

Nota Técnica – 018/2026

Data: 10/02/2026

Solicitante:

SEI:

Unidade SEI: UHON

Especialidade: Oncologia

Tecnologia em Avaliação: Ribociclibe em câncer de mama metastático

Sumário

1. Demanda.....	3
2. Contexto	4
3. Pergunta estruturada	5
4. Descrição da tecnologia solicitada	5
5. Regulação sanitária.....	6
6. Evidências encaminhadas	6
7. Evidências recuperadas na busca	6
7.1. Sumário de evidências UpToDate (“ <i>Treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer</i> ”)	6
7.2. Sumário de evidências Dynamed (“ <i>Management of Metastatic Breast Cancer</i> ”).....	8
7.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Câncer de Mama – CONITEC 2024	14
8. Aplicabilidade	18
8.1 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC.....	18
8.2 APAC	18
8.3 Custo.....	18
9. Recomendações	19
Anexos – Sistema GRADE de Recomendação.....	22

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Declaração de Conflito de Interesses

Nenhum dos autores desta nota técnica recebe qualquer patrocínio, gratificação ou favorecimento da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito. Os autores deste parecer são servidores efetivos do Hospital das Clínicas da UFMG.

Disclaimer

As análises constantes nesta Nota Técnica refletem a função primária do NATS que é, de forma técnica, transparente e imparcial, avaliar as evidências científicas que respondam a um dado problema clínico em duas dimensões essenciais: a qualidade das evidências e a magnitude das medidas de impacto ou desfechos. A primeira, que analisa o risco de viés ou erros sistemáticos, implica no grau de confiança, ou de forma complementar, o nível de incerteza em relação aos resultados apresentados. A segunda avalia os desfechos, em medidas relativas e absolutas, balanceando a magnitude dos benefícios e riscos, inerentes a qualquer intervenção propedêutica ou terapêutica. Também considera se tais desfechos são clínicos e de inequívoca importância para os pacientes, ou substitutivos, que muitas vezes não se traduzem em benefícios ou riscos reais. Ressalta-se que a análise das melhores evidências disponíveis em nada desconsidera o saber e experiência de especialistas, apenas busca explicitar o grau de incerteza de uma dada recomendação para tomada de decisão.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

1. Demanda

HC Hospital das Clínicas da UFMG

>> Solicitação de Medicamentos Não Padronizados ou Padronizados de Uso Restrito

1. Nome do paciente (nome social quando aplicável) _____ 2. Data de Nascimento _____
 Nome do registro CRM: _____

4. Leito/Unidade de Internação _____ 5. Sexo _____ 6. Idade _____ 7. Altura **1,60** 8. Peso **70 kg**

MEDICAMENTO SOLICITADO

9. Nome do fármaco **KISRALI** 10. Forma farmacêutica (e.g.: cápsula, xarope, drággas) **RIBOCICLIBO 300m** 11. Dosagem (e.g.: mg/ml; ml; mg; UI) **300m**

12. Quantidade total prevista para o tratamento _____ 13. Quantidade prevista para 24 horas **600m**

14. JUSTIFICATIVA DO PEDIDO

P. **Problema clínico/Paciente** (características do paciente, diagnóstico, estadiamento, comorbidades, tratamentos prévios)
Paciente com ca. de mama com metástases para metástases de aramatas

I. **Intervenção** (medicamento ou correlato solicitado na expectativa de superioridade, com esquema posológico completo)
RIBOCICLIBO

C. **Comparador** (medicamento disponível para uso na situação clínica em pauta ou placebo na ausência de comparador)
PLACEBO

O. **Outcomes** (desfechos clínicos de interesse que se espera alcançar com a intervenção, incluindo dados de segurança)
MR0,54 SOBREVIVIA LIVRE PROGRESSIVA

Quando o medicamento não padronizado ou padronizado de uso restrito fora das indicações padronizadas no HC-UFMG¹ cujo custo total do tratamento ultrapassar 50% do valor da diária da AIH ou ultrapassar 50% da APAC (para quimioterápicos), devem ser anexados impressos de até 3 estudos com o melhor nível de evidência disponível que fundamenta a solicitação². Tais referências devem adequadamente responder à pergunta clínica estruturada (PICO).

15. Médico(a) - Nome legível e assinatura _____ 16. Telefone para contato _____ 17. N° Conselho _____ 18. Data _____

19. Médico(a) - docente/p _____ 20. N° Conselho _____ 21. Data _____

22. Custo unitário do medicamento _____ 23. Custo total do tratamento _____

INTERNADOS AIH

24. Código da AIH⁴ _____ 25. Valor da AIH⁴ _____

ONCO/HEMATO - APAC

26. Código do procedimento **0204020186** 27. Valor mensal da APAC **R\$ 492,00**

28. Chefia da Unidade (nome legível e assinatura)⁵ _____ 29. Número do Conselho _____ 30. Data _____

1. Disponível em <http://hospitranet.hc.ufmg.br/sistema-e-servicos/servico-de-farmacologia>
 2. Preferencialmente Meta-análises > Revisões Sistemáticas > Ensaios Clínicos Randomizados.
 3. Disponível em <http://www.tam.ufrj.br/listas-de-precos/>

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

2. Contexto

Dados extraídos do prontuário em 10/02/2026:

Paciente com 85 anos e diagnóstico de câncer de mama RH-positivo e HER-2 negativo, metastático. Mastectomia em julho de 2024, tratamento com letrozol desde outubro de 2024 (inibidor da aromatase), evoluindo com progressão hepática (aumento numérico e dimensional das lesões). Nesse cenário a equipe médica assistente indicou tratamento de segunda linha paliativa com ribociclibe.

*Informações retiradas do prontuário médico, não foi enviado relatório.

Sobre a Doença(1):

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres. O risco médio de câncer de mama ao longo da vida para uma mulher nos Estados Unidos foi estimado em 12,3% (ou seja, 1 em cada 8 mulheres). Mundialmente, foram estimados 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama em 2020 e cerca de 645 mil óbitos decorrentes da doença. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência de câncer de mama para 2020 foram de 66.280 casos, o que representa 29,7% dos cânceres em mulheres. Em 2019, ocorreram 18.068 mortes de mulheres por câncer de mama no país. Sem considerar os tumores de pele não melanomas, o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras, com risco estimado de 81,06 por 100 mil mulheres na Região Sudeste; 71,16 por 100 mil na Região Sul; 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e 21,34 por 100 mil na Região Norte.

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, bem como fatores de risco que consideram critérios histopatológicos, biológicos, moleculares e genéticos. Considera-se que o prognóstico é mais favorável quando o câncer de mama é diagnosticado e tratado precocemente comparado ao diagnóstico em estádios avançados ou com metástases sistêmicas. Um estudo acompanhou 1.381 casos de câncer de mama e identificou taxas de sobrevida global (SG) de 94,91% após um ano; 88,64% após três anos; 80,64% após cinco anos; e de 56,17% após dez anos, com um período médio de sobrevivência de 154,87 meses. Já nos casos de câncer de mama avançado, que compreende o localmente avançado e o metastático, a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 55% e de 18%, respectivamente. Uma coorte retrospectiva apontou que mulheres brasileiras têm maior risco de serem diagnosticadas com câncer de mama em idades mais jovens e estágio avançado do que em países de alta renda.

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, uma vez que as taxas de incidência aumentam a partir de 40 anos. No Brasil, a média de idade do diagnóstico de câncer de mama foi de 54 anos. Ainda, 41,1% das pacientes tinham menos de 50 anos ao diagnóstico, das quais 23,3% foram diagnosticadas no estágio I, 53,5% no estágio II e 23,2% no estágio III. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 96,84% para pacientes no estágio I, 94,16% no estágio II e 70,48% no estágio III.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

3. Pergunta estruturada

P – paciente em pós-menopausa com câncer de mama RH-positivo e HER-2 negativo, metastático (segunda linha);

I – ribociclibe + inibidor da aromatase;

C – inibidor da aromatase

O – sobrevida global, qualidade de vida e eventos adversos.

Pergunta descritiva: O uso da associação ribociclibe + inibidor da aromatase é seguro e efetivo no tratamento de câncer de mama RH-positivo e HER-2 negativo, metastático (segunda linha) quando comparado ao inibidor da aromatase em monoterapia?

4. Descrição da tecnologia solicitada

Bula publicada na ANVISA em 30/07/2018^a

Farmacodinâmica:

O ribociclibe é um inibidor seletivo da quinase dependente de ciclina (CDK) 4 e 6, resultando em valores de inibição de 50% (IC50) de 0,01 (4,3 ng/ml) e 0,039 μ M (16,9 ng/ml) em ensaios bioquímicos, respectivamente. Estas quinases são ativadas por ligação às D-ciclinas e desempenham um papel crucial nas vias de sinalização que conduzem à progressão do ciclo celular e à proliferação celular. O complexo ciclina D-CDK4/6 regula a progressão do ciclo celular através da fosforilação da proteína retinoblastoma (pRb).

Indicações:

Kisqali® (succinato de ribociclibe) é indicado para o tratamento de pacientes, com câncer de mama localmente avançado ou metastático, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto.

Em mulheres na pré ou perimenopausa, ou homens, a terapia endócrina deve ser combinada com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)

^a <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1266092?nomeProduto=Kisqali> (acesso em 10/02/2026)

5. Regulação sanitária

Registro na ANVISA^b

Registro nº 100681157 Validade: 07/2028.

6. Evidências encaminhadas

Não foram encaminhadas evidências para embasar pedido.

7. Evidências recuperadas na busca

7.1. Sumário de evidências UpToDate (“*Treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer*”)(2)

* Tradução literal de trechos

“PRINCÍPIOS GERAIS

Objetivos da terapia — Pacientes com câncer de mama metastático com receptor de estrogênio (RE) positivo frequentemente respondem à terapia endócrina (TE) isoladamente ou em combinação com agentes direcionados, que podem reduzir a carga tumoral e os sintomas, geralmente com menos efeitos colaterais e toxicidades do que a quimioterapia. Além disso, as TEs modernas parecem prolongar a progressão da doença e possivelmente a sobrevida, em comparação com as TEs mais antigas. No entanto, poucas pacientes com câncer de mama metastático serão curadas, e o objetivo da terapia é, principalmente, paliativo. Escolhemos a terapia com maior probabilidade de estabilizar ou reduzir a carga da doença com o mínimo de efeitos colaterais e mantemos essa terapia até que toxicidades inaceitáveis se tornem evidentes ou ocorra progressão da doença.

[...]

PACIENTES COM MAIS DE 12 MESES DESDE A TERAPIA ENDOCÊNICA ADJUVANTE OU SEM TERAPIA ENDOCÊNICA PRÉVIA

Para pacientes que progridem >12 meses do fim da terapia endócrina adjuvante (ET) e pacientes que apresentam câncer de mama metastático de novo, oferecemos ET de primeira linha em combinação com um inibidor de cinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, mas ET sozinha é uma alternativa aceitável, conforme discutido abaixo.

^b <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/1266092?nomeProduto=Kisqali> (acesso em 10/02/2026)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Terapia endócrina inicial

Als mais inibidores de CDK 4/6 — Nosso regime inicial preferido é um inibidor de CDK 4/6 com um inibidor de aromatase (AI). Mulheres na pré-menopausa devem ter supressão/ablação ovariana quando estiverem em Als. (Veja 'Supressão/ablação ovariana, em combinação com ET' abaixo.)

Justificativa para o uso de um inibidor de CDK 4/6 — Entre mulheres na pós-menopausa com câncer de mama positivo para receptor hormonal, combinações do IA letrozol com inibidores de CDK 4/6 (palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe) demonstraram sobrevida livre de progressão (SLP) melhorada em relação a um IA sozinho, e foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA neste cenário. A adição de ribociclibe a um IA também mostrou benefícios na sobrevida global (SG). Além disso, em uma meta-análise de nove ensaios randomizados com mais de 5000 pacientes na pós-menopausa, a adição de inibidores de CDK 4/6 à ET melhorou a SG (HR 1,33, IC 95% 1,19-1,48), mas aumentou os riscos de neutropenia, leucopenia e diarreia. Os inibidores de CDK 4/6 não foram comparados diretamente em ensaios clínicos. Os ensaios disponíveis estão resumidos na tabela.

Escolha entre agentes — Nossa abordagem para a escolha de agentes é a seguinte:

- Escolha entre inibidores de CDK 4/6 — Há vários fatores que precisam ser considerados em relação à escolha de inibidores de CDK 4/6. Consideramos qualquer um dos três inibidores de CDK 4/6 como opções aceitáveis, com uma escolha entre eles conduzida pela eficácia e perfil de toxicidade dos agentes. Tanto o ribociclibe quanto o abemaciclibe foram associados a ganhos de SG quando usados como terapia inicial, o que não foi observado com o palbociclibe. Para aqueles com doença visceral avançada, algumas evidências indicam que o ribociclibe ou o abemaciclibe estão associados a melhores resultados em comparação com a quimioterapia citotóxica. (Veja 'Considerações para aqueles com metástases viscerais extensas' acima.)

Palbociclibe e ribociclibe estão associados a maiores taxas de neutropenia do que abemaciclibe, enquanto abemaciclibe causa diarreia com mais frequência (tabela 1). Ribociclibe tem maior incidência de anormalidades nos testes de função hepática do que os outros agentes e pode causar prolongamento do intervalo QTc e, portanto, pode ser menos preferido para alguns pacientes (por exemplo, aqueles em agentes que prolongam o intervalo QTc). Palbociclibe pode ser preferido em relação a outros agentes em pacientes idosos, onde pode haver preocupações quanto à tolerância ao tratamento.

Dos três agentes, o abemaciclibe foi avaliado em pacientes com metástases cerebrais e pode ser preferido neste cenário. No entanto, esta é uma ocorrência muito rara no tratamento de primeira ou segunda linha do câncer de mama positivo para receptor hormonal. Os dados são discutidos em outro

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

lugar. (Consulte "Metástases cerebrais em câncer de mama", seção "Outras opções em subconjuntos específicos".)

Dados de sobrevida geral surgiram dos ensaios randomizados de inibidores de CDK 4/6 em combinação com um IA (tabela 1):

- O ribociclibe demonstrou benefício de sobrevida global quando adicionado a um IA ou IA mais supressão da função ovariana nos ensaios MONALEESA-2 (64 versus 51 meses; HR 0,76, IC de 95% 0,63-0,93) e MONALEESA-7 (58 versus 48 meses; HR 0,76, IC de 95% 0,61-0,96). (3)(4)

- O palbociclibe não demonstrou benefício de sobrevida global no ensaio PALOMA-2 (54 versus 51 meses; HR 0,96, IC de 95% 0,78-1,2); no entanto, houve dados de acompanhamento ausentes significativos que foram desequilibrados entre os braços. A análise combinada de PALOMA-1 e PALOMA-2 mostrou benefício de OS no grupo que teve um intervalo livre de doença de mais de 12 meses.

- No MONARCH 3, houve uma tendência para SG mais longa com a adição de abemaciclibe a um IA (mediana 67 versus 54 meses; HR 0,80, IC 95% 0,64-1,02), que não atingiu significância estatística, mas a diferença absoluta de 13 meses é considerada clinicamente significativa.

Em estudos pré-clínicos, ribociclibe e abemaciclibe são quatro e cinco vezes mais seletivos para CDK 4 do que CDK 6 e abemaciclibe tem um alvo CDK mais amplo, incluindo ciclina B-CDK1, ciclina A/E-CDK2 e ciclina T-CDK9, sugerindo potenciais diferenças entre os três diferentes inibidores de CDK 4/6.

Novos inibidores de CDK 4/6 (por exemplo, dalpiciclibe) estão sob investigação, com resultados promissores.”

7.2. Sumário de evidências Dynamed (“*Management of Metastatic Breast Cancer*”) (5)

* Tradução literal de trechos

“Tratamento da doença com receptor hormonal (RH) positivo e HER2 negativo

[...]

Terapia de segunda linha (e além) para câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo

- Em cada progressão da doença, considere a tomada de decisão compartilhada ao decidir sobre linhas adicionais de terapia, ponderando seus riscos e benefícios, levando em consideração o estado geral do paciente e suas preferências (NCCN Categoria 2A).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- As estratégias de manejo dependem da sensibilidade endócrina e da presença de crise visceral.
 - Para pacientes que não apresentam crise visceral ou não são refratários à terapia endócrina, considere terapia endócrina alternativa com ou sem terapia direcionada, ou terapia sistêmica não endócrina (NCCN Categoria 2A; ASCO Baseado em Evidências, Recomendação Forte, Evidência de Alta Qualidade).
 - Para pacientes que são refratários à terapia endócrina ou desenvolvem crise visceral, considere terapia sistêmica não endócrina (NCCN Categoria 2A).
- Os regimes preferenciais de terapia endócrina de segunda linha (ou posterior) incluem:
 - Fulvestranto mais inibidor de CDK4/6, caso o inibidor de CDK4/6 não tenha sido usado anteriormente (Categoria 1 da NCCN; Baseado em evidências da ASCO, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade)
 - Fulvestranto mais capivasertibe para pacientes com mutações em PIK3CA, AKT1 ou PTEN que tenham recebido ≥ 1 linha anterior de terapia endócrina (incluindo 1 linha em combinação com inibidor de CDK4/6) (Categoria 1 da NCCN; Baseado em evidências da ASCO, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade; Grau A, Nível I da ESMO)
 - Fulvestranto mais alpelisibe para pacientes com mutação em PIK3CA (Categoria 1 da NCCN; Baseado em evidências da ASCO, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade; Grau B, Nível I da ESMO)
 - Elacestrant para pacientes com mutação em ESR1 (Categoria 2A da NCCN; Baseado em evidências da ASCO, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade; Classificação ESMO A, Nível I)
 - Everolimus mais terapia endócrina (Categoria 2A da NCCN; Baseado em evidências da ASCO, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade; Classificação ESMO B, Nível I)

[...]

Recomendações de Gestão de Organizações Profissionais

Recomendações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

[...]

Recomendações da NCCN sobre terapia de segunda linha (ou além)

- Para pacientes com doença HR positiva e HER2 negativa que apresentam progressão na primeira linha e/ou linhas subsequentes de terapia²
 - No momento de cada progressão da doença, considere a tomada de decisão compartilhada ao decidir sobre linhas adicionais de terapia, ponderando os riscos e benefícios de uma linha adicional de terapia sistêmica, levando em consideração o estado geral dos pacientes e suas preferências (Categoria 2A da NCCN)
 - As estratégias de manejo dependem da sensibilidade endócrina e da presença de crise visceral

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Para pacientes que não apresentam crise visceral e não são refratários à terapia endócrina, considere terapia endócrina alternativa com ou sem terapia-alvo, ou terapia sistêmica não endócrina (Categoria 2A da NCCN)
- Para pacientes que não obtêm benefícios com 3 terapias endócrinas sequenciais (refratários à terapia endócrina) ou desenvolvem doença visceral sintomática ou crise visceral, considere terapia sistêmica não endócrina (Categoria 2A da NCCN)
- Regimes de terapia endócrina de segunda linha (ou posterior)
 - Regimes preferenciais
 - ❖ Fulvestranto mais inibidor de CDK4/6 (se Inibidor de CDK4/6 não utilizado anteriormente)
 - Fulvestranto mais ribociclibe (Categoria 1 da NCCN)
 - Fulvestranto mais abemaciclibe (Categoria 1 da NCCN)
 - Fulvestranto mais palbociclibe (Categoria 1 da NCCN)
 - Fulvestranto mais alpelisibe para pacientes com mutação PIK3CA (Categoria 1 da NCCN)
 - Fulvestranto mais capivasertibe para pacientes com mutações PIK3CA, AKT1 ou PTEN que receberam ≥ 1 linha anterior de terapia endócrina (incluindo 1 linha em combinação com inibidor de CDK4/6) (Categoria 1 da NCCN)
 - ❖ Everolimus mais terapia endócrina (Categoria 2A da NCCN)
 - Everolimus mais exemestano (apropriado para pacientes com progressão dentro de 12 meses ou durante o uso de inibidor de aromatase não esteroideal)
 - Everolimus mais Fulvestranto
 - Everolimus mais tamoxifeno

[...]

Recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)

[...]

Doença HR Positiva, HER2 Negativa

[...]

- Terapia endócrina de segunda e terceira linha para pacientes com câncer de mama metastático HR positivo e HER2 negativo.
 - Para pacientes sem histórico de uso de inibidor de CDK4/6 para doença metastática e que apresentem progressão da doença durante o tratamento com inibidores de aromatase para doença metastática ou com uma linha prévia de quimioterapia para doença metastática, ofereça fulvestranto em combinação com inibidor de CDK4/6 (ASCO: Baseado em evidências, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

[...]

- Outras opções terapêuticas (independentemente das mutações) incluem terapia endócrina mais everolimus (ASCO: Baseado em evidências, Recomendação forte, Evidência de alta qualidade), monoterapia com fulvestranto, monoterapia com inibidor de aromatase ou tamoxifeno.
- Referência - J Clin Oncol 2021 Dec 10;39(35):3959 (6)

[...]

Recomendações da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO)

[...]

Recomendações da ESMO sobre terapia de segunda linha (ou posterior)

- A terapia de segunda linha para pacientes com doença HR positiva e HER2 negativa deve ser baseada na agressividade da doença, na sobrevida livre de progressão com terapia endócrina anterior, em alterações somáticas ou germinativas, na extensão e função dos órgãos e no perfil de toxicidade (Grau B da ESMO, Nível V)
- Considere ≥ 2 linhas de terapia endócrina antes de mudar para terapia sistêmica não endócrina (Grau B da ESMO, Nível V)
- Regimes de terapia de segunda linha para pacientes sensíveis à terapia endócrina
 - Para pacientes com alterações em PIK3CA, AKT1 ou PTEN após ≥ 1 linha de terapia endócrina anterior ou que apresentaram recorrência dentro de 12 meses após terapia endócrina adjuvante, ofereça fulvestranto mais capivasertibe se fulvestranto ou terapia direcionada a PIK3CA não tiverem sido usados anteriormente (Grau A da ESMO, Nível I)
 - Para pacientes com mutações em PIK3CA (éxons 7, 9 ou 20), que receberam inibidor de aromatase e têm função normal para níveis elevados de HbA1c, considere fulvestranto mais alpelisibe (Grau B, Nível I da ESMO).
 - Para pacientes com mutação ESR1, ofereça elacestrante (Grau A, Nível I da ESMO) ou considere everolimo mais fulvestranto se o elacestrante não estiver disponível (Grau B, Nível V da ESMO).
 - Para pacientes com mutações germinativas BRCA1 ou BRCA2 ou mutações germinativas PALB2 (Grau A, Nível I da ESMO) ou mutações somáticas BRCA1 ou BRCA2 (Grau B, Nível I da ESMO), ofereça inibidor de PARP (olaparibe ou talazoparibe).
 - Para pacientes sem as alterações acima, os regimes alternativos são os seguintes:
 - Everolimo mais exemestano, fulvestranto ou tamoxifeno (Grau B, Nível I da ESMO) com profilaxia para estomatite (usando enxaguante bucal com corticosteroides).

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Terapia endócrina alternativa (com ou sem inibidor de CDK4/6) não utilizada em primeira linha, como fulvestranto mais ribociclib ou abemaciclib ou monoterapia com fulvestranto (Grau C da ESMO, Nível II)
 - Para pacientes na perimenopausa ou pré-menopausa, oferecer a adição de supressão ovariana à terapia endócrina.
 -

[...]

Eficácia da terapia combinada de ribociclib e terapia endócrina

Resumo das Evidências

A adição de ribociclib à terapia endócrina em primeira ou segunda linha melhora a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático HR positivo e HER2 negativo, independentemente do estado menopausal. O ribociclib pode aumentar o risco de toxicidades hematológicas, como neutropenia e leucopenia.

[...]

ENSAIO RANDOMIZADO J Clin Oncol 2018 Ago 20;36(24):2465 (7)

ENSAIO RANDOMIZADO LN Engl J Med 2020 Fev 6;382(6):514 (8)

A adição de ribociclib ao fulvestranto em primeira ou segunda linha pode melhorar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, mas pode aumentar o risco de neutropenia e leucopenia em pacientes do sexo feminino pós-menopáusicas com câncer de mama localmente recorrente ou metastático, HR positivo e HER2 negativo, com ≤ 1 terapia endócrina prévia para doença avançada.

[DynaMed Nível 2]

Detalhes do estudo

- Com base em ensaio randomizado e estudo de acompanhamento com ocultação de alocação não especificada.
- 726 pacientes do sexo feminino, pós-menopáusicas (idade mediana de 63 anos), com câncer de mama avançado HR positivo e HER2 negativo, que não haviam recebido tratamento prévio (50%) ou que haviam recebido 1 terapia endócrina anterior para doença avançada, foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber ribociclib 600 mg/dia por via oral durante 3 semanas, seguido de 1 semana de intervalo, mais fulvestranto 500 mg por via intramuscular no dia 1 de cada ciclo de 28 dias (dose adicional no dia 15 do primeiro ciclo) versus placebo mais fulvestranto.
 - Todas as pacientes apresentavam doença metastática ou recidiva locorregional não passível de tratamento curativo.
 - Acompanhamento mediano de 20,4 meses.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- 100% incluídas na análise.
- Comparação entre ribociclib mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto.
 - Sobrevida livre de progressão mediana de 20,5 meses versus 12,8 meses (razão de risco 0,59). IC 95% 0,48-0,73)
 - Taxa de resposta global de 32,4% vs. 21,5% (p < 0,001, NNT 10)
 - Neutropenia de grau 3-4 em 53% vs. 0% (sem valor de p relatado)
 - Leucopenia de grau 3-4 em 14% vs. 0% (sem valor de p relatado)
- Resultados consistentes para sobrevida livre de progressão em subgrupos pré-especificados de pacientes sem tratamento prévio, pacientes que receberam 1 terapia endócrina anterior para doença avançada, pacientes com doença visceral e pacientes sem doença visceral
- Referência - Ensaio MONALEESA-3 (J Clin Oncol 2018 Aug 20;36(24):2465) (7)

- Análise do estudo MONALEESA-3 com acompanhamento mediano de 39,4 meses
 - 100% dos pacientes foram incluídos na análise
 - A duração mediana do tratamento foi de 15,8 meses no grupo ribociclib e 12 meses no grupo placebo
 - Comparação entre ribociclib mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto
 - Sobrevida global estimada em 42 meses: 57,8% vs. 45,9% (p = 0,0045, NNT 9)
 - Sobrevida global mediana ainda não atingida vs. 40 meses
 - Sobrevida livre de progressão mediana em pacientes recebendo tratamento de primeira linha: 33,6 meses vs. 19,2 meses (análise descritiva)
 - Neutropenia de grau 3-4 em 57,1% vs. 0,8% (sem valor de p relatado)
 - Efeitos tóxicos hepatobiliares de grau 3-4 em 13,7% vs. 5,8% (sem valor de p relatado)
 - Prolongamento do intervalo QT de grau 3-4 em 3,1% vs. 1,2% (sem valor de p relatado)
 - Doença pulmonar intersticial de grau 3-4 em 0,2% vs. 0% (sem valor de p relatado)
 - Referência - N Engl J Med 2020 Feb 6;382(6):514 (8)

- Resultados consistentes com acompanhamento mediano de 70,8 meses
 - Todos os pacientes foram incluídos na análise de sobrevida
 - Comparando ribociclib mais fulvestranto versus placebo mais fulvestranto
 - Sobrevida global mediana
 - Na análise de todos os pacientes, 52,2 meses versus 41,5 meses (razão de risco [RR] para óbito 0,75, IC 95% 0,62-0,92)
 - Na análise de 365 pacientes em primeira linha, 67,6 meses versus 51,8 meses (RR para óbito 0,67, IC 95% 0,5-0,9)
 - Na análise de 347 pacientes em segunda linha, 39,7 meses versus 33,7 meses (RR para óbito 0,8, IC 95% 0,61-1,05)
 - Eventos adversos de grau 3-4 na análise de 365 pacientes em primeira linha

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Neutropenia de grau 3-4 em 60,3% vs. 1,6% (sem valor de p relatado)
- Leucopenia de grau 3-4 em 15,6% vs. 0% (sem valor de p relatado)
- Toxicidade hepatobiliar de grau 3-4 em 13,5% vs. 3,9% (sem valor de p relatado)
- Infecções de grau 3-4 em 8,9% vs. 4,7% (sem valor de p relatado)
- Prolongamento do intervalo QT de grau 3-4 em 5,1% vs. 0,8% (sem valor de p relatado)
- Referência - Breast Cancer Res 2023 Aug 31;25(1):103 (9)”

7.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Câncer de Mama – CONITEC 2024 (1)

*Cópia de trechos do documento

“8.7. Doença metastática – Estádio IV

[...]

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. A disseminação da doença metastática pode ocorrer por meio da via linfática ou hematogênica. Mesmo sem a perspectiva de cura, o câncer de mama metastático é tratável. A mediana de sobrevida destas pacientes é de aproximadamente dois a três anos (com amplitude de poucos meses a muitos anos), dependente do comportamento da doença e da localização da(s) metástase(s).

[...]

8.7.3. Câncer de mama avançado RH positivo

[...]

8.7.3.1 Pacientes pós-menopáusicas

[...]

Segunda linha terapêutica

Caso não tenha sido utilizado na primeira linha de tratamento, a opção é o uso de fulvestranto na dose de 250 mg que, apesar de menos eficaz que a dose de 500 mg, mostrou ser igualmente eficaz em comparação ao uso de exemestano. Na falha de inibidor não esteroideal, como anastrozol ou letrozol, ainda pode ser utilizado um inibidor esteroideal, como exemestano. Os dados de uso de tamoxifeno nesta situação demonstram um benefício restrito à taxa de resposta.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Na segunda linha terapêutica, os inibidores de CDK4/6 demonstraram aumento de sobrevida livre de progressão e melhora da taxa de resposta objetiva quando utilizados em associação ao fulvestranto. Porém, não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados. Após avaliação da Conitec, a classe de inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) foi incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com RH+ e HER-2 negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021, independentemente da linha terapêutica.

O uso de everolimo, um inibidor de mTOR, em combinação com exemestano, após falha de uma primeira linha hormonal, demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão sem benefício estatisticamente significativo em sobrevida global. Contudo, a Conitec recomendou a sua não incorporação ao SUS, considerando que havia apenas um estudo clínico de pequena magnitude do efeito, alto impacto orçamentário e a relação de custo-efetividade incremental.

Alpelisibe associado ao fulvestranto pode ser uma nova opção após falha de um IA em primeira linha terapêutica. Para pacientes com mutação PIK3CA, o uso de alpelisibe associado ao fulvestranto demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão em comparação com fulvestranto isoladamente ao custo de um aumento da toxicidade do tratamento^{142,143}. O alpelisibe já recebeu aprovação pela Anvisa, mas ainda não foi avaliado pela Conitec.

Assim, as alternativas terapêuticas aceitas para segunda linha que inclui tratamento hormonal, conforme descrito no Quadro 15.

Quadro 15. Esquemas terapêuticos de segunda linha para pacientes (pós-menopausa) com câncer de mama avançado (estádio IV) RH positivo e HER-2 negativo.

Possíveis esquemas
- Inibidor CDK 4/6 (se não tiver sido usado na 1ª linha) + fulvestranto ou IA ou
- Fulvestranto ou
- Exemestano ou
- IA ou
- Tamoxifeno

Legenda:

Inibidor CDK 4/6: palbociclibe e ribociclibe (ciclo completo de 28 dias, sendo 21 dias consecutivos, seguido por sete dias sem tratamento - esquema 3/1) ou abemaciclibe (em ciclos mensais)

Fulvestranto (dose mensal de 250 mg por via intramuscular)

Exemestano: 25 mg/dia em monoterapia.

Fonte: Elaboração própria.

”

7.4 Relatório de recomendação da CONITEC: Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- (10)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

*Cópia de trechos do documento

6.1.3. SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

6.1.3.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

6.1.3.1.1. Sobrevida global

Tratamento de primeira linha – pós-menopausa

Pacientes que realizaram tratamento com letrozol apresentaram uma SG de 33 meses e com o ribociclibe associado ao letrozol não foi estimado. Não foi possível avaliar se houve diferença significativa entre os grupos, considerando a imaturidade dos dados.

NMA não foi realizada por haver apenas dois estudos neste subgrupo de análise e somente um possuir dados de sobrevida global.

6.1.3.1.2. Sobrevida livre de progressão

[...]

Tratamento de primeira ou segunda linha –pós-menopausa

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 20,5 meses e com fulvestranto foi de 12,8 meses. Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo ribociclibe, o qual o qual apresentou SLP média superior de 7,70 meses (IC95%: 4,21 – 11,19).

A NMA demonstrou que o ribociclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média inferior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol na SLP. Não foi verificada diferença significativa quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto, anastrozol ou letrozol, e fulvestranto.

6.1.3.1.3. Resposta objetiva

[...]

Tratamento de primeira ou segunda linha –pós-menopausa

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 32,3% (n = 156) e com fulvestranto foi de 21,6% (n = 52). Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que recebeu ribociclibe, o qual apresentou um risco relativo de 1,69 vezes (IC95%: 1,20 – 2,37) para a ocorrência da resposta objetiva.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

A NMA não foi realizada por haver apenas dois estudos neste subgrupo de análise e um destes não possuir dados relativos a este desfecho.

6.1.3.1.4. Resposta objetiva e controle da doença

[...]

Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa

Pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram resposta objetiva e controle da doença de 65,8% (n = 318) e com fulvestranto foi de 56% (n = 135). Foi verificada diferença significativa entre os grupos, favorecendo o grupo que recebeu ribociclibe, o qual apresentou um risco relativo de 1,52 vezes (IC95%: 1,10 – 2,09) para a ocorrência da resposta objetiva e controle da doença.

A NMA demonstrou que ribociclibe associado ao fulvestranto possui maior risco (RR: 1,175; IC95%: 1,033 – 1,337) de apresentar resposta objetiva e controle da doença quando comparado ao fulvestranto. Não foi verificada diferença significativa quando comparado ao abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol, abemaciclibe associado ao fulvestranto, e anastrozol ou letrozol.

[...]

6.1.3.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O uso do ribociclibe em terapia combinada, para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, resultou em desfecho favorável relacionado à sobrevida livre de progressão e à sobrevida global ao ser comparado com anastrozol, letrozol, tamoxifeno ou fulvestranto. No entanto, a utilização deste medicamento promove aumento na ocorrência dos seguintes eventos adversos: neutropenia, diarreia, vômito e fadiga. Desta forma, devem ser observados riscos em relação aos benefícios mediante à prescrição do ribociclibe.

6.1.3.4. Qualidade geral da evidência

Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram risco de viés elevado. Essa classificação foi obtida devido, principalmente, à apresentação de dados parciais dos estudos e sub análises na população avaliada. Devido aos estudos incluídos ainda estarem em andamento, recomenda-se o acompanhamento dos resultados, de forma reduzir os riscos de viés apresentados até o presente momento. No que diz respeito à qualidade geral do corpo de evidências, ela foi muito baixa ou baixa para todas as comparações feitas. Esse resultado se deve ao viés dos estudos, viés de publicação, imprecisão, heterogeneidade e incoerência dos resultados incluídos na NMA.”

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 103ª reunião ordinária, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 674/2021”

8. Aplicabilidade

8.1 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC

Foi recomendada a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

8.2 APAC

Há informação sobre APAC disponível para o paciente no valor de R\$ 492,00.

INTERNADOS AIH		
24. Código da AIH ⁴	25. Valor da AIH ⁴	
ONCO/HEMATO - APAC		
26. Código do procedimento <i>0304020186</i>	27. Valor mensal da APAC <i>R\$ 492,00</i>	
28. Chefia da Unidade (nome legível e assinatura) ⁵	29. Número do Conselho	30. Data

1. Disponível em <http://nosaintranet.hc.ufmg.br/setores-e-servicos/Setor-de-Farmacia>

8.3 Custo

- Valor anual do tratamento (se até progressão ou toxicidade, calcular tratamento para 12 meses):
R\$245,56 x 3 cps por 21 dias em cada mês = R\$ 185.643,36 (custo anual)
- Valor mensal do déficit/superávit: déficit de R\$ 14.978,28
- Medicamento Padronizado no HC UFMG: Não

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)



9. Recomendações

- Paciente com diagnóstico de câncer de mama RH-positivo e HER-2 negativo, metastático. Mastectomia em julho de 2024, tratamento com letrozol desde outubro de 2024 (inibidor da aromatase), evoluindo com progressão da doença. Nesse cenário a equipe médica assistente indicou tratamento de segunda linha paliativa com ribociclibe.
- Os sumários de evidência, diretrizes de especialidades e protocolo do ministério da saúde indicam ribociclibe em associação ao fulvestranto como tratamento preferencial de segunda linha em pacientes com câncer de mama RH-positivo e HER-2 negativo, metastático que não receberam previamente um inibidor de ciclina (cenário desta NT).
- A CONITEC recomendou a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde. Porém ainda não há linha de financiamento estabelecida / reajuste adequado da APAC.
- Há evidência de moderada qualidade, proveniente de ensaio clínico randomizado, que o ribociclibe em associação ao fulvestranto aumenta SG e eventos adversos em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama avançado HR positivo e HER2 negativo, que não haviam recebido tratamento prévio ou que haviam recebido 1 terapia endócrina anterior para doença avançada (cenário da NT):
 - Na análise de todos os pacientes, 52,2 meses versus 41,5 meses (HR para óbito 0,75, IC 95% 0,62-0,92)
 - Na análise de 365 pacientes em primeira linha, 67,6 meses versus 51,8 meses (HR para óbito 0,67, IC 95% 0,5-0,9)
 - Na análise de 347 pacientes em segunda linha, 39,7 meses versus 33,7 meses (HR para óbito 0,8, IC 95% 0,61-1,05)
 - Neutropenia de grau 3-4 em 53% vs. 0% (sem valor de p relatado)
 - Leucopenia de grau 3-4 em 14% vs. 0% (sem valor de p relatado)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

- Segundo o modelo de diferença mínima clinicamente importante (MCID) da ESMO, um aumento de ≥ 6 e < 9 meses de sobrevida global + $HR \leq 0,7$ (limite inferior do IC95%) num cenário de SG ≥ 24 meses no grupo controle será considerado de moderada significância. Os achados do ECR com ribociclibe + fulvestranto no cenário de segunda linha preenchem esses critérios, especialmente no contexto de 1ª linha. Cabe destacar que os referidos ganhos potenciais de SLP e SG ocorrem às custas de aumento expressivo na taxa de eventos adversos, em especial neutropenia (NNH = 2) e suas possíveis consequências como intercorrências infecciosas que, em geral, demandam tratamento em regime de internação. (11)

- Medicamento não padronizado no HC-UFMG. Possui indicação em bula para a solicitação pleiteada.

- Impacto orçamentário: **Déficit** mensal estimado de R\$ 14.978,28 (ver detalhes no item “Aplicabilidade”).

- Cabe especial atenção à viabilidade financeira, a ausência de análises de custo-efetividade para a PICO em pauta, assim como a impossibilidade de avaliação de valores e preferências do paciente na balança de riscos x benefícios da intervenção, que não são objetos de análise do NATS. Entendemos que no cenário de um Hospital Público, em que pesem os eventuais benefícios esperados da tecnologia, o déficit orçamentário estimado com seu uso é substancial, o que, pode implicar em prejuízo assistencial de outras linhas de cuidado prioritárias da instituição e com impacto em desfechos clínicos igualmente relevantes em outros agravos também prevalentes.

Comparação Sumária da Intervenção proposta (ribociclibe + inibidor da aromatase) vs Disponível / comparadora (inibidor da aromatase + placebo)	
Benefícios potenciais	Aumento de sobrevida global (6 meses)
Riscos potenciais	Aumento de neutropenia (NNH 2) e leucopenia (NNH 7)
Grau de Confiança Científica nos resultados / desfechos disponíveis	Moderada
Custo	Déficit mensal estimado de R\$ 14.978,28

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Referências

1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Câncer de Mama. 2024.
2. X C, Sparano JA. Treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. UpToDate - 06/02/2026. 2026.
3. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2022 Mar 10;386(10):942–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114663>
4. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jul 25;381(4):307–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>
5. Ueno NT, Lee R, Scheer AS, Shah CS. Management of Metastatic Breast Cancer. Dynamed - 06/02/2026. 2026.
6. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol [Internet]. 2021 Dec 10;39(35):3959–77. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392>
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol [Internet]. 2018 Aug 20;36(24):2465–72. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.9909>
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 6;382(6):514–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911149>
9. Neven P, Fasching PA, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2– advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. Breast Cancer Res [Internet]. 2023 Aug 31;25(1):103. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-023-01701-9>
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. 2021.
11. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). Ann Oncol [Internet]. 2025 Aug;36(8):866–908. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753425001668>

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Anexos – Sistema GRADE de Recomendação

Figura 1: Qualidade da evidência

Certeza	Símbolo	Interpretação
Alta	⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.
Moderada	⊕ ⊕ ⊕ ○	Há moderada confiança na estimativa do efeito. O verdadeiro efeito está próximo ao efeito estimado, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente.
Baixa	⊕ ⊕ ○ ○	A confiança na estimativa de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.
Muito baixa	⊕ ○ ○ ○	Há pouca confiança na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito provavelmente é substancialmente diferente do efeito estimado.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ. 2008 May 10;336(7652):1049-51.

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013 Jul;66(7):719-25.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)

Quadro 2 – Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotográfico e gravação, ou qualquer outro, sem a permissão expressa da Alta Administração do Hospital das Clínicas - UFMG (LEI nº 9.610/98)