço de ribociclibe + letrozol no Grupo 1 (83,8% vs. 63,5%).

Em relação à resposta tumoral, ribociclibe + letrozol foi associado a uma tendência de menor tempo até a resposta, favorecendo o ribociclibe + letrozol quando comparado com placebo + letrozol. Em seis meses, 37,2% das pacientes no grupo ribociclibe alcançaram resposta precoce *versus* 23,2% das pacientes no grupo placebo (Figura 12). Na avaliação de oito semanas, redução no tamanho tumoral foi observada em uma maior proporção de pacientes do grupo ribociclibe (76% *versus* 67%). Adicionalmente, as pacientes do grupo ribociclibe com doença mensurável no *baseline* apresentaram redução no tamanho do tumor mais rapidamente e de forma sustentada quando comparado ao grupo placebo.

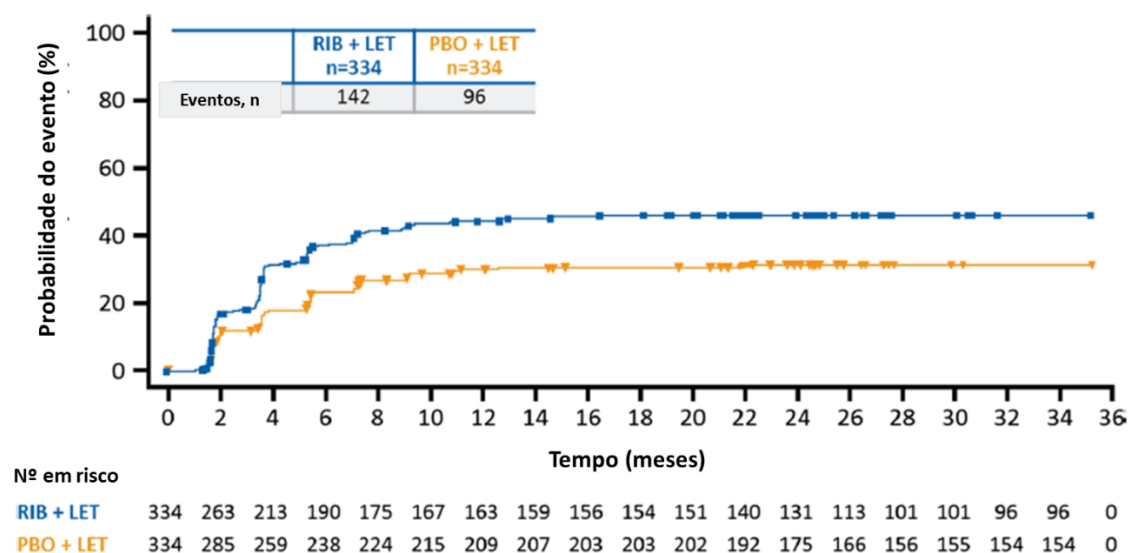


Figura 12. Plotagem de Kaplan-Meier do tempo até a resposta para pacientes que receberam ribociclibe + letrozol versus placebo + letrozol. Janni, 2018⁸⁰.

RIB: ribociclibe; LET: letrozol.

Maior proporção de pacientes no grupo ribociclibe + letrozol alcançou maiores reduções no tamanho do tumor em relação ao grupo placebo + letrozol (respectivamente, 32% e 17% no grupo I, de reduções de pelo menos 60%). A proporção de pacientes com as menores reduções de tamanho ou que teve crescimento tumoral (Grupo 4) foi menor no grupo ribociclibe + letrozol (respectivamente, 38,7% e 61,3%). Esses achados demonstram que os pacientes que receberam ribociclibe + letrozol foram mais propensos a apresentar maior retração do tumor, e os pacientes que receberam placebo + letrozol tiveram maior probabilidade de apresentar menor retração tumoral ou mesmo crescimento tumoral.

O grupo ribociclibe + letrozol foi associado a uma tendência de maior duração da resposta. Em pacientes com doença mensurável e resposta global, a duração mediana da resposta foi de 26,7 meses (IC de 95%, 24,0 - não atingida) para o braço de ribociclibe + letrozol *versus* 18,6 meses (IC 95%, 14,8 a 23,1) para o braço placebo + letrozol (Figura 13). Adicionalmente, as pacientes apresentaram 60% e 35% de probabilidade de permanecerem livres de progressão em 24 meses, respectivamente.

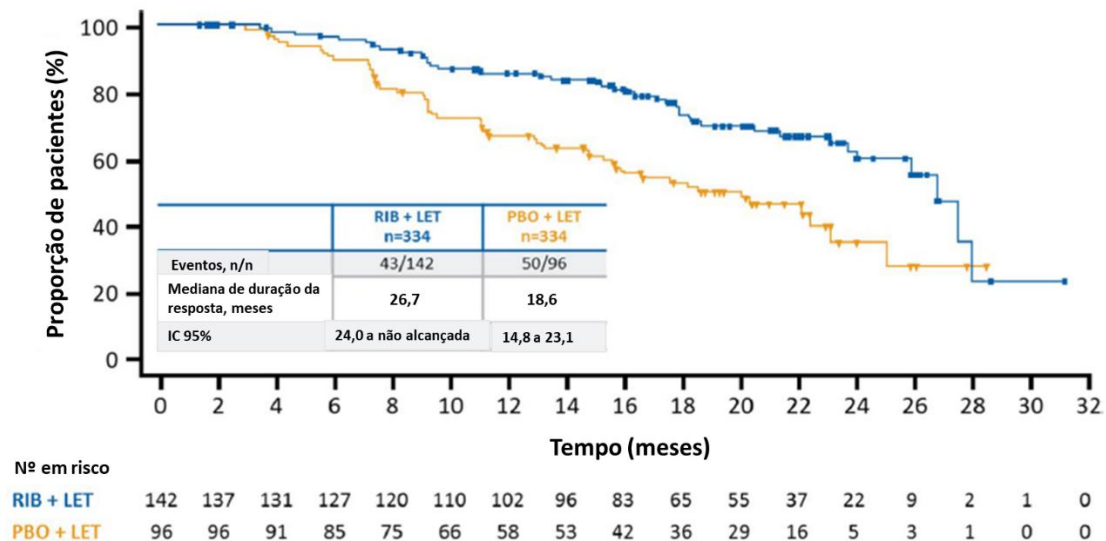


Figura 13. Plotagem de Kaplan-Meier da duração da resposta por local de avaliação, segundo o tratamento, em pacientes que apresentaram resposta completa ou parcial. Janni, 2018⁸⁰.

RIB: ribociclibe; LET: letrozol; IC: intervalo de confiança.

Em relação ao desfecho dor mensurado em 8 semanas, a redução média foi maior no braço do ribociclibe + letrozol em relação ao braço do placebo + letrozol (26% vs. 15%, respectivamente). A mediana da diferença percentual entre o valor final e o valor de base para o domínio dor do questionário EORTC QLQ-C30 no grupo ribociclibe mais letrozol foi de - 40% *versus* - 29% naqueles que receberam placebo mais letrozol. Uma redução média clinicamente significativa na dor (> 5 pontos) foi observada em pacientes que receberam ribociclibe + letrozol (- 6,3 pontos), mas não foi observada no grupo placebo + letrozol (- 2,7 pontos). Para os pacientes com reduções clinicamente significantes, a alteração média no escore de dor em relação aos valores iniciais foi de -7,0 pontos no braço do ribociclibe mais letrozol e - 1,3 no braço placebo mais letrozol.

Na análise *post hoc*, o benefício na SLP com o ribociclibe foi mantido independentemente do TFI em pacientes que receberam TE prévia (neo) adjuvante. Os riscos para SLP foram consistentes em todos os subgrupos de TFI (> 24 vs. ≤ 24 meses;> 36 vs. ≤ 36 meses;> 48 vs. ≤ 48 meses). As razões de risco (HR) para SLP nesses subgrupos não diferiram em magnitude entre si e foram consistentes com as relatadas para a população geral.

Os autores discutem que o tratamento com ribociclibe + letrozol foi associado com respostas tumorais precoces (a partir de 8 semanas) e mais duradouras em comparação com placebo + letrozol. Comentam que dados emergentes sugerem que a redução do

tamanho do tumor pode predizer a sobrevida em longo prazo em pacientes com CM. Destacam, ainda, que até onde era de conhecimento deles, o ribociclibe em combinação com o letrozol foi o único inibidor de CDK4/6 que mostrou reduções de tamanho do tumor em 8 semanas em pacientes com CM HR +, HER2- que não receberam tratamento prévio para doença avançada. E concluem, suportando o uso dessa associação como opção de primeira linha de tratamento de mulheres em pós-menopausa com CM avançado RH positivo e HER2 negativo.

Verma 2018

Verma e cols.⁸¹, 2018, conduziram um estudo com o objetivo de avaliar os desfechos reportados por pacientes (PROs) no estudo MONALEESA-2⁷⁷.

Os PROs de QVRS, capacidades, sintomas da doença e EAs relacionados ao tratamento foram mensurados por meio dos questionários da *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Items* (EORTC QLQ-C30; versão 3.0) e o *Breast cancer-specific questionnaires of European Organisation for Research and Treatment of Cancer core quality-of-life* (EORTC QLQ-BR23 versão 1.0), específico para CM. As pacientes completaram ambos questionários no início da visita da triagem, a cada oito semanas nos primeiros 18 meses, e posteriormente a cada doze semanas até a progressão da doença, óbito, perda de seguimento ou retirada do consentimento, e descontinuação do tratamento. As respostas aos questionários foram convertidas em uma pontuação variando de 0 a 100.

Os dados dos desfechos referem-se às análises realizadas após data de corte de segunda análise do estudo MONALEESA-2⁷⁹. Os escores de qualidade de vida e de *status* global de saúde EORTC QLC-C30 foram mantidos de forma consistente em relação ao *baseline*, sendo similares em ambos os grupos de tratamento durante o período do estudo. Foram observadas melhoras clinicamente significativas (>5 pontos em relação ao *baseline*) em alguns momentos da avaliação (Figura 14). As diferenças entre os grupos na QVRS global foram menores do que a diferença minimamente importante². O tempo até deterioração definitiva (TTD) $\geq 10\%$ na QVRS global também foi similar entre os grupos de tratamento (HR: 0,944; IC 95%: 0,720 a 1,237). Uma análise definida *post hoc* considerou o TTD nos pacientes com ou sem progressão de doença, de forma agrupada (independente do tratamento) ou por grupo de tratamento. Na comparação agrupada, observou-se um retardo no período de deterioração nos

² Definida como variação de 5 a 10 pontos no escore EORTC QLQ-C30 em relação ao *baseline*.

pacientes que não sofreram uma progressão em relação aos que progrediram (progressão ou morte) [HR: 0,50 (IC 95%: 0,38–0,66)]. Quando a deterioração foi avaliada por grupo de tratamento, ambos demonstraram também um retardo no período de deterioração nos pacientes que não sofreram uma progressão em relação aos que progrediram (progressão ou morte) [grupo ribociclibe + letrozol: HR 0,59; (IC 95%: 0,39–0,87); $p = 0,008$; e grupo placebo + letrozol: HR 0,41; (IC 95%: 0,26–0,63); $p = 0,000031$].

De modo geral, a média da QVRS global piorou em ambos grupos ao final do tratamento, apesar das melhoras observadas no início do estudo, também detalhadas pelo estudo anteriormente descrito.

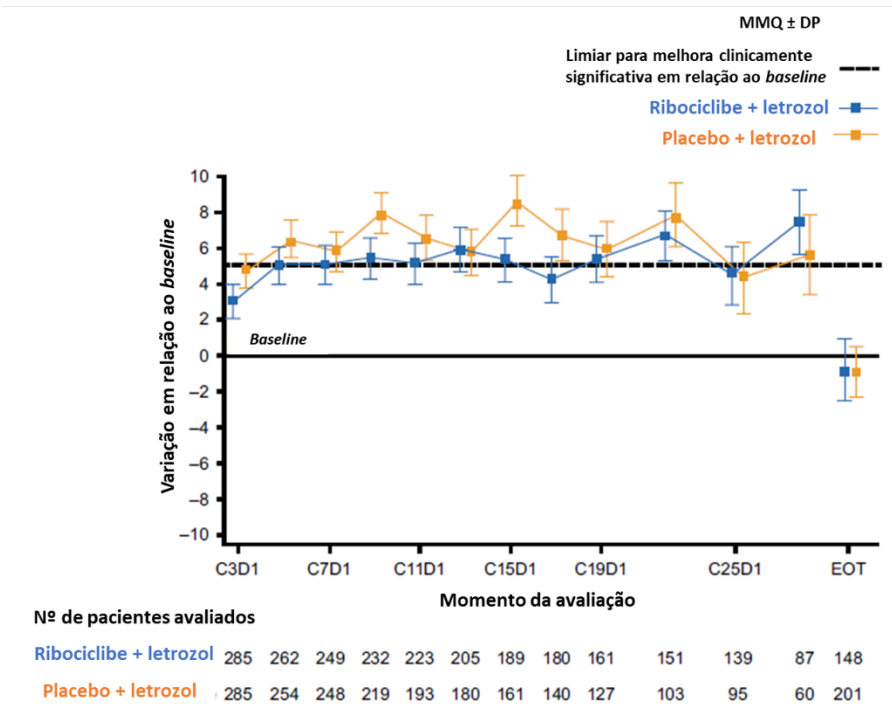


Figura 14. Variação global, em relação ao baseline, nos escores de qualidade de vida/status de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 reportados pelas pacientes, de acordo com o tratamento. Verma, 2018⁸¹.

C: ciclo; MMD: média dos mínimos quadrados; DP: desvio padrão da média; EOT: fim do tratamento. As variações em relação ao *baseline* nos escores de qualidade de vida/status de saúde global do questionário EORTC QLQ-C30 foram determinados usando modelo linear de efeitos mistos. Variações positivas em relação ao *baseline* representam melhora na QVRS. Uma melhora > 5 pontos no escore de QVRS, em relação ao *baseline*, foi definida como clinicamente significativa.

Em relação aos sintomas mensurados pelo escore EORTC QLQ-C30, os valores médios observados no *baseline* indicavam baixa gravidade sintomática. Durante o tratamento, a QVRS foi mantida em pacientes que apresentaram fadiga, náusea e vômito e diarreia, não sendo observadas diferenças clinicamente relevantes na variação, em relação ao *baseline*, dos *status* global de saúde EORTC QLQ-C30/ deterioração do escore de qualidade de vida em pacientes que apresentaram esses sintomas. Resultados similares foram observados nos domínios do questionário EORTC QLQ-C30 (capacidade física, emocional, cognitiva e social) e EORTC QLQ-BR23 (perspectivas futuras, efeitos colaterais e distúrbio pela perda de cabelo) (Tabela 12).

Tabela 12. Escores de perspectiva futura, eventos adversos e distúrbios pela perda de cabelo do questionário EORTC QLQ-BR23 – escore médio por tratamento e visita. Verma, 2018⁸¹.

Média do escore EORTC QLQ-BR23	Perspectivas futuras		Efeitos colaterais		Distúrbios pela perda de cabelo	
	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)	Ribociclibe + letrozol (n=334)	Placebo + letrozol (n=334)
Baseline	41,2	42,2	14,6	15,2	15,4	19,2
Dia 1 do ciclo 3	49,2	51,7	21,3	17,7	27,7	30,2
Dia 1 do ciclo 5	54,0	55,4	20,8	17,8	34,1	29,6
Dia 1 do ciclo 7	53,6	57,1	20,7	17,5	37,5	33,3
Dia 1 do ciclo 9	56,2	59,7	21,2	17,2	39,5	35,6
Dia 1 do ciclo 11	54,2	58,6	21,4	17,8	42,0	33,3
Dia 1 do ciclo 13	58,4	59,7	21,6	18,2	36,0	34,5
Dia 1 do ciclo 15	58,4	64,0	21,7	16,2	39,2	30,2
Dia 1 do ciclo 17	58,3	64,0	20,8	17,6	36,8	35,4

Dia 1 do ciclo 19	58,3	63,5	21,1	16,9	34,4	27,8
Dia 1 do ciclo 22	63,5	62,7	20,7	17,1	34,5	30,6
Dia 1 do ciclo 25	57,8	64,2	21,3	17,0	30,7	26,7
Fim do tratamento	44,1	46,7	24,1	19,7	37,9	30,6

EORTC QLQ-BR23: questionário do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer breast* específico para câncer de mama. Foram incluídos apenas momentos de avaliação com dados de pelo menos 35 pacientes disponíveis, em cada grupo de tratamento. Para as perspectivas futuras, escore igual a zero configura “pior” e 100, “melhor”. Para os efeitos colaterais e distúrbio pela perda de cabelo, o escore igual a zero configura “melhor” e 100, “pior”. Uma melhora de 5 a 10 pontos em relação ao *baseline* no escore EORTC foi definido como clinicamente significativo.

Reduções clinicamente significantes no escores de dor do questionário EORTC QLQ-C30 foram observadas logo na semana 8 no grupo ribociclibe, sendo mantida até o ciclo 15. Já no grupo placebo, reduções clinicamente significantes neste escore foram observadas nos ciclos 7 e 15.

Adicionalmente, resultados de uma análise exploratória da área sob a curva (AUC) indicaram redução significativa na média da AUC para dor em todas as pacientes (diferença média: -1.952; IC 95%: -3.826 a -79; $p=0,0412$) que receberam ribociclibe + letrozol *versus* placebo + letrozol. Tais resultados confirmam uma melhora no escore de dor do questionário EORTC QLQ-C30, além de indicar redução na gravidade da dor.

Os autores discutem que estudos avaliando QVRS são escassos em CM avançado, e que a associação entre QVRS e SLP em ensaios clínicos de oncologia não está bem caracterizada, sendo que o benefício terapêutico pode ser definido como uma melhor eficácia na ausência de um declínio na QVRS, conforme foi observado com o uso de ribociclibe + letrozol. Ainda assim, essa qualidade de vida declinou em ambos os braços ao final do período de tratamento, sugerindo que a QVRS piorou em consonância com a progressão da doença. Discutem ainda que o atraso significativamente maior no TTD na QVRS foi observado em pacientes sem *versus* com progressão de doença, sugerindo que um atraso na progressão pode ajudar a retardar a deterioração da QVRS. Comentam em relação às reduções clinicamente significantes precoces na dor com o uso de ribociclibe, no sentido na importância desse desfecho para o paciente e como mais uma vantagem com o tratamento. Os autores concluem, portanto, afirmando que

a QVRS foi mantida de forma consistente em relação ao *baseline*, em mulheres em pós-menopausa com CM avançado RH+ e HER2- que receberam tratamento com ribociclibe + letrozol, sendo similar ao observado no grupo que recebeu placebo + letrozol. Adicionalmente, ribociclibe + letrozol foi associado com melhoras precoces e clinicamente significativas na gravidade da dor em comparação com placebo + letrozol.

O'Shaughnessy 2018

O'Shaughnessy e cols.⁸², 2018, realizaram uma análise de subgrupo, pré-especificada em protocolo, do estudo MONALEESA-2⁷⁷, a fim de avaliar os resultados de segurança e eficácia especificamente no subgrupo de pacientes com CM avançado *de novo*. A definição de CM avançado *de novo* representa os pacientes que apresentam doença metastática ao diagnóstico de CM e que, consequentemente, exclui pacientes que receberam terapia prévia (neo) adjuvantes ou que recidivaram.

Entre as 668 pacientes incluídas no estudo, 227 (34%) apresentaram CM *de novo* avançado no momento do diagnóstico. A distribuição dos pacientes foi uniforme entre os dois braços do estudo: 114 (34%) pacientes no grupo ribociclibe *versus* 113 (34%) pacientes no grupo placebo e as características de base bem balanceadas, exceto para o desempenho ECOG, onde maior proporção de pacientes no grupo ribociclibe + letrozol apresentou pontuação 0 (66%) comparado ao grupo placebo + letrozol (54%).

Até o período de corte dos dados, um menor número de pacientes no grupo ribociclibe tinha descontinuado o tratamento do estudo (30% *versus* 43% das pacientes do grupo placebo). A principal causa para a descontinuação foi a progressão da doença em ambos os grupos. As pacientes do grupo ribociclibe apresentaram uma mediana de duração da exposição ao tratamento maior em comparação com as pacientes do grupo placebo (14,1 e 12,8 meses, respectivamente).

Com relação aos resultados de eficácia, observou-se que a combinação de ribociclibe com letrozol, frente ao placebo + letrozol, prolongou a SLP em pacientes com a doença *de novo* (HR=0,45; IC 95%: 0,27 a 0,75). A mediana da SLP no grupo ribociclibe não foi alcançada (o que significa que mais da metade dos pacientes no braço do ribociclibe continuava viva e sem progressão) *versus* 16,4 meses no grupo placebo (Figura 15).

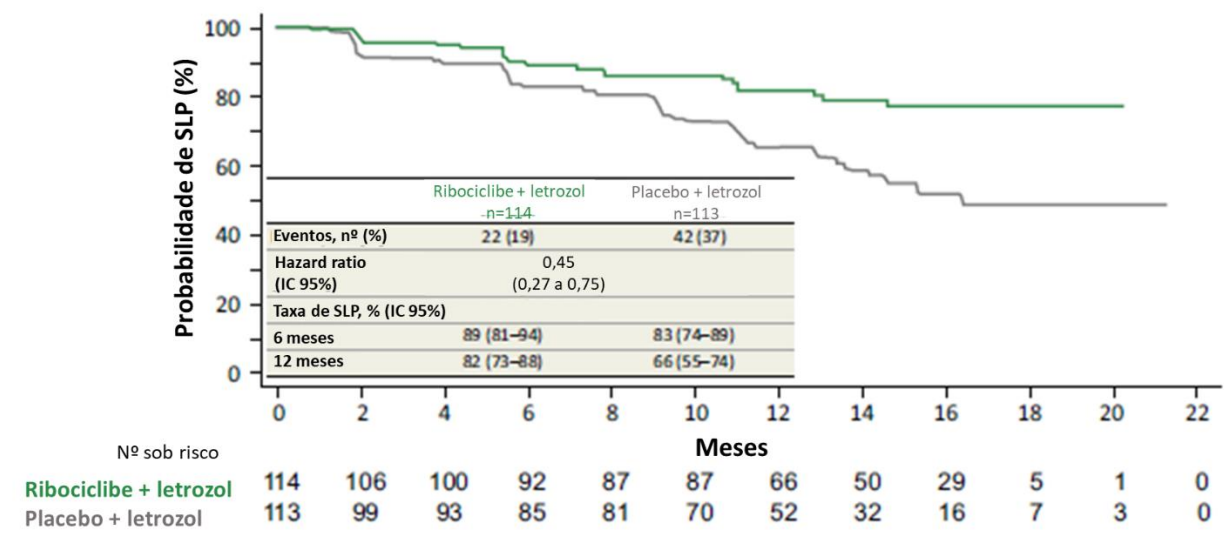


Figura 15. Análise de Kaplan-Meier para SLP de pacientes com câncer de mama avançado *de novo*. O'Shaughnessy, 2018⁸².

SLP: sobrevida livre de progressão; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

As taxas de SLP após 12 meses foram de 82% para o grupo ribociclibe *versus* 66% para o grupo placebo. A taxa de resposta global na população ITT foi de 47% no grupo ribociclibe *versus* 34% no grupo placebo, já as taxas de benefício clínico foram de 83% e 77%, respectivamente.

Para as pacientes com doença mensurável no *baseline*, as taxas de resposta global foram de 56% para o grupo ribociclibe e de 45% para o grupo placebo, enquanto que as taxas de benefício clínico foram de 82% *versus* 77%, respectivamente. Os dados de SG ainda não estavam maduros durante a análise interina.

Com relação à segurança do tratamento, observou-se que os resultados para este desfecho foram similares aos observados na população total do estudo MONALEESA-2⁹². No subgrupo de pacientes com a doença *de novo*, a incidência dos EAs de quaisquer graus foi de 97% para ambos os braços do estudo. Neutropenia, náusea e fadiga foram os EAs mais comuns no grupo ribociclibe (Tabela 13).

Tabela 13. Eventos adversos (qualquer grau; ≥ 15 em ambos os braços), independentemente da relação com o medicamento em estudo. O'Shaughnessy,

2018⁸².

n (%)	Pacientes com câncer de mama <i>de novo</i> avançado RH positivo, HER2 negativo (n=226)			
	Ribociclibe + letrozol (n=114)		Placebo + letrozol (n=112 ^a)	
Grau	Qualquer grau	Graus 3/4	Qualquer grau	Graus 3/4
Qualquer EA	111 (97)	88 (77)	109 (97)	35 (31)
Neutropenia ^b	80 (70)	63 (55)	5 (4)	1 (1)
Náusea	55 (48)	1 (1)	29 (26)	0
Fadiga	48 (42)	1 (1)	30 (27)	1 (1)
Alopecia	45 (39)	-	17 (15)	-
Leucopenia ^c	36 (32)	24 (21)	0	0
Diarreia	32 (28)	2 (2)	24 (21)	0
Vômito	29 (25)	2 (2)	17 (15)	0
Anemia ^d	28 (25)	2 (2)	4 (4)	3 (3)
<i>Rash</i> ^e	27 (24)	2 (2)	11 (10)	0
Artralgia	25 (22)	0	37 (33)	0
Dor nas costas	25 (22)	1 (1)	22 (20)	0
Cefaleia	25 (22)	1 (1)	24 (21)	0
Constipação	24 (21)	1 (1)	18 (16)	0
<i>Hot flush</i>	24 (21)	0	27 (24)	0
Redução de apetite	22 (19)	2 (2)	21 (19)	1 (1)
Hipertensão	20 (18)	15 (13)	16 (14)	13 (12)
Pirexia	20 (18)	1 (1)	6 (5)	0
Aumento de aspartato aminotransferase	19 (17)	7 (6)	4 (4)	0
Tosse	17 (15)	0	19 (17)	0

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

^aUm paciente no grupo placebo foi randomizado, porém não recebeu o tratamento em estudo.

^bInclui neutropenia, e redução da contagem de neutrófilos e granulocitopenia.

^cInclui leucopenia e redução da contagem de leucócitos.

^dInclui anemia, redução de hemoglobina e anemia macrocítica.

^eInclui *rash* e *rash* maculopapular.

Foi observada maior incidência de EAs de graus 3 e 4 no grupo ribociclibe (77%) *versus* grupo placebo (31%). Os EAs de graus 3 e 4 mais comuns ($\geq 15\%$) no grupo ribociclibe foram neutropenia (55%) e leucopenia (21%). As taxas de neutropenia febril foram baixas, ocorrendo em duas (2%) pacientes tratadas com ribociclibe e em nenhuma paciente do grupo placebo.

A incidência dos EAs foi a principal causa para interrupção das doses, assim como para suas reduções. Pelo menos uma interrupção da dose devido a um EA ocorreu em 75 (66%) pacientes do grupo ribociclibe *versus* 17 (15%) pacientes do grupo placebo, enquanto pelo menos uma redução de dose ocorreu em 55 (48%) *versus* seis (5%) pacientes, respectivamente. A neutropenia foi o principal EA que levou a redução ou interrupção da dose no grupo ribociclibe (49% pacientes).

Os autores concluíram que a combinação de ribociclibe com letrozol foi superior ao uso de letrozol em monoterapia, prolongando significativamente a SLP, além de aumentar as taxas de resposta global e as taxas de benefício clínico e ser bem tolerada na população de pacientes em pós-menopausa com CM avançado *de novo*, RH positivo e HER2 negativo.

Sonke 2018

Sonke e cols.⁸³, 2018, realizaram uma subanálise, pré-especificada em protocolo do estudo MONALEESA-2⁷⁷, com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança de ribociclibe + letrozol em primeira linha de tratamento para pacientes idosas com CM avançado RH positivo e HER2 negativo. Pacientes idosas foram definidas como aquelas com ≥ 65 anos de idade (n=295, sendo 150 no grupo ribociclibe e n=145 no grupo placebo). Todas as características de base dos pacientes nesse subgrupo estavam adequadamente balanceadas entre os tratamentos.

De acordo com os resultados, o tratamento com ribociclibe + letrozol melhorou, de forma significativa, a SLP *versus* placebo + letrozol, independentemente da idade da paciente, conforme resultados da publicação original do estudo. Já na análise de subgrupo com as pacientes idosas ≥ 65 anos, a redução do risco foi de 39% (HR: 0,608; IC 95%: 0,394 a 0,937) e em pacientes com < 65 anos, a redução foi de 48% (HR: 0,523; IC 95%: 0,378 a 0,723) (Figura 16). Em ambos os subgrupos (≥ 65 anos e < 65 anos), a mediana da SLP não foi alcançada no braço do ribociclibe + letrozol. No grupo com placebo + letrozol, o incremento mediano da SLP nos pacientes ≥ 65 anos foi de 5 meses em relação aos pacientes com idade < 65 anos (18,4 *versus* 13 meses).

Em pacientes ≥ 65 anos de idade, as taxas de resposta global foram de 37% (IC 95%: 30 a 45) *versus* 31% (IC 95%: 24 a 39) para pacientes dos grupos ribociclibe e placebo, respectivamente, enquanto as taxas de benefício clínico foram de 74% (IC 95%: 67 a 81) *versus* 75% (IC 95%: 67 a 82). Em pacientes com <65 anos de idade, as taxas de resposta global e taxas de benefícios clínicos foram maiores no grupo ribociclibe quando comparadas ao grupo placebo: 44% (IC 95%: 36 a 51) *versus* 25% (IC 95%: 19 a 31) e 84% (IC 95%: 79 a 90) *versus* 71% (IC 95%: 65 a 78). Os dados de SG ainda não estavam maduros no momento da análise.

O perfil de segurança encontra-se descrito na Tabela 14. Náuseas, vômitos, alopecia e diarreia foram mais frequentes ($>10\%$) no grupo ribociclibe em comparação com o grupo placebo em ambos os subgrupos, sendo a maioria dos eventos de grau 1/2. Adicionalmente, as taxas de descontinuação foram semelhantes em ambos os grupos. Os eventos adversos foram gerenciados de forma eficaz por interrupções ou reduções de dose. Em pacientes com idade ≥ 65 anos, 106 (71%) tiveram interrupções no tratamento com ribociclibe e 79 (53%) tiveram reduções da dose de ribociclibe devido aos eventos adversos. Da mesma forma, em pacientes com idade < 65 anos, 121 (66%) e 90 (49%) sofreram interrupções e reduções de dose de ribociclibe devido aos eventos adversos, respectivamente. A neutropenia foi o evento adverso mais comum, levando a interrupções na dose e reduções em ambos os grupos etários. Apesar das modificações da dose, a intensidade da dose de ribociclibe foi mantida em 86 e 90% em pacientes com idade ≥ 65 e < 65 anos, respectivamente.

Os autores concluíram que a adição de ribociclibe ao letrozol é uma opção terapêutica válida para primeira linha de tratamento de pacientes idosas com CM avançado RH positivo e HER2 negativo.

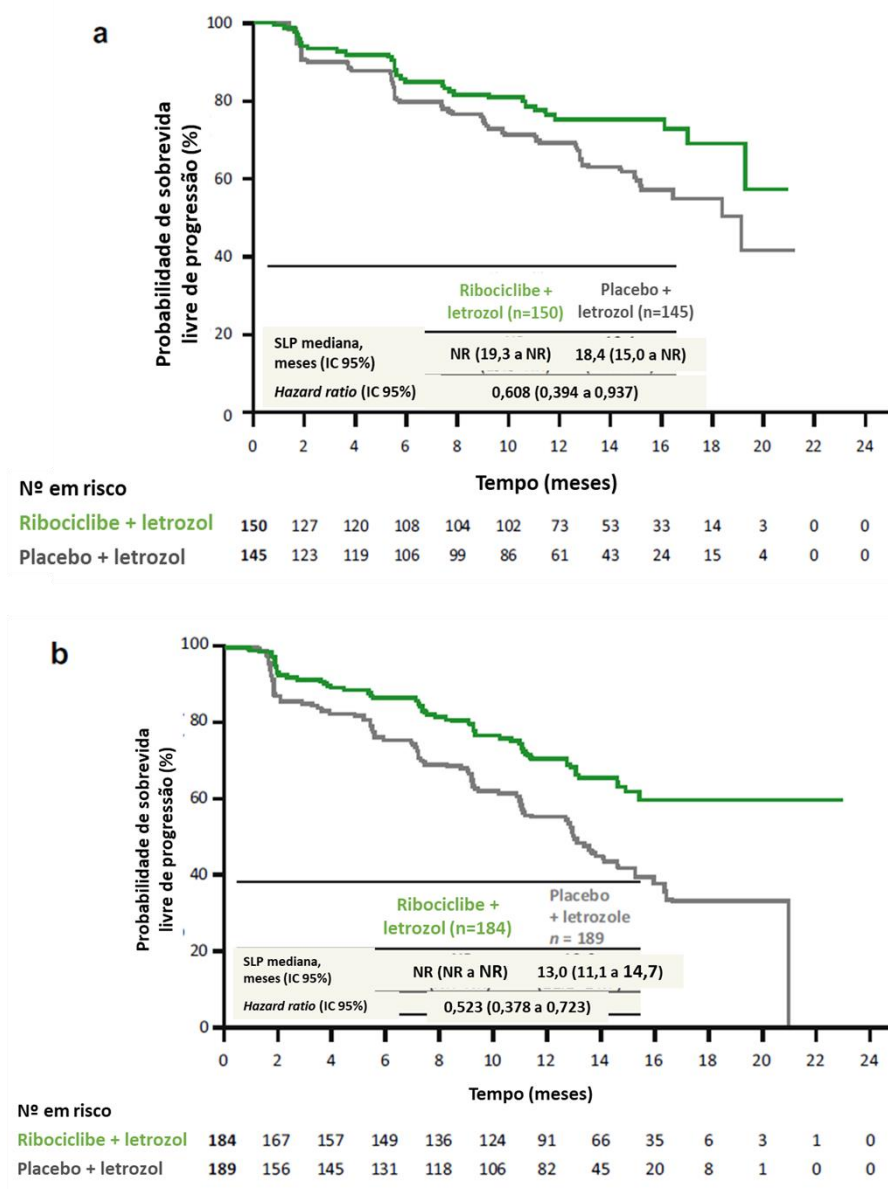


Figura 16. Análise de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão com ribociclibe + letrozol em pacientes ≥ 65 anos de idade (a) e < 65 anos de idade (b), avaliada localmente. Sonke, 2017⁸³.

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; SLP: sobrevida livre de progressão.

Tabela 14. Eventos adversos ($\geq 15\%$ das pacientes em cada braço), independentemente da relação com os medicamentos do estudo, em pacientes com ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Sonke, 2017⁸³.

Evento adverso, n (%)	Idade ≥ 65 anos (n=294)				Idade < 65 anos (n=370)			
	Ribociclib + letrozol (n=150)		Placebo + letrozol (n=144 ^a)		Ribociclib + letrozol (n=184)		Placebo + letrozol (n=186 ^a)	
	Grau	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus	Grau 3-4	Todos os graus
Total		148 (99)	130 (87)	139 (97)	56 (39)	181 (98)	141 (77)	181 (97)
Neutropenia^b		111 (74)	90 (60)	7 (5)	0	137 (75)	108 (59)	10 (5)
Náusea		80 (53)	4 (3)	42 (29)	1 (1)	92 (50)	4 (2)	52 (28)
Diarreia		61 (41)	3 (2)	37 (26)	1 (1)	56 (30)	1 (1)	36 (19)
Fadiga		55 (37)	3 (2)	35 (24)	2 (1)	67 (36)	5 (3)	64 (34)
Vômito		53 (35)	6 (4)	27 (19)	1 (1)	45 (25)	6 (3)	24 (13)
Alopecia		49 (33)	0	25 (17)	0	62 (34)	0	26 (14)
Leucopenia^c		46 (31)	31 (21)	5 (4)	1 (1)	64 (35)	39 (21)	8 (4)
Anemia^d		39 (26)	2 (1)	9 (6)	2 (1)	24 (13)	2 (1)	6 (3)
Constipação		38 (25)	2 (1)	23 (16)	0	45 (25)	2 (1)	40 (22)
Artralgia		37 (25)	1 (1)	40 (28)	2 (1)	54 (29)	2 (1)	55 (30)
Diminuição do apetite		34 (23)	4 (3)	25 (17)	0	28 (15)	1 (1)	25 (13)
Tosse		29 (19)	0	28 (19)	0	36 (20)	0	31 (17)

Edema periférico	29 (19)	0	17 (12)	0	22 (12)	0	17 (9)	0
Hipertensão	28 (19)	23 (15)	28 (19)	25 (17)	20 (11)	10 (5)	21 (11)	11 (6)
<i>Rash</i>^e	28 (19)	1 (1)	12 (8)	0	39 (21)	2 (1)	15 (8)	0
ITU^f	28 (19)	2 (1)	15 (10)	0	21 (11)	0	26 (14)	0
Cefaleia	27 (18)	1 (1)	21 (15)	0	47 (26)	0	42 (23)	1 (1)
Aumento de enzimas hepáticas^g	26 (17)	14 (9)	9 (6)	3 (2)	34 (19)	18 (10)	9 (5)	5 (3)
Aumento de ALT	24 (16)	14 (9)	6 (4)	0	28 (15)	17 (9)	7 (4)	4 (2)
Aumento de AST	22 (15)	6 (4)	7 (5)	3 (2)	28 (15)	13 (7)	5 (3)	1 (1)
Astenia	25 (17)	2 (1)	21 (15)	2 (1)	18 (10)	1 (1)	17 (9)	0
Dor nas costas	23 (15)	2 (1)	30 (21)	1 (1)	43 (23)	5 (3)	28 (15)	0
<i>Hot flush</i>	22 (15)	1 (1)	27 (19)	0	48 (26)	0	51 (27)	0

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase. ITU: infecção no trato urinário. ^aQuatro pacientes no braço placebo + letrozol não receberam o tratamento do estudo. ^bNeutropenia também incluiu “diminuição da contagem de neutrófilos” e “granulocitopenia”. ^cLeucopenia também incluiu “diminuição da contagem de leucócitos”. ^dAnemia também incluiu “anemia macrocítica” e “diminuição de hemoglobina”. ^e*Rash* incluiu “*rash* maculopapular”. ^fITU incluiu “cistite” e “ITU por *Escherichia*”. ^gAumento das enzimas hepáticas incluiu aumento nos níveis de ALT, AST e bilirrubina.

4.2.3 Ribociclib + fulvestranto comparado ao fulvestranto em primeira e segunda linhas de tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-:

A evidência identificada por meio dessa revisão que representa a comparação na indicação descrita no item acima é representada pelo estudo pivotal fase III MONALEESA-3⁸⁴, descrito conforme seção abaixo:

Estudo MONALEESA-3

Slamon 2018

Slamon *et al.*⁸⁴, 2018, conduziram um ECR, fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, para avaliar a eficácia e segurança da associação ribociclibe + fulvestranto comparado ao placebo + fulvestranto em pacientes com CM avançado HR+ / HER2 em primeira linha (pacientes *naïve* de tratamento), em recidiva precoce e em segunda linha de tratamento. Tratamento *naïve* foi definido como i) os pacientes que apresentaram CM avançado HR+/HER2- *de novo* ou ii) os que apresentaram recidivas após > 12 meses da conclusão da TE (neo) adjuvante, porém sem tratamento sistêmico para doença avançada ou metastática. Recidiva precoce foi definida como iii) pacientes que obtiveram recidiva em ou dentro de 12 meses da conclusão da TE adjuvante (neo), sem tratamento para doença metastática. Tratamento de segunda linha representou a inclusão de pacientes que iv) apresentaram recidiva após > 12 meses da conclusão da terapia (neo) adjuvante, com subsequente progressão após uma linha de TE para doença avançada ou metastática e v) pacientes com CM avançado ou metastático no diagnóstico que progrediu após uma linha de TE para doença avançada e que não receberam tratamento prévio (neo) adjuvante para doença precoce.

Os critérios de exclusão definidos no estudo foram as pacientes que receberam tratamento prévio com quimioterapia para doença avançada, fulvestranto ou um inibidor de CDK4 / 6; as que apresentavam CM inflamatório, doença visceral sintomática ou qualquer carga de doença que tornasse o paciente inelegível para TE, de acordo com o julgamento do investigador; ou as que apresentassem arritmias cardíacas clinicamente significativas e/ou doença cardíaca descontrolada, incluindo um intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, de acordo com a fórmula de Fridericia (QTcF), > 450 ms.

Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receberem ribociclibe mais fulvestranto ou placebo mais fulvestranto. A randomização foi estratificada pela presença ou ausência de metástases de pulmão ou fígado e uso de TE prévia *versus* pacientes *naive* de tratamento. A randomização e garantia de alocação sigilosa, por meio da utilização de sistema interativo de voz, foram metodologicamente adequados e descritos no protocolo do estudo, disponível na página de registro do estudo MONALEESA-3 (NCT02422615), no sítio eletrônico do *ClinicalTrials.gov*.

O tratamento foi continuado até ser observada progressão da doença, toxicidade inaceitável, óbito, ou descontinuação de ribociclibe ou fulvestranto por outros motivos. Modificações de dose de ribociclibe, incluindo interrupção e até redução de 2 doses, foram permitidas para gerenciamento dos eventos adversos. Entretanto, alterações de dose de fulvestranto não foram permitidas.

As pacientes deveriam apresentar doença mensurável (de acordo com o critério *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* [RECIST], versão 1.1), ou uma lesão óssea lítica predominante, em conjunto com escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Adicionalmente, foi requerido que as pacientes apresentassem funções dos órgãos e medula óssea adequadas.

Ribociclibe foi administrado em ciclos de 28 dias, 600 mg por dia, via oral, por 3 semanas, seguido de uma semana sem medicação. Fulvestranto foi administrado por via intramuscular, na dose de 500 mg no dia 1 de cada ciclo de 28 dias, com a administração de uma dose adicional no dia 15 do ciclo 1.

Foram realizadas avaliações tumorais (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) na triagem, a cada oito semanas nos primeiros 18 meses, e, posteriormente, a cada doze semanas até a progressão da doença, morte, retirada de consentimento ou perda de seguimento. Para os pacientes que descontinuaram por qualquer outra razão, as avaliações foram continuadas de acordo com o protocolo.

O desfecho primário considerado no estudo foi a SLP. Para suportar os resultados para o desfecho primário, uma avaliação central dos dados de um subgrupo aleatório de 40% pacientes foi realizada pelo CRI, de maneira cega em relação à alocação do paciente. Como desfechos secundários foram avaliados a SG, taxa de resposta global (parcial ou completa), taxa de

benefício clínico (resposta global e doença estável com duração ≥ 24 semanas), segurança e tolerabilidade. Entretanto, na ocasião das análises, o número de eventos calculado para alcançar o poder estatístico adequado para testar a hipótese de diferença entre os grupos para o desfecho SG ainda não tinha sido alcançado, de modo que a hipótese alternativa não foi testada. O estudo continua em andamento para esse desfecho.

Foram incluídos 726 pacientes, em 174 centros de recrutamento em 30 países, sendo 484 alocados para receberem ribociclibe + fulvestranto e 242 para receberem placebo + fulvestranto. Do total, 354 pacientes eram *naïves* de tratamento e 372 tinham recebido até uma linha de tratamento prévio para doença avançada.

Até a data de fechamento da análise (20,4 meses de período de recrutamento, data de 3 de novembro de 2017), 42,1% dos pacientes no grupo ribociclibe + fulvestranto e 31,4% no grupo placebo + fulvestranto ainda estavam recebendo o tratamento. As causas mais comuns para descontinuação do tratamento foram progressão de doença (39,9% no grupo ribociclibe + fulvestranto e 58,7% no grupo placebo + fulvestranto) e eventos adversos (8,5% no grupo ribociclibe + fulvestranto e 4,1% no grupo placebo + fulvestranto).

A mediana de exposição ao tratamento foi de 15,8 meses para o grupo ribociclibe + fulvestranto (intervalo de 0,9 a 27,4 meses) e de 12 meses para o grupo placebo + fulvestranto (intervalo de 0,9 a 25,9 meses). A mediana de intensidade de dose foi de 92,1% para o ribociclibe e 100% para o placebo.

Pela análise ITT, que considerou toda a população randomizada no estudo, a SLP foi significativamente maior no grupo ribociclibe + fulvestranto quando comparado ao placebo + fulvestranto, representando uma mediana de SLP de 20,5 meses (IC 95%: 18,5-23,5) *versus* 12,8 meses (IC 95%: 10,9-16,3), respectivamente. Esses achados correspondem a uma redução de risco para progressão de 40,7% com o tratamento com ribociclibe + fulvestranto comparado ao placebo + fulvestranto [HR: 0,593 (IC 95%: 0,480-0,732); $p < 0,001$].

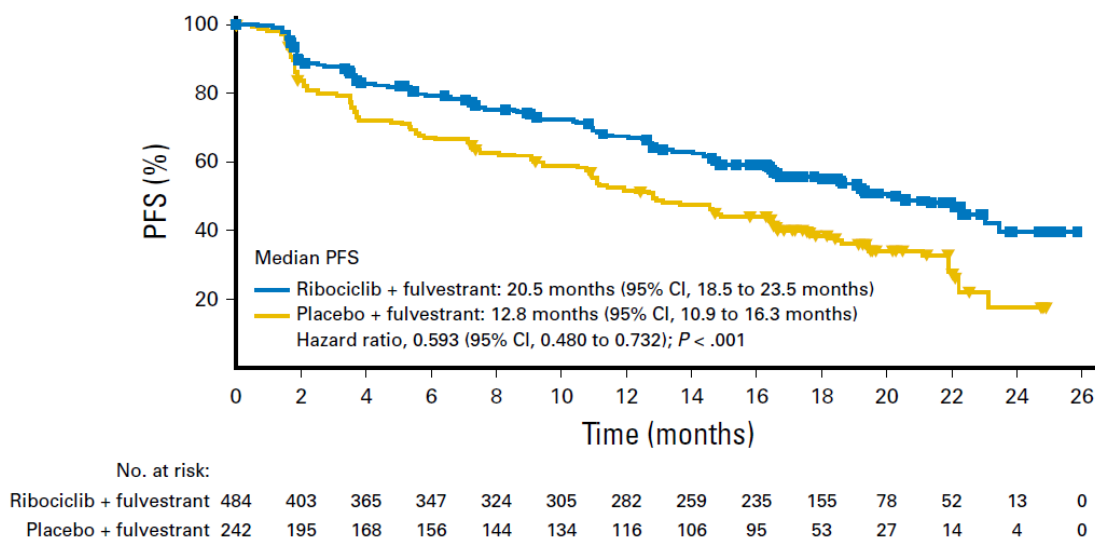


Figura 17. Análise de Kaplan-Meier para SLP ⁸⁴.

A análise dos dados pelo CRI corroborou com os achados do estudo: com a amostra aleatória de 40% dos pacientes, o HR para progressão resultante foi de 0,492 (IC 95%: 0,345-0,703). As análises exploratórias demonstraram consistência do efeito entre subgrupos considerados.

Quando os resultados foram estratificados de acordo com as populações definidas no estudo, os achados foram consistente com a análise principal do estudo, evidenciando um risco para progressão de 0,577 (IC 95%, 0,415 a 0,802) em pacientes *naïve* de tratamento (primeira linha de tratamento) e de 0,565 (IC 95%, 0,428 a 0,744) em pacientes que receberam até uma linha de TE para doença avançada (recidiva precoce e segunda linha).

Um total de 70 óbitos (14,5%) foi observado no braço do ribociclibe + fulvestranto e o respectivo no braço placebo + fulvestranto foi de 50 eventos (20,7%). Entretanto, conforme foi mencionada, a hipótese de diferença entre os grupos não fora testada, por não alcançar o número de eventos previsto.

A taxa de resposta global foi de 32,4% (IC 95%: 28,3% a 36,6%) *versus* 21,5% (IC 95%: 16,3% a 26,7%) para o ribociclibe + fulvestranto *versus* placebo + fulvestranto, respectivamente, considerando todos os pacientes ($p < 0,001$). Quando considerados apenas os pacientes com doença mensurável de base, as taxas de resposta foram de 40,9% (IC 95%: 35,9% a 45,8%) *versus* 28,7% (IC 95%: 22,1% a 35,3%) ($p = 0,003$).

A população de segurança incluiu 724 pacientes. Os EAs mais comuns de qualquer grau relatados em $\geq 30\%$ dos pacientes em ambos os braços foram neutropenia, náusea e fadiga. Os EAs de grau 3 mais comuns que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes foram neutropenia e leucopenia. O único evento de grau 4 relatado em $\geq 5\%$ dos pacientes foi neutropenia. Neutropenia febril ocorreu em 1,0% dos pacientes no braço do ribociclibe mais fulvestranto *versus* 0% dos pacientes no braço placebo mais fulvestranto.

Os EA do prolongamento do intervalo QT por ECG (qualquer grau) ocorreram em 6,2% dos pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto e 0,8% dos pacientes que receberam placebo mais fulvestranto. Com base nas avaliações de ECG, eventos de QTcF > 480 ms pós linha de base ocorreram em 5,6% dos pacientes no braço do ribociclibe mais fulvestranto e 2,5% dos pacientes no braço placebo mais fulvestranto; destes, 1,7% e 0,4%, respectivamente, experimentaram um intervalo QTcF pós-linha de base > 500 ms. Um aumento de > 60 ms no intervalo QTcF ocorreu em 6,5% e 0,4% dos pacientes no grupo ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente. Três pacientes (0,6%) no grupo ribociclibe mais fulvestranto e nenhum paciente no grupo placebo mais fulvestranto não continuaram o tratamento do estudo por causa do intervalo QTcF prolongado. Não houve casos de torsades *de pointes*.

No grupo ribociclibe mais fulvestranto, o aumento de ALT grau 3 ocorreu em 32 (6,6%) e, em nove pacientes (1,9%), esse evento foi grau 4. Aumento de AST grau 3 e 4 no mesmo grupo ocorreu, respectivamente, em 23 (4,8%) e seis pacientes (1,2%). No grupo placebo mais fulvestranto, elevações de ALT e AST de grau 3 ocorreram, respectivamente, em um (0,4%) e dois pacientes (0,8%); e não houve eventos de aumento de ALT ou AST grau 4 nesse grupo. Dois pacientes que receberam ribociclibe mais fulvestranto foram casos confirmados da *Hy's law*, mas as concentrações de suas enzimas hepáticas retornaram ao normal após a descontinuação do ribociclibe.

Eventos adversos graves ocorreram em 138 (28,6%) e 40 pacientes (16,6%) nos braços de ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente; destes, 54 (11,2%) e seis (2,5%) foram atribuídos à medicação do estudo. Os eventos adversos graves mais comuns, de todos os graus e causa reportados em $\geq 1\%$ dos pacientes (ribociclibe mais fulvestranto *versus* placebo mais fulvestranto) foram pneumonia (1,9% vs. 0%) e dispneia (1,2% vs. 2,1%).

A Tabela 15 resume os eventos adversos observados no estudo.

Tabela 15. Eventos adversos mais comuns, independente da causa. Slamon e cols., 2018⁸⁴.

EA, n (%)	Grupo ribociclib + fulvestranto (n=483)			Grupo placebo + fulvestranto (n=241)		
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4
Número de pacientes (%)						
Neutropenia^a	336 (69,3)	225 (46,6)	33 (6,8)	5 (2,1)	0	0
Náusea	219 (45,3)	7 (1,4)	0	68 (28,2)	2 (0,8)	0
Fadiga	152 (31,5)	8 (1,7)	0	80 (33,2)	1 (0,4)	0
Diarreia	140 (29,0)	3 (0,6)	0	49 (20,3)	2 (0,8)	0
Alopecia	90 (18,6)	0	0	11 (4,6)	0	0
Vômitos	129 (26,7)	7 (1,4)	0	31 (12,9)	0	0
Artralgia	116 (24,0)	3 (0,6)	0	64 (26,6)	1 (0,4)	0
Leucopenia^b	137 (28,4)	65 (13,5)	3 (0,6)	4 (1,7)	0	0
Constipação	120 (24,8)	4 (0,8)	0	28 (11,6)	0	0
Cefaleia	104 (21,5)	4 (0,8)	0	49 (20,3)	1 (0,4)	0
Prurido	96 (19,9)	1 (0,2)	0	16 (6,6)	0	0
Hot flush	64 (13,3)	0	0	41 (17,0)	0	0
Tosse	105 (21,7)	0	0	37 (15,4)	0	0
Rash	89 (18,4)	2 (0,4)	0	14 (5,8)	0	0
Dor nas costas	85 (17,6)	8 (1,7)	0	42 (17,4)	2 (0,8)	0
Anemia^d	83 (17,2)	15 (3,1)	0	13 (5,4)	5 (2,1)	0
Redução de apetite	78 (16,1)	1 (0,2)	0	31 (12,9)	0	0
Dores nas extremidades	66 (13,7)	3 (0,6)	0	39 (16,2)	2 (0,8)	0

EA: evento adverso.

^aNeutropenia inclui neutropenia, redução na contagem de neutrófilos, neutropenia febril e sepsis neutropênica.

^bLeucopenia inclui decréscimo da contagem de leucócitos, leucopenia, linfopênia e decréscimo de contagem de células brancas

^cAnemia inclui anemia, decréscimo de hemoglobina e anemia macrocítica.

Reduções da dose de ribociclibe ou placebo ocorreram em 183 (37,9%) e 10 pacientes (4,1%) nos braços de ribociclibe mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, respectivamente; 148 (30,6%) e nove (3,7%) tiveram uma única redução de dose nos respectivos braços de tratamento.

Houve 13 mortes (2,7%) no braço ribociclibe mais fulvestranto e oito (3,3%) no braço placebo mais fulvestranto durante o tratamento ou dentro de 30 dias após a descontinuação do tratamento; a maioria resultou da progressão da doença (sete [1,4%] no braço do ribociclibe + fulvestranto vs sete [2,9%] no braço placebo mais fulvestranto). No braço do ribociclibe mais fulvestranto, houve uma morte resultante da síndrome do desconforto respiratório agudo em um paciente com metástase pulmonar na linha de base, que foi suspeito de estar relacionado ao tratamento do estudo. As demais cinco mortes não foram relacionadas ao tratamento e incluíram insuficiência cardíaca, pneumonia, embolia pulmonar, choque hemorrágico e arritmia ventricular (um paciente cada). A morte restante no grupo placebo mais fulvestranto foi por causa de embolia pulmonar.

O estudo apresenta baixo risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados⁹¹. A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho e as perdas de seguimento foram mínimas. Apesar do potencial conflito de interesse, as análises do desfecho primário, realizadas por um grupo independente de pesquisadores cego em relação à alocação dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

Os autores discutem os resultados do estudo MONALEESA-3, que demonstrou que o ribociclibe mais fulvestranto melhora significativamente a SLP em comparação com a monoterapia com fulvestranto em mulheres pós-menopáusicas com CM avançado HR-positivo / HER2-negativo, resultando em uma redução de 41% no risco de progressão. Os autores comentam que o ribociclibe é o único inibidor CDK4/6 que foi investigado em primeira linha de tratamento com fulvestranto (mCM *de novo* ou com recidiva após 12 meses do final da adjuvância) e que demonstrou ser superior também nesse subgrupo de pacientes, além de ter demonstrado ser superior em segunda linha, em pacientes após falha de tratamento de TE. Comentam também que o perfil de segurança foi similar ao perfil observado em outros estudos com ribociclibe, incluindo os eventos de prolongamento do intervalo QT; e que a maioria dos EAs observados

nos braços ribociclibe mais fulvestranto foi de gravidade leve ou moderada. Apesar da neutropenia ter sido o EA grau 3 e 4 mais comumente observado, os eventos foram não complicados e o perfil de segurança foi altamente gerenciável. Os autores concluem que o estudo MONALEESA-3 demonstra aumento significativo nos períodos de SLP com o uso de ribociclibe mais fulvestranto, com benefício de tratamento observado independentemente de TE prévia para doença avançada.

4.2.4 Ribociclibe + IA comparado ao IA em primeira linha de tratamento de mulheres na pré-menopausa com CM avançado/metastático HR+/HER2-:

Estudo MONALEESA-7:

Tripathy e cols., 2018:

Tripathy *et al.*, 2018⁸⁵, conduziram um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e placebo controlado (MONALEESA-7), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de ribociclibe combinado à TE (letrozol, anastrozol ou tamoxifeno) + supressão ovariana com goserrelina em mulheres na pré-menopausa com CM avançado, RH+/ HER-2-.

Foram consideradas elegíveis as mulheres entre 18 e 59 anos, na pré ou perimenopausa no momento de entrada no estudo, que apresentavam CM RH positivo e HER-2 negativo, com *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e doença mensurável ou pelo menos uma lesão óssea predominantemente lítica. Foram incluídas as pacientes com diagnóstico *de novo* de mCM, que recidivaram em períodos > 12 meses ou ≤ 12 após o término da (neo) adjuvância e um pequeno percentual de pacientes (14% em cada grupo de tratamento) que falharam ao tratamento prévio com quimioterapia.

Como critérios de exclusão foram considerados: CM inflamatório, metástases no sistema nervoso central (SNC), doença visceral sintomática ou doença cardíaca não controlada, clinicamente significativa ou repolarização cardíaca anormal.

Ribociclibe oral (600 mg/dia) foi administrado em um esquema de 3 semanas *on* – 1 semana *off*, sendo o placebo administrado no mesmo regime. O tratamento foi administrado até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou descontinuação por qualquer causa. Pacientes que descontinuaram ribociclibe/placebo ou goserrelina poderiam permanecer no estudo, porém a descontinuação da TE (tamoxifeno ou IANE) levou ao fim do tratamento.

O método de randomização foi por blocos e o sigilo da alocação adequadamente garantido por meio da randomização por sistema de tecnologia de resposta interativa, descrito adequadamente. A randomização foi estratificada pela presença de metástases hepáticas ou pulmonares (sim ou não), quimioterapia prévia para doença avançada (sim ou não) e pela combinação endócrina (tamoxifeno ou IANE).

O desfecho primário de eficácia foi a SLP avaliada pelo investigador. A avaliação da SLP por um comitê independente cego foi utilizada para evidência de suporte do desfecho primário. A SG foi considerada como desfecho secundário chave. Outros desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que alcançaram resposta objetiva, benefício clínico, tempo para resposta e duração da resposta, tempo para deterioração de 10% do estado de saúde global/escore de qualidade de vida do EORTC QLQ-C30 versão 3.0 e segurança.

De acordo com os resultados, entre dezembro de 2014 e agosto de 2016, 672 participantes foram randomizados, sendo 335 para o grupo ribociclibe e 337 para o grupo placebo. No momento do corte dos dados, 52% dos pacientes do grupo ribociclibe e 36% do grupo placebo ainda estavam recebendo o medicamento de estudo. A mediana de seguimento desde a randomização até o corte dos dados foi de 19,2 meses (IQR: 16,2 a 23,2), e 318 eventos de progressão da doença ou morte foram observados (131 no grupo ribociclibe e 187 no grupo placebo).

O estudo alcançou o desfecho primário, sendo a mediana da SLP avaliada pelo investigador de 23,8 meses (IC 95%: 19,2 a não alcançado) no grupo ribociclibe *versus* 13 meses (11 a 16,4) no grupo placebo (HR: 0,55; IC 95%: 0,44 a 0,69; $p < 0,0001$) (Figura 18).

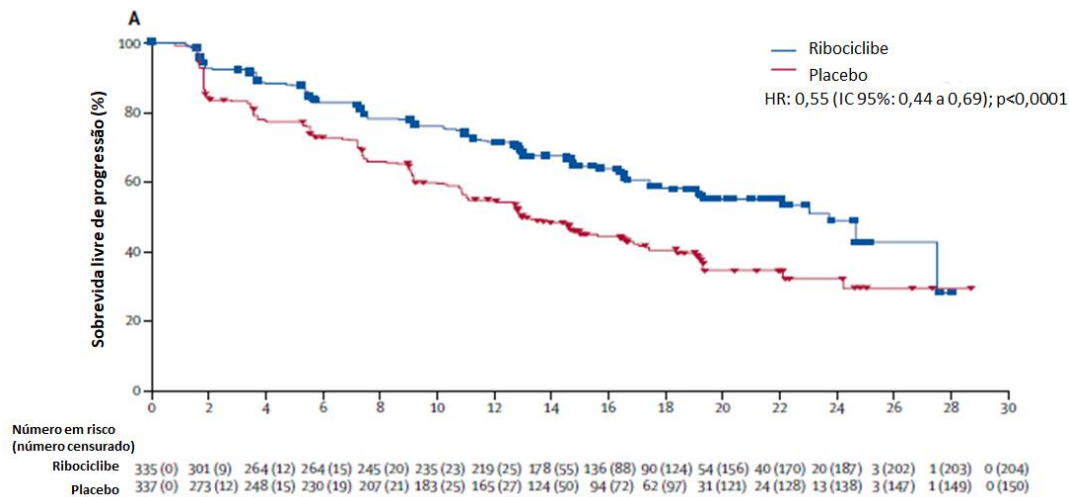


Figura 18. Análise Kaplan-Meier para a sobrevida livre de progressão. Tripathy, 2018⁸⁵.

A SLP no subgrupo de pacientes que receberam tamoxifeno como combinação (n=177) foi de 22,1 meses (IC 95%: 16,6 a 24,7) no grupo ribociclibe e de 11 meses (IC 95%: 9,1 a 16,4) no grupo placebo (HR: 0,59; IC 95%: 0,39 a 0,88). Para pacientes que receberam um IANE (anastrozol ou letrozol, n=495), a SLP foi de 27,5 meses (IC 95%: 19,1 a não alcançado) e 13,8 meses (12,6 a 17,4) (HR: 0,57; IC 95%: 0,44 a 0,74), respectivamente.

Na avaliação da SLP por um comitê central independente (n=267), a mediana de tempo de SLP não foi alcançada (IC 95%: 19,9 meses a não alcançado) entre os 133 pacientes do grupo ribociclibe + TE *versus* 11,1 meses (7,4 a 16,9) nos 134 pacientes do grupo placebo + TE (HR: 0,43; IC 95%: 0,29 a 0,63).

A superioridade do ribociclibe + TE em relação ao tratamento com TE na SLP consistentes em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo presença ou não de metástase no fígado ou pulmão, realização ou não de quimioterapia prévia para doença avançada, quimioterapia prévia adjuvante ou neoadjuvante e TE prévia adjuvante ou neoadjuvante. Alguns poucos estratos não alcançaram significância estatística por conta do baixo número de eventos/participantes no estrato, apresentando imprecisão nos achados.

Os resultados de SG não estavam maduros no momento da análise, com 89 óbitos ocorridos no corte dos dados (13% no grupo ribociclibe e 14% no grupo placebo).

A proporção de pacientes que alcançou uma resposta global e um benefício clínico foi maior no grupo ribociclibe em relação ao placebo para a análise da população ITT, bem como para aqueles com doença mensurável no *baseline* (Tabela 16). A probabilidade de resposta aos seis meses foi de 35,1% (IC 95%: 30,1 a 40,6) no grupo ribociclibe e 24,6% (20,2 a 29,6) no grupo placebo. A mediana de tempo para resposta não foi alcançada em nenhum dos grupos, enquanto a mediana de duração da resposta foi de 21,3 meses (IC 95%: 18,3 a não alcançada) no grupo ribociclibe *versus* 17,5 meses (12 a não alcançada) no grupo placebo.

Tabela 16. Respostas segundo avaliação local⁸⁵.

	Ribociclibe (n=335)	Placebo (n=337)	Valor de p
Todos os pacientes			
Resposta completa	8 (2%)	7 (2%)	-
Resposta parcial	129 (39%)	93 (28%)	-
Doença estável	106 (32%)	120 (36%)	-
Sem resposta completa nem doença progressiva*	60 (18%)	53 (16%)	-
Doença progressiva	24 (7%)	52 (15%)	-
Desconhecido	8 (2%)	12 (4%)	-
Resposta global¹	137 (41%; 36-46)	100 (30%; 25-35)	0,00098
Benefício clínico²	265 (79%); 75-84)	235 (70%; 65-75)	0,0020
Pacientes com doença mensurável no <i>baseline</i>³			
Resposta completa	8 (3%)	7 (3%)	-
Resposta parcial	129 (48%)	93 (34%)	-
Doença estável	106 (39%)	120 (44%)	-
Doença progressiva	20 (7%)	44 (16%)	-
Desconhecido	6 (2%)	11 (4%)	-
Resposta global¹	137 (51%; 45-57)	100 (36%; 31-42)	0,00032
Benefício clínico⁴	215 (80%; 75-85)	185 (67%; 62-73)	0,00034

Os dados são números (%) ou números (%; IC 95%); *Nessa categoria, a melhor resposta global foi avaliada apenas entre pacientes que não apresentaram doença mensurável no *baseline*, de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, versão 1.1. 1: incluindo resposta completa ou parcial; 2: definida como resposta completa ou parcial, doença estável com duração de 24 semanas ou mais, ou sem resposta completa nem doença progressiva com duração de 24 semanas ou mais; 3: 269 pacientes no grupo ribociclibe e 275 no grupo placebo; 4: definida como resposta completa ou parcial ou doença estável com duração de 24 semanas ou mais.

A mediana do tempo para deterioração definitiva ($\geq 10\%$ pontos na escala de QV em relação ao valor de base), segundo o EORTC QLQ-C30, não foi alcançada (IC 95%: 22,2 meses a não alcançada) no grupo ribociclibe comparado com 21,2 meses (IC 95%: 15,4 a 23 meses) no grupo placebo (HR: 0,70; IC 95%: 0,53 a 0,92; $p=0,004$).

Com relação à segurança, os eventos adversos mais comuns de grau 3 ou 4 foram neutropenia (61% grupo ribociclibe *versus* 4% grupo placebo), leucopenia (14% *versus* 1%) e aumento da alanina aminotransferase (5% *versus* 1%). Neutropenia febril foi observada em 2% dos pacientes do grupo ribociclibe e em 1% dos pacientes do grupo placebo.

Infecções de qualquer grau foram reportadas em 47% dos pacientes do grupo ribociclibe *versus* 37% do grupo placebo, sendo as do trato respiratório superior (11% e 9%, respectivamente) e do trato urinário (9% e 8%, respectivamente) as mais comuns (predominantemente grau 1 ou 2). Infecções de grau 3 foram reportadas em 4% e 1 % dos pacientes, respectivamente. Não foram observadas infecções de grau 4.

Com base em avaliação por eletrocardiografia, um intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, de acordo com a fórmula de Fridericia (QTcF), pós-*baseline* maior que 480 ms, foi observado em 7% dos pacientes do grupo ribociclibe e em 1% dos pacientes do grupo placebo. Adicionalmente, 4% e 1% dos pacientes, respectivamente, necessitaram de interrupção ou redução da dose devido a EA relacionado ao prolongamento do intervalo QTcF.

EAs graves ocorreram em 18% dos pacientes do grupo ribociclibe e em 12% dos pacientes do grupo placebo. Destes, 4% e 2%, respectivamente, foram relacionados ao medicamento em estudo. No total, 11 óbitos foram observados durante ou 30 dias após o tratamento, sendo cinco no grupo ribociclibe e seis no grupo placebo.

Entre todos os pacientes, a mediana de duração da exposição ao tratamento foi de 15,2 meses para ribociclibe e 12 meses para placebo. As principais razões para descontinuação foram progressão da doença (36% e 52%, respectivamente), decisão do paciente/médico (7% e 8%, respectivamente) e EAs (4% e 3%, respectivamente).

O estudo apresenta baixo risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta Cochrane de análise do risco de viés de ensaios clínicos randomizados⁹¹. A randomização e a garantia do sigilo de alocação são válidas e estão adequadamente reportadas. O esquema de cegamento foi realizado em todos os níveis (investigador, paciente e avaliadores de desfecho); as análises foram realizadas por intenção de tratar; não há relato seletivo de desfecho e as perdas de seguimento foram mínimas. Apesar do potencial de conflito de interesse, as análises do desfecho primário, realizadas por um grupo independente de pesquisadores cego em relação à alocação dos pacientes, corroboraram com os achados principais do estudo.

O estudo conclui que ribociclibe associado à TE foi capaz de aumentar significativamente a SLP e alcançar maiores proporções de pacientes com respostas globais em mulheres na pré-menopausa com CM avançado, RH positivo, HER-2 negativo, quando comparado ao uso apenas da TE.

4.3 Avaliação da qualidade da evidência:

A evidência proveniente da revisão sistemática e meta-análise em rede pode ser graduada, de acordo com os critérios GRADE para comparações indiretas, como moderada para o desfecho SLP, reduzida por imprecisão de alguns achados. Além disso, a avaliação da consistência das estimativas de efeito obtidas por comparações diretas e indiretas está comprometida para algumas comparações, por causa da ausência de estudos (que posteriormente foram publicados), que poderiam ter contribuído na formação e estruturação da rede de evidências.

Em relação aos estudos MONALEESA 2, 3 e 7, considerando ribociclibe em combinação com um IA ou fulvestranto (mais goserrelina em pacientes pré-menopáusicas) para o desfecho primário SLP, a qualidade da evidência foi classificada como alta, pois não houve o comprometimento de nenhum dos cinco critérios GRADE para o rebaixamento da evidência. Dessa forma, os estudos apresentaram baixo risco de viés, proveram evidências diretas para as comparações, populações e desfechos de interesse, com consistência dos achados entre os estudos e precisão dos resultados.

A qualidade da evidência também foi alta para todos os demais desfechos (taxa de resposta, taxa de benefício clínico, PROs), exceto sobrevida global, que não pode ser avaliado.

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

O CM representa uma carga de doença global altamente significativa, com alta incidência, prevalência e taxas de mortalidade. O CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático é incurável e, por isso, é considerado uma doença grave, cujo tratamento foca na otimização do tempo de sobrevida com qualidade de vida, com perfil aceitável de eventos adversos. A terapia endócrina (TE) é o principal tratamento para pacientes com essa condição clínica. Entretanto, sua efetividade é comprometida, em grande parte das pacientes tratadas, por causa da resistência intrínseca ou desenvolvida com o uso das terapias, o que representa um grande desafio clínico. Após o desenvolvimento de resistência à TE, poucas opções de tratamento permanecem disponíveis, e os benefícios clínicos subsequentes apresentam magnitudes de efeito bastante limitadas. Dada a importância da condição clínica, novas opções terapêuticas mais eficazes para o tratamento dessa condição clínica são altamente desejáveis.

As terapias direcionadas, tais como o ribociclibe, podem atuar nas vias da resistência endócrina e, em combinação com a TE, melhorar a SLP. A combinação de ribociclibe com tratamentos endócrinos oferece uma abordagem sinérgica importante para o tratamento do CM HR + / HER2- por causa de seu mecanismo de ação. Entretanto, por ser uma terapia emergente, a avaliação de sua eficácia e segurança no contexto clínico específico se faz necessária. As evidências científicas avaliando a eficácia e segurança do ribociclibe no tratamento do CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático foram identificadas por meio de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com a metodologia Cochrane para revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados ⁹³, também adotada pelo Ministério da Saúde ⁷⁶. Após a condução do estudo, foram identificadas nove publicações em artigos completos, referentes a quatro estudos, sendo uma revisão sistemática e meta-análise em rede e 3 ensaios clínicos randomizados pivotais do programa MONALEESA ⁷⁷⁻⁸⁵. O estudo MONALEESA-2 apresentou seus resultados principais em dois períodos distintos de seguimento ^{77,79} e adicionais quatro publicações derivadas de seus resultados principais exploraram melhor alguns aspectos dos desfechos e subgrupos de interesse ⁸⁰⁻⁸³.

Os estudos identificados avaliaram o ribociclibe em associação com IA (letrozol e anastrozol) ^{77-83,85}, fulvestranto ⁸⁴ e tamoxifeno ⁸⁵, em primeira ^{77-83,85} e em segunda ^{84,85} linhas, em mulheres na pré/peri menopausa ⁸⁵ e na pós-menopausa ⁷⁷⁻⁸⁴ com CM HR+/HER2-localmente avançado/metastático. Os desfechos primários avaliados pelos estudos foram SLP ^{77-79,82-85}, SG

^{77,79,82-85}, taxas de resposta global e benefício clínico ^{77,79,82-85}, qualidade de vida ^{77,79-81,85} e eventos relacionados à segurança ^{77,79,82-85}.

Como resultados, os estudos demonstraram que o uso de ribociclibe, em associação com IA ou fulvestranto, foi significativamente superior ao respectivo comparador em monoterapia associado ao placebo no desfecho SLP, prolongando de forma significativa o tempo até a progressão da doença. Além disso, a magnitude de redução de risco para progressão foi consistente e clinicamente relevante em todos os estudos, independentemente do *status* de menopausa da paciente, tratamento associado ou linha de tratamento em que foram administrados. Ainda, dentro de cada condição e comparador estudados, os resultados também foram similares e consistentes em todas as análises de subgrupos consideradas, bem como para os desfechos secundários de taxas de resposta global e taxa de benefício clínico.

O desfecho SG, que foi o desfecho secundário chave nos estudos do programa MONALEESA, não foi apresentado em sua análise final em nenhuma das publicações existentes do programa, porque os dados de mortalidade não estavam maduros na ocasião das análises dos desfechos primários. Isso significa que o número de óbitos necessários para garantir o poder estatístico adequado para testar a hipótese de diferença entre os grupos não havia sido alcançado, sendo necessários seguimentos de mais longo prazo, motivo pelo qual os estudos ainda estão em andamento. Ainda assim, os estudos reportaram o número de eventos ocorridos nos grupos na ocasião das publicações, sendo observada menor frequência de óbitos no grupo do ribociclibe em relação ao respectivo grupo comparador, em todas as suas associações e condições estudadas.

A importância do desfecho sobrevida global (SG) para a consolidação da eficácia de um tratamento oncológico é indiscutível. O desfecho SG, definido como o tempo desde a randomização do paciente no estudo até a morte, é uma medida objetiva e sua interpretação é direta. Na ausência de dados de SG, a sobrevida livre de progressão é o desfecho mais relevante para avaliar uma terapia oncológica. Dentre os motivos, destacam-se que os dados maturam mais rápido e o desfecho é menos influenciado por causas concorrentes de morte, além de não ser influenciado por tratamentos administrados após a progressão, o que não ocorre com o desfecho SG. O desfecho SLP é definido como o tempo desde randomização até a progressão do tumor ou morte, representando os pacientes que morreram por progressão de doença e por causa ou dentro do período dos tratamentos administrados. O desfecho SLP tem sido cada vez mais aceito como desfecho substituto à SG.

Em adição, recentemente, Forsythe e cols. conduziram um estudo para determinar a correlação entre SLP (ou seu similar, o desfecho “tempo até progressão” - TTP), e a SG no contexto de CM HR+/HER2- metastático⁹⁴. Para tanto, realizaram uma revisão sistemática da literatura para identificar os estudos que haviam reportado os desfechos SLP e/ou TTP e SG, e, com os dados extraídos, realizaram modelos lineares e multivariados de regressões entre os incrementos nos meses de SLP/TTP dos grupos intervenção e controle e os respectivos incrementos na SG entre os estudos. Como resultados, encontraram uma forte e significativa associação entre os desfechos SLP/TTP e SG, sendo essas correlações mais fortes quando considerado o desfecho SLP em detrimento ao TTP. Na análise de regressão linear, evidenciaram que o ganho de um mês na SLP/TTP foi equivalente ao ganho de 1,13 meses na SG e, pela análise de regressão multivariada ponderada, essa equivalência foi de 1:0,78 meses na SG. Tais achados evidenciam a importância do desfecho SLP como preditor de SG e devem ser levados em consideração na avaliação da eficácia do ribociclibe, especialmente porque as análises foram feitas no contexto clínico específico da população de indicação de uso do ribociclibe. Cabe ressaltar ainda que, nos estudos do programa MONALEESA, o *crossover* de tratamentos nos grupos não foi permitido em nenhum dos estudos do programa, o que garante que os achados foram realmente atribuídos aos respectivos tratamentos estudados. Além disso, nos estudos do programa MONALEESA, o desfecho considerado foi SLP, que melhor se correlacionou com a SG no estudo de Forsythe e cols.

Além dos desfechos de eficácia, destacam-se os achados em relação aos desfechos PRO (*Patients-reported Outcomes*), relacionados à qualidade de vida das pacientes. Porque as práticas de rastreamento estão mais estruturadas, o diagnóstico da doença pode ser realizado de forma mais precoce e existem melhores opções de tratamento, as pacientes vivem mais com a condição clínica, tendo esta um impacto substancial em suas vidas. Consequentemente, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) tem se tornado um desfecho de relevância crescente na prática clínica²², sendo considerado parte integrante do tratamento de pacientes com câncer, fundamental de ser investigado⁴¹.

O CM é uma experiência muito onerosa para a vida da paciente, marcada por desafios físicos, emocionais e psicológicos⁹⁵. Além de ser uma experiência traumática, que muda a vida do paciente, está associado a altos níveis de ansiedade, dor física e sofrimento emocional, com prejuízo na auto-imagem e auto-estima, sexualidade e feminilidade da mulher ⁹⁶⁻¹⁰¹. Recentemente, uma revisão sistemática e meta-síntese de estudos qualitativos sintetizou décadas de evidências científicas que focaram em como o CM é vivenciado e afeta a vida pessoal

das pacientes em todos os estágios da doença, por meio de suas próprias narrativas¹⁰². Cento e oitenta estudos, de 30 países, foram incluídos na revisão, representando 4.066 histórias de pacientes com CM. Dentre os achados, o período do tratamento do CM esteve agudamente associado aos efeitos tóxicos dos tratamentos, fadiga grave e limitações funcionais. As mulheres também experimentaram dificuldades com a perda de cabelo durante a quimioterapia¹⁰². Limitações funcionais pós-tratamento e dor física resultante do tratamento também estiverem frequentemente relatadas em suas narrativas¹⁰². A experiência de ter doença avançada foi associada principalmente à necessidade de monitorar continuamente a condição (no caso das sobreviventes), evitando ou negando a condição como uma estratégia de enfrentamento. Nesta fase de progressão da doença, a morte se tornou uma realidade para as mulheres, assim como o desenvolvimento de resistência contra a doença¹⁰². O momento mais difícil, entretanto, foi a experiência de progressão da doença. Os sentimentos prevalentes descritos incluíram a raiva, o estado de choque, descrença, tristeza, desapontamento, medo, ainda que presente também o sentimento de aceitação¹⁰².

Entender a trajetória da paciente com CM, de acordo com suas próprias narrativas registradas por meio de pesquisa qualitativa, é extremamente importante, pois, cada vez mais, a relação complementar e contínua dos paradigmas qualitativos e quantitativos dentro da investigação científica sistemática tem sido utilizada para apoiar o planejamento e a tomada de decisões nas várias áreas do conhecimento, produzindo conhecimento completo e útil¹⁰³. Isto porque os métodos de pesquisa qualitativa foram desenvolvidos como a única maneira de entender a verdade e estudar o assunto holisticamente, ao invés de controlar todos os aspectos do estudo, exceto a intervenção, como no caso das pesquisas quantitativas¹⁰³. Ainda que aspectos humanísticos tentam ser capturados por meio de pesquisa quantitativa, utilizando ferramentas validadas para mensurar aspectos de qualidade de vida, tanto genéricas, quanto doença específicas, tais instrumentos apresentam limitações importantes, nem sempre conseguindo capturar a subjetividade dos seres humanos e a estrutura individual de valores¹⁰⁴. A compreensão mais profunda de aspectos humanísticos da condição, nem sempre passível de ser quantitativamente mensurado pelas ferramentas-padrão comumente utilizadas, valoriza ainda mais os resultados de eficácia do ribociclibe porque, por aumentar o tempo em que a paciente fica sem progressão de doença quando comparado às terapias comumente utilizadas, evita que ela vivencie mais frequentemente os sentimentos negativos associados ao que elas definiram como pior momento de sua condição.

A gestão dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento foi um dos achados mais notáveis entre as mulheres, na revisão sistemática supracitada¹⁰². Efeitos colaterais comuns do tratamento do câncer que deixam impactos duradouros podem incluir perda de cabelo, cicatrizes, alterações corporais, de peso, limitações funcionais, fadiga e menopausa precoce. Evidências científicas complementares demonstram o impacto específico de alguns tratamentos atualmente disponíveis na qualidade de vida relacionada à saúde das mulheres com CM. No cenário metastático, por exemplo, o tamoxifeno, em combinação com a supressão ovariana em mulheres na pré-menopausa, foi associado a sintomas de pós-menopausa, incluindo ondas de calor e secura vaginal, secreção, irritação, e menstruações irregulares. Essas toxicidades variaram de intensidade leve a grave, afetando significativamente a qualidade de vida ¹⁰⁵. Por sua vez, o tratamento com IAs não demonstrou impacto na QVRS global em comparação com o tamoxifeno¹⁰⁶. Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, conduzido em mulheres na pós-menopausa com CM previamente não tratada com TE, o fulvestranto teve efeito similar ao tamoxifeno na qualidade de vida ¹⁰⁷. Por fim, dentre as opções terapêuticas, dados de estudos evidenciaram que a quimioterapia é o tratamento cujo perfil de eventos adversos mais prejudica a qualidade de vida da paciente^{108,109}, especialmente porque o tratamento pode resultar em diversos eventos adversos que impactam na auto-estima da paciente, tais como perda de cabelo, ganho de peso e diminuição do desejo sexual ¹¹⁰, além das toxicidades relacionadas, comumente experimentadas pelas pacientes (fadiga grave, vômitos constantes, neutropenia febril, estomatite, síndrome mão-pé, etc) ¹¹¹. A quimioterapia não é a opção de tratamento preferido em primeira linha no CM HR+/HER2- e está associada a uma baixa SLP e SG quando comparada à TE ¹¹² e a toxicidades relacionadas ao tratamento que levam a reduções substanciais na QVRS e alta carga de sintomas ^{111,113}.

O tratamento com Kisqali demonstrou melhorar ou manter a QVRS da paciente quando comparado ao tratamento com TE. Nos estudos MONALEESA-2 e MONALEESA-3, o tratamento com ribociclibe demonstrou promover a manutenção da qualidade de vida da paciente. As pacientes pós-menopáusicas com CM avançado/metastático HR+/HER2- recebendo ribociclibe em combinação com letrozol ou fulvestranto tiveram resultados de QVRS semelhante às das pacientes que receberam letrozol ou fulvestranto em monoterapias, mensurados pelo questionário EORTC QLQ-C30. Além disso, não houve diferença entre os grupos no tempo até a deterioração $\geq 10\%$ na pontuação da escala global de qualidade de vida. A melhora clinicamente relevante na qualidade de vida global (> 5 pontos) foi observada em alguns pontos no seguimento das pacientes nos grupos do estudo MONALEESA-2, porém sem significância

estatística. Os achados de manutenção de qualidade de vida nesse grupo de pacientes em pós-menopausa são altamente importantes e benéficos para a paciente, pois evidenciam que a adição de uma nova terapia ao tratamento que ela, inevitavelmente, já seria submetida não implica em obter benefício clínico incremental às custas de perdas ainda maiores em sua QVRS.

Além desses achados, especificamente para a população do estudo MONALEESA-2, o tratamento com ribociclibe em associação com letrozol reduziu precocemente a dor (na 8ª semana após início do tratamento) e essa redução, que foi clinicamente relevante (redução da pontuação > 5 pontos em relação ao valor de base), foi mantida até o ciclo 15 do tratamento. Melhorias de > 5 pontos em relação ao valor de base no grupo letrozol + placebo foram observadas apenas de forma pontual, nos ciclos 7 e 15, sendo inferiores aos 5 pontos durante todos os demais ciclos de tratamento.

A dor, assim como a fadiga, é o sintoma mais frequente e persistente após o tratamento do câncer¹¹⁴, afetando entre 16 e 73% dos pacientes¹¹⁵⁻¹¹⁷, com forte relação com a diminuição da qualidade de vida e maior auto-percepção de incapacidade^{116,118}. A prevalência cumulativa estimada em 3 anos é de 43% das mulheres¹¹⁹. Apesar das altas incidências e prevalência relatadas de dor por câncer e seus tratamentos, a capacidade de avaliar esse sintoma no câncer continua sendo um desafio clínico, devido à complexidade da doença e à experiência subjetiva da dor¹²⁰. Por consequência, acaba não sendo adequadamente tratada, apesar das recomendações que o controle eficaz da dor seja incluído como parte do plano de tratamento¹²¹. Evidências complementares demonstram que as pacientes com CM e metástases ósseas, sem doença visceral, têm maior probabilidade de ter dor não adequadamente controlada em comparação às mulheres que apresentavam metástases em outras localidades sistêmicas⁴⁶. Tais achados poderiam ser explicados porque, diferentemente das mulheres com doença visceral, que são mais frequentemente monitoradas e acompanhadas regularmente por seus médicos assistentes, as pacientes que apresentam apenas metástases ósseas são comumente tratadas com terapias orais, sendo vistas com menor regularidade pela equipe clínica, não apresentando as devidas queixas e não buscando adequadamente o controle de sintomas⁴⁶. Desta forma, a melhora inicial na pontuação de dor observada com o tratamento com ribociclibe introduz uma nova consideração para a seleção do tratamento nessa população de pacientes.

Os resultados de qualidade de vida com o uso de ribociclibe são ainda melhores quando se considera a população e resultados do estudo MONALEESA-7⁸⁵, que incluiu as mulheres mais jovens, no estado pré/peri menopausa. Nesse estudo, diferentemente dos estudos

MONALEESA-2 E MONALEESA-3, o tratamento com ribociclibe + IA foi superior ao tratamento com IA na melhora dos desfechos PRO, representado pelo tempo até a deterioração $\geq 10\%$ na pontuação de qualidade de vida e melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) em relação ao valor de base no escore EORTC QLQ-C30, que inclui também o domínio dor. Em relação ao tempo até a deterioração $\geq 10\%$, a mediana no grupo ribociclibe não foi alcançada, o que significa que, no momento da análise, mais da metade das pacientes ainda não haviam experimentado uma deterioração importante em sua qualidade de vida. Já no grupo controle, essa mediana foi de 21,2 meses ⁸⁵. Em relação à melhora clinicamente significativa (> 5 pontos) sobre o valor de base no escore EORTC QLQ-C30, uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo ribociclibe alcançou a melhora, sendo esta observada na semana 8 de tratamento, e mantida ao longo de todo o estudo, o que não foi observado no grupo controle.

Mulheres jovens enfrentam questões específicas da idade que prejudicam ainda mais sua QVRS ²². Com o tratamento sistêmico, muitas mulheres expressam preocupação com a fertilidade, experimentando início súbito da menopausa, por causa da supressão ovariana ¹¹⁰. Os sintomas da menopausa têm graves efeitos na qualidade de vida das mulheres, e a intervenção médica pode ser necessária para aliviá-las ^{122,123}. As mulheres relatam como sintomas de menopausa as ondas de calor, sudorese noturna, fadiga, alterações de humor, alterações cognitivas, secura vaginal, distúrbios do sono, dor nas articulações e dispareunia ¹²⁴. Além disso, as mulheres apresentam muito estresse, menor auto-estima, diminuição da satisfação sexual e comprometimento de sua saúde física e mental ^{45,124}. Mulheres jovens com mCM têm altos índices de distúrbios psiquiátricos e psicológicos e a QVRS é substancialmente afetada ¹²⁵, incluindo depressão, transtornos de ansiedade e transtorno fóbico ¹²⁵. Preocupações específicas das mulheres mais jovens incluem, também, anseios sobre ter filhos e as relações com o seu futuro e criação, convivendo com a possibilidade de não estarem mais presentes no período de crescimento das crianças, por serem confrontadas com uma doença que ameaça à vida ¹²⁶. Além disso, preocupações sobre como a gravidez alteraria seu risco de recorrência, bem como preocupações com imagem corporal e sexualidade, também são comumente reportadas ^{127,128}.

Além do grave impacto pessoal nas pacientes, a manifestação clínica da doença difere em relação às mulheres mais velhas, sendo que os tumores identificados ao diagnóstico de CM em mulheres mais jovens (com idade < 45 anos) são, geralmente, maiores e mais agressivos, exigindo tratamentos mais intensos e custosos em comparação com mulheres com idade mais avançada ¹²⁹. Como as mulheres jovens estão no mercado de trabalho, a condição clínica ou o tratamento podem interromper a carreira e ter um impacto negativo duradouro em sua renda

familiar. Preocupações sobre carreira e trabalho, sentir-se incapaz de mudar de emprego ou temer a perda do emprego por causa de insegurança e da incerteza da recidiva da doença são também peculiaridades evidenciadas em mulheres mais jovens com CM^{130,131}. Estes fatores sugerem que as mulheres mais jovens, muitas vezes, têm menor QVRS e maior carga financeira do que as mulheres mais velhas com CM¹²⁹. Essas questões específicas atribuídas à diferença de idade das mulheres com CM poderiam justificar as diferenças nos achados de QVRS observadas com o uso do ribociclibe nos estudos MONALEESA-2 e 3 e MONALEESA-7, onde os resultados foram mais perceptíveis na população de mulheres mais jovens, mais sensíveis aos benefícios que o tratamento traz ao impacto negativo que a doença causa em suas vidas e anseios. É importante destacar que os achados do estudo MONALEESA-7 são especialmente importantes, pois há mais de 20 anos não há novos tratamentos aprovados para mulheres na pré-menopausa com CM HR + / HER2- avançado.

Além de todos os benefícios já descritos, o ribociclibe demonstrou ser um tratamento seguro para as pacientes com CM. Melhorar a qualidade de vida por meio da gestão dos sintomas do câncer e dos efeitos secundários do tratamento é um objetivo fundamental para os prestadores de cuidados de saúde, devendo satisfazer as necessidades de informações específicas das mulheres e de apoio^{132,133}. Assim, o perfil de segurança do tratamento com ribociclibe nos estudos do programa MONALEESA foi aceitável e altamente manejável. A duração mediana da exposição ao tratamento foi longa o suficiente para ser considerada apropriada para uma avaliação adequada da segurança das pacientes, representativas da população-alvo pretendida. Os eventos adversos notificados foram, de modo geral, consistentes com o perfil conhecido de segurança e tolerabilidade dos inibidores de CDK4/6 e nenhum sinal de alerta de segurança novo ou inesperado, além dos investigados, foi evidenciado. Os eventos adversos relatados em uma maior proporção de pacientes no grupo de ribociclibe (com uma diferença $\geq 10\%$ em relação ao grupo de placebo) foram neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída, leucopenia, leucócitos totais diminuídos, náusea, anemia e pirexia. Apesar da maior proporção de pacientes no grupo de ribociclibe apresentar eventos graus 3/4, esses eventos foram manejáveis e reversíveis por meio de interrupção e/ou redução da dose do ribociclibe. A neutropenia e a contagem de neutrófilos diminuída foram os EAs graus 3/4 mais frequentes ($\geq 10\%$ das pacientes) notificados no grupo de ribociclibe, porém a neutropenia febril foi rara em todos os estudos com ribociclibe. Cabe ressaltar que a neutropenia é um efeito adverso comum associado à inibição de CDK4/6, que é dependente da concentração, transitório e reversível, podendo ser manejada clinicamente por meio de modificação e interrupção da dose. A tolerabilidade altamente aceitável de Kisqali é

comprovada pelas baixas taxas de descontinuação do tratamento por causa de eventos adversos, observadas entre todos os estudos do programa MONALEESA (8,1% no estudo M-2, 8,5% no M-3 e 4% no estudo M-7).

Ainda em relação à segurança do ribociclibe, o evento prolongamento do intervalo QT foi observado nos pacientes alocados para o grupo ribociclibe, sendo este um evento que é dependente da concentração. Entretanto, a maioria desses eventos foi classificada como 1 ou 2 em gravidade, sendo todos resolvidos com ajustes ou interrupções de dose. Uma maior frequência do evento ocorreu com o ribociclibe em associação com tamoxifeno, motivo pelo qual não foi pleiteada a aprovação de indicação para a associação com tamoxifeno. A descontinuação por causa do prolongamento do intervalo QT ocorreu em um percentual bastante baixo dos pacientes (<1%).

O ribociclibe é o único inibidor CDK4/6 que foi avaliado para CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático em combinação com o fulvestranto em primeira linha (em pacientes com diagnóstico *de novo* e recidiva tardia) e o único inibidor CDK4/6 que foi avaliado em combinação com IA em mulheres na pré-menopausa. Tanto o palbociclibe, quanto o abemaciclibe, representantes alternativos da classe, aprovados pela ANVISA para o tratamento da mesma condição, foram avaliados em combinação com fulvestranto apenas na recidiva precoce e em segunda linha. Quando considerados os resultados para essa população específica, o ribociclibe em associação com fulvestranto demonstrou benefícios de magnitudes similares ao palbociclibe + fulvestranto e abemaciclibe + fulvestranto para o risco de progressão do CM, sendo todas as associações estatisticamente superiores ao fulvestranto em monoterapia. Em termos de mediana de tempo de SLP, as magnitudes de efeito foram maiores com o uso de ribociclibe + fulvestranto quando comparadas ao palbociclibe + fulvestranto ¹³⁴ e abemaciclibe + fulvestranto ¹³⁵. Entretanto, essas diferenças numéricas na SLP são provavelmente atribuídas às diferenças nos critérios de elegibilidade e características dos pacientes, que diferem consideravelmente entre os estudos. O palbociclibe e o abemaciclibe não foram estudados em combinação aos IA nas mulheres pré-menopáusicas, apenas nas pós-menopáusicas, assim como o ribociclibe no estudo MONALEESA-2. O estudo MONALEESA-7 incluiu 100% das mulheres na pré-menopausa. Antes de MONALEESA-7, o último estudo randomizado para avaliar TE especificamente para mulheres na pré-menopausa com CM avançado HR positivo, e não apenas estratégias de supressão da função ovariana, foi publicado em 2000 ¹³⁶.

Para avaliar a viabilidade econômica da incorporação do ribociclibe no contexto do Sistema de Saúde Suplementar (SSS), dois tipos de estudo de avaliações econômicas foram realizados, sendo estes representados por estudos de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Em relação ao estudo de custo-efetividade, cinco modelos foram originalmente elaborados. Como resultados, os estudos sugerem que o tratamento com ribociclibe associado aos IA ou fulvestranto, independente do status de menopausa ou linha de tratamento administrado, proporciona ganhos significativos em efetividade, com um custo adicional ao sistema. Os modelos desenvolvidos consideraram não apenas os comparadores definidos nos estudos, mas, adicionalmente, os tratamentos que são utilizados na prática clínica no contexto nacional. Desta forma, a quimioterapia foi definida como o principal comparador nas análises. Os resultados dos estudos estimaram RCEIs por AVAQ variando entre R\$ 120-180 mil na comparação entre ribociclibe + IA versus quimioterapia, no tratamento em primeira linha de mulheres na pré/peri e pós-menopausa, sendo da ordem de R\$ 490 mil na comparação entre ribociclibe + fulvestranto versus quimioterapia no tratamento em segunda linha de mulheres na pós-menopausa. No entanto, quando os resultados dos estudos de custo-efetividade são analisados de forma integrada aos resultados da avaliação de impacto orçamentário, que evidenciou uma estimativa de investimento em 3 anos de R\$ 140.828.503, observa-se que tal magnitude não inviabiliza sua incorporação do ponto de vista econômico, principalmente quando se considera a condição de interesse, altamente prevalente e incidente e com uma importante carga de doença e sintomas associados.

Análises de custo-efetividade (ACE) podem informar decisões sobre como maximizar retornos em saúde com recursos limitados e a custo-efetividade de uma tecnologia é um critério de tomada de decisão em muitos países que adotam a Avaliação de Tecnologias em Saúde como parte do processo de incorporação de novas tecnologias ¹³⁷. O Brasil não possui um limiar de custo-efetividade formalmente definido, tanto para o sistema público, quanto para o sistema privado de saúde. Entretanto, a adoção de até três Produtos Internos Brutos (PIB) *per capita*, conforme recomendado pela OMS ¹³⁸, tem sido informalmente utilizada para permitir discussões sobre priorização de incorporações com base nesse critério. No entanto, recentemente, a OMS retirou a recomendação, por considerar que esse limiar não possui a especificidade necessária para a tomada de decisão em todos os países, podendo levar a decisões errôneas na alocação de recursos ¹³⁹. Ainda que custo-efetiva, em muitos países, no entanto, os orçamentos de saúde não são grandes o suficiente para financiar todas as intervenções com razões de custo-efetividade incremental (RCEI) abaixo desse teto ¹⁴⁰.

Mesmo que importantes, limitações significantes existem com os métodos tradicionais de ACE, especialmente porque eles pressupõem a existência de apenas uma suposição importante – o orçamento dos sistemas de saúde. No entanto, evidências sugerem que muitos outros constructos afetam os tomadores de decisão, tais como a organização do sistema de saúde, os custos de implementação da mudança, questões políticas, perspectiva e valoração da sociedade, entre outros, que devem ser consideradas na tomada de decisão em saúde ¹⁴¹. Mais ainda, mesmo o modelo de ACE mais complexo possível não o eximirá de conter incertezas estruturais de parâmetros estimados de custo e benefícios^{142,143}, o que deve ser sempre considerado, independente da tendência do resultado. Por fim, o *affordability*, um critério importante de ser considerado na avaliação de uma tecnologia, é abordado apenas indireta e incompletamente pelas ACE¹⁴⁴. Estas limitações da ACE tradicional dão origem a dificuldades na interpretação dos resultados do CEA para incorporação pelos decisores locais, especialmente em países como o Brasil, onde o critério mais importante para definir a custo-efetividade, o limiar de custo-efetividade, não está formalmente definido.

É importante ressaltar que o ribociclibe oferece um valor incomparável aos sistemas de saúde, por algumas razões. Primeiro, sua posologia é um regime de tratamento conveniente para o paciente e não difere a depender da especificidade da população indicada (mulheres na pré/peri e pós-menopausa), combinação utilizada (IA ou fulvestranto) e linhas de tratamento (primeira e segunda linhas). Além disso, seu esquema de precificação aprovado é mais vantajoso na perspectiva do pagador/gestor de saúde, pois ocorrem reduções de preço proporcionais às reduções de dose da apresentação, nas ocasiões em que o paciente precisa reduzir a dose para o gerenciamento dos eventos adversos. Mais que isso, todas as apresentações disponíveis utilizam a mesma dosagem de ribociclibe (200mg), evitando ocorrer perdas de medicamento por conta das reduções de dose. Dessa forma, o ribociclibe gera economia ao sistema de saúde quando comparado ao palbociclibe, já que a estrutura de preço do palbociclibe é fixa, com dosagens distintas em cada caixa (125 mg, 100 mg ou 75 mg) apresentando o mesmo preço. Tal esquema de precificação acarreta em maior custo do tratamento e desperdício de medicamentos, considerando que a dose anterior não pode ser dividida ou guardada para uso posterior e, dessa forma, as cápsulas não consumidas do suprimento anterior, diante da troca de dose, precisam ser descartadas. O impacto prático dessa diferença foi evidenciado por estudos que utilizaram dados provenientes de vida real^{145,146}, estimando um prejuízo variando entre USD 3604 a USD 5471 por paciente em 8,7 meses em amostra de 1242 pacientes estudada ¹⁴⁵.

Estudos de custo-efetividade comparando ribociclibe e palbociclibe, ambos associados ao letrozol no tratamento de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado ou metastático evidenciaram que o uso de ribociclibe é uma estratégia dominante (*cost saving*) na perspectiva do sistema de saúde privado norte-americano¹⁴⁷ ou mesmo custo-efetiva na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde da Espanha¹⁴⁸. Ambos os estudos utilizaram o mesmo modelo de sobrevida particionado, incluindo 3 estados de saúde (livre de progressão, com resposta global ou doença estável; progressão de doença e morte) e utilizaram os dados do MONALEESA-2 para compor os parâmetros de entrada do modelo relacionados à eficácia, eventos adversos e valores de *utilities*. O modelo norte-americano adotou um horizonte temporal de 40 anos e o espanhol um horizonte temporal de 15 anos. A inconsistência dos achados é justificada porque não existe paridade de preços dos medicamentos na Espanha, o que não ocorre nos EUA e também no Brasil. Os próprios autores destacam essa questão, evidenciando que uma redução de apenas 0,50% no preço do ribociclibe já o tornaria a opção de escolha de tratamento, dominando o palbociclibe. Se os preços fossem equiparados, segundo a análise dos autores, as economias com o uso do ribociclibe como opção de inibidor de CDK4/6 seriam de € 16.321,32 por paciente tratado¹⁴⁸.

Considerando o modelo apresentado na presente proposta de incorporação do ribociclibe ao SSS é o mesmo modelo que o dos estudos publicados, e por permitir a inclusão do palbociclibe como opção de comparação, a mesma análise foi feita utilizando dados de contexto nacional, para avaliar as relações de custo-efetividade sob a perspectiva do SSS do Brasil. Com a aplicação da metodologia descrita do estudo de custo-efetividade para a população de mulheres na pós-menopausa com CM HR+/HER2- localmente avançado/metastático apresentado no presente dossiê, a comparação do custo-efetividade do ribociclibe + letrozol ao palbociclibe + letrozol evidenciou resultados consistentes com os estudos conduzidos em outros países, demonstrando que o ribociclibe é dominante em relação ao palbociclibe na perspectiva do sistema privado de saúde brasileiro. Assim, o estudo evidenciou um incremento descontado de 0,14 AVAQs e 0,22 AV ganhos e uma economia de R\$ 113.618 por paciente tratado. Diante dos diferentes esquemas de precificação e frente as potenciais reduções de dose, o tratamento com ribociclibe é, em média, 22% mais barato que palbociclibe.

6 CONCLUSÕES:

Desta forma, diante do discutido, pode-se concluir que ribociclibe, associado a IA ou fulvestranto, demonstrou retardar de forma significativa a progressão da doença em pacientes pre, peri e pós menopausa com CM avançado/metastático em primeira e segunda linhas, nas condições de diagnóstico de novo e nos casos em que ocorrem recidivas precoces ou tardias após tratamento adjuvante. Essa superioridade clínica está associada à manutenção ou melhora da QVRS, apresentando um perfil de segurança aceitável e gerenciável mediante redução de dose. Além disso, os resultados dos estudos econômicos demonstram a viabilidade econômica de sua incorporação na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, sendo a opção mais econômica de sua classe para o sistema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde. 2014:356.
2. Sociedade Brasileira de Mastologia, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Patologia, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Projeto Diretrizes: diagnóstico e tratamento do câncer de mama. AMB. 2010.
3. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2015:168.
4. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. 2017:128.
5. Nadji M G-FC, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005;123:21-7.
6. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.
7. Nersesyan K, Robinson D, Pomerantz D. Comparison of Epidemiology and Drug Treatment in HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) in EU5. *Value Health* 2014;17:A619.
8. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: All Cancers excluding Non-Melanoma Skin Cancer. Globocan. 2012. (Accessed 11/01/2018, at <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-29.pdf>.)
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
10. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health* 2014;14:102.
11. Barrios CH UD, Cronenberger E, Lima V, Bines J, de Sant'anana RO. Real World data and patterns of care of metastatic breast cancer (MBC) in Brazil: First results of LACOG 0312 retrospective study. *Cancer research*;77.
12. Verma S, Joy AA, Rayson D, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer. *Oncologist* 2013;18:1153-66.
13. Brito C PM, Vasconcellos MTL de. . Survival of breast cancer women in the state of Rio de Janeiro, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica* 2009;43:481–9.

14. Incidence/Mortality: Age-specific Table. 2012e. at http://globocan.iarc.fr/Pages/age-specific_table_sel.aspx.)
15. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? J Natl Cancer Inst Monogr 1994;35-42.
16. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 2008;26:3324-30.
17. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. Semin Oncol 2009;36:237-49.
18. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. Lancet 1993;341:1039-43.
19. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J Clin Oncol 1994;12:888-94.
20. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. Journal of the American College of Surgeons 2009;208:341-7.
21. Margenthaler J. Younger women diagnosed with early-stage breast cancer more likely to die than older women. American College of Surgeons Clinical Congress; October 12-16, 2008., San Francisco, CA. 2008.
22. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, et al. Breast cancer in young women. Journal of the American College of Surgeons 2008;206:1193-203.
23. Holli K, Isola J. Effect of age on the survival of breast cancer patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 1997;33:425-8.
24. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. Cancer 1996;78:1838-43.
25. Hung M-H, Liu C-Y, Shiau C-Y, et al. Effect of Age and Biological Subtype on the Risk and Timing of Brain Metastasis in Breast Cancer Patients. PLOS ONE 2014;9:e89389.
26. Diretriz SBOC. Carcinoma de Mama. 2017.
27. Wang J, Wang J, Li Q, et al. Young breast cancer patients who develop distant metastasis after surgery have better survival outcomes compared with elderly counterparts. Oncotarget 2017;8:44851-9.

28. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:507-14.
29. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7:4-13.
30. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
31. Loibl S GL. HER2-positive breast cancer. *The Lancet* 2017;389:P2415-29.
32. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract* 2012;2012:743193.
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria Conjunta Nº 19 de 3 de Julho de 2018. 2018.
34. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003;106:416-22.
35. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:2012-9.
36. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer* 2015;112:1445-51.
37. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2401-8.
38. Importance of Metastasis Site in Survival of Patients with Breast Cancer. *Austin J Med Oncol.* 2014;1(2): 7. 2014. at <http://austinpublishinggroup.com/medical-oncology/download.php?file=fulltext/ajmo-v1-id1008.pdf>.)
39. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Scientific reports* 2017;7:9254.
40. Benson JR, Jatoi I. The global breast cancer burden. *Future Oncol* 2012;8:697-702.
41. Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncology reviews* 2012;6:e2.

42. Lotti RCB BA, Dias RC, Makluf ASD. . Impacto do Tratamento de Câncer de Mama na Qualidade de Vida. . Rev Bras Cancerol 2008;54:367–71.
43. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. Oncologist 2002;7:547-54.
44. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. Oncologist 2006;11:641-54.
45. Brown DS, Trogon JG, Ekwueme DU, et al. Health State Utility Impact of Breast Cancer in U.S. Women Aged 18-44 Years. American journal of preventive medicine 2016;50:255-61.
46. Reed E, Simmonds P, Haviland J, Corner J. Quality of life and experience of care in women with metastatic breast cancer: a cross-sectional survey. Journal of pain and symptom management 2011;43:747-58.
47. Justo N, Wilking N, Jonsson B, Luciani S, Cazap E. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. Oncologist 2013;18:248-56.
48. Sorensen SV, Goh JW, Pan F, et al. Incidence-based cost-of-illness model for metastatic breast cancer in the United States. International journal of technology assessment in health care 2012;28:12-21.
49. Teich N, Pepe C, Vieira F, et al. Retrospective cost analysis of breast cancer patients treated in a Brazilian outpatient cancer center. . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28 (suppl 15):11026.
50. Knaul FM, Arreola-Ornelas H, Velazquez E, Dorantes J, Mendez O, Avila-Burgos L. [The health care costs of breast cancer: the case of the Mexican Social Security Institute]. Salud publica de Mexico 2009;51 Suppl 2:s286-95.
51. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde: anexo II. Proposta de Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde. Brasília: ANS. 2018.
52. Manual de Oncologia Clínica do Brasil (MOC). Câncer de mama metastático RH positivo, HER-2 negativo: Primeira linha de tratamento. . 2018.
53. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines. Breast Cancer. 2016.
54. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. Ann Oncol 2018;29:1634-57.
55. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting 2016;35:e40-54.

56. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:3069-103.
57. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:233-47.
58. Miller WR, Bartlett JM, Canney P, Verrill M. Hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: the science of sequencing. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:149-60.
59. Xie J, Hao Y, Li N, et al. Clinical outcomes among HR+/HER2- metastatic breast cancer patients with multiple metastatic sites: a chart review study in the US. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:31.
60. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res* 2012;1:453-63.
61. Bergh J, Jonsson PE, Glimelius B, Nygren P, Care SB-gSCoTAiH. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001;40:253-81.
62. Li N, Hao Y, Xie J, et al. Everolimus-Based Therapy versus Chemotherapy among Patients with HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Comparative Effectiveness from a Chart Review Study. *Int J Breast Cancer* 2015;2015:240750.
63. Macalalad AR, Hao Y, Lin PL, et al. Treatment patterns and duration in post-menopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US: a retrospective chart review in community oncology practices (2004-2010). *Curr Med Res Opin* 2015;31:263-73.
64. Perez EA. Treatment strategies for advanced hormone receptor-positive and human epidermal growth factor 2-negative breast cancer: the role of treatment order. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2016;24:13-22.
65. US Prescribing Information. 2017. (Accessed March 2017, at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf.)
66. EORTC QLQ-BR23 Questionnaire. at http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/slider/specimen_br23_english.pdf.)
67. European Society for Medical Oncology (ESMO). CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) Receives FDA Breakthrough Therapy Designation [Internet]. 2016. at <https://www.esmo.org/Oncology-News/CDK4-6-Inhibitor-LEE011-Ribociclib-Receives-FDA-Breakthrough-Therapy-Designation>.)
68. EQ-5D Instruments / About EQ-5D. at <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.)

69. European Medicines Agency (EMA). EPAR summary for the public - Kisqali (ribociclib). . 2017. (Accessed 11/01/2018, at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisqali>.)
70. Buyukkaramikli NC, de Groot S, Riemsma R, et al. Ribociclib with an Aromatase Inhibitor for Previously Untreated, HR-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics 2018.
71. Tandvårds- Och- läkemedelsförmånsverket (TLV). Kisqali mot spridd bröstcancer ingår i högkostnadsskyddet. 2018:1-6.
72. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation: Ribociclib (Kisqali). 2018:19.
73. Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Kisqali® tablets (ribociclib succinate) [Product Information]. 2018.
74. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical Development of the CDK4/6 Inhibitors Ribociclib and Abemaciclib in Breast Cancer. Breast Care (Basel) 2016;11:167-73.
75. Kim S, Loo A, Chopra R, et al. Abstract PR02: LEE011: An orally bioavailable, selective small molecule inhibitor of CDK4/6– Reactivating Rb in cancer. Molecular Cancer Therapeutics 2013;12:PR02-PR.
76. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisões sistemáticas e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 4 th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012:31.
77. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1738-48.
78. Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis. Clin Ther 2018;40:628-39 e3.
79. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29:1541-7.
80. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;169:469-79.

81. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:535-45.
82. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127-34.
83. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:659-69.
84. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-72.
85. Tripathy D, Sohn J, et al. First-line ribociclib or placebo combined with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized Phase III MONALEESA-7 trial. Oral presentation - SABSC 2017. 2017.
86. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
87. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S, Gelmon K. PALOMA-2: Primary results from a phase 3 trial of palbociclib plus letrozole compared with placebo plus letrozole in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. ASCO. Chicago, Illinois 2016.
88. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005.
89. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-44.
90. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
91. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.

92. Hortobagyi GN, Stemmer SM, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC) Presented at ASCO, June 4, 2017. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017;35,.
93. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.
94. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Tremblay G. Progression-free survival/time to progression as a potential surrogate for overall survival in HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2018;10:69-78.
95. Howard AF, Bottorff JL, Balneaves LG, Grewal SK. Punjabi immigrant women's breast cancer stories. *J Immigr Minor Health* 2007;9:269-79.
96. Arman M, Rehnsfeldt A. The hidden suffering among breast cancer patients: a qualitative metasynthesis. *Qual Health Res* 2003;13:510-27.
97. Tam Ashing K, Padilla G, Tejero J, Kagawa-Singer M. Understanding the breast cancer experience of Asian American women. *Psychooncology* 2003;12:38-58.
98. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:89-97.
99. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004;13:295-308.
100. Wilmoth MC, Sanders LD. Accept me for myself: African American women's issues after breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:875-9.
101. Levine EG, Eckhardt J, Targ E. Change in post-traumatic stress symptoms following psychosocial treatment for breast cancer. *Psychooncology* 2005;14:618-35.
102. Smit A, Coetzee BJ, Roomaney R, Bradshaw M, Swartz L. Women's stories of living with breast cancer: A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *Soc Sci Med* 2019;222:231-45.
103. K B. *Qualitative and Quantitative Research: A Complementary Balance*. *New Directions for Institutional Research* 2001;112:5-13.
104. Cano SJ, Hobart JC. The problem with health measurement. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:279-90.
105. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2659-69.

106. Buijs C, de Vries EG, Mourits MJ, Willemse PH. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer treatment reviews* 2008;34:640-55.
107. Howell A, Robertson JF, Abram P, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605-13.
108. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36.
109. Genre D, Protiere C, Macquart-Moulin G, et al. Quality of life of breast cancer patients receiving high-dose-intensity chemotherapy: impact of length of cycles. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2002;10:222-30.
110. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, Gremore TM, Keefe FJ. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast disease* 2005;23:103-13.
111. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:683-90.
112. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. In real life, one-quarter of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer receive chemotherapy as initial palliative therapy: a study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2016;27:256-62.
113. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2001:135-42.
114. Nijs J, Leysen L, Pas R, et al. Treatment of pain following cancer: applying neuro-immunology in rehabilitation practice. *Disabil Rehabil* 2018;40:714-21.
115. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-9.
116. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JH, Robinson DP, De Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow-up study 2.7 years after surgery. *Disabil Rehabil* 2004;26:78-84.
117. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143-9.
118. Satija A, Ahmed SM, Gupta R, et al. Breast cancer pain management - a review of current & novel therapies. *The Indian journal of medical research* 2014;139:216-25.
119. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92:225-30.

120. Harrington S, Gilchrist L, Sander A. Breast Cancer EDGE Task Force Outcomes: Clinical Measures of Pain. *Rehabil Oncol* 2014;32:13-21.
121. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28:3111.
122. Chen Y, Dorjgochoo T, Bao PP, et al. Menopausal symptoms among breast cancer patients: a potential indicator of favorable prognosis. *PLoS One* 2013;8:e75926.
123. Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760-70.
124. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *Oncologist* 2006;11:96-110.
125. Grabsch B, Clarke DM, Love A, et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliative & supportive care* 2006;4:47-56.
126. E. WSRMJCAN. The Impact of Breast Cancer on Younger Women's Relationships With Their Partner and Children. *Families, Systems, & Health* 2005;23:80-93.
127. Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994:177-82.
128. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000;9:137-46.
129. Ekwueme DU, Trogon JG. The Economics of Breast Cancer in Younger Women in the U.S.: The Present and Future. *American journal of preventive medicine* 2016;50:249-54.
130. Ecclestone C, Chow R, Pulenzas N, et al. Quality of life and symptom burden in patients with metastatic breast cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2016;24:4035-43.
131. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994:191-7.
132. Aranda S, Schofield P, Weih L, et al. Mapping the quality of life and unmet needs of urban women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14:211-22.
133. Lewis S, Yee J, Kilbreath S, Willis K. A qualitative study of women's experiences of healthcare, treatment and support for metastatic breast cancer. *Breast* 2015;24:242-7.
134. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:425-39.

135. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017;35:2875-84.
136. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:903-11.
137. Yagudina RI, Kulikov AU, Serpik VG, Ugrekhelidze DT. Concept of Combining Cost-Effectiveness Analysis and Budget Impact Analysis in Health Care Decision-Making. *Value Health Reg Issues* 2017;13:61-6.
138. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; . 2001.
139. Bertram MY LJ, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. . Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. . *Bull World Health Organ* 2016;94:925-30.
140. Goyal RK, Davis KL, Côté I, Mounedji N, Kaye JA. Healthcare resource use and costs among patients with polycythemia vera in the United States: Results from an observational cohort study. *Value in Health* 2015;8:A482-A3.
141. Hauck K TR, Smith P. Departures from Cost-Effectiveness Recommendations: The Impact of Health System Constraints on Priority Setting. *Health Systems & Reform* 2016;2:61-70.
142. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making* 2012;32:733-43.
143. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making* 2012;32:722-32.
144. Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med* 2017;14:e1002397.
145. Li N, Du EX, Chu L, et al. Real-world palbociclib dosing patterns and implications for drug costs in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1167-78.

146. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: What Do We Know? *Current Hematologic Malignancy Reports* 2014;9:340-9.
147. Mistry R, May JR, Suri G, et al. Cost-Effectiveness of Ribociclib plus Letrozole Versus Palbociclib plus Letrozole and Letrozole Monotherapy in the First-Line Treatment of Postmenopausal Women with HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer: A U.S. Payer Perspective. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:514-23.
148. Galve-Calvo E, Gonzalez-Haba E, Gostkorszewicz J, Martinez I, Perez-Mitru A. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:773-90.