

Palbociclibe 75mg, 100mg e 125mg e seu processo de padronização no âmbito do Distrito Federal

Palbociclibe 75mg, 100mg and 125mg and their standardization process in the Federal District

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva¹

Marcus Tulio Batista Silva

Walleska Fidelis Gomes Borges

¹Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Carvalho Rocha Alves da Silva

juliana_alves13@msn.com

Resumo

Introdução: O medicamento denominado de Palbociclibe é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação com terapia endócrina: (1) Com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou (2) Com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia. **Objetivo:** Avaliar a solicitação de padronização do medicamento Palbociclibe na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF). **Metodologia:** Foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. Diante dessa solicitação, recebida pela CCFT, foi feita a análise considerando literatura atualizada sobre esse produto. Foram encontrados 1446 artigos, sendo 10 incluídos nessa análise. **Conclusão:** Por não haver literatura robusta em relação a desfechos de qualidade de vida e altos custos, esse medicamento não foi padronizado no âmbito do Distrito Federal.

Palavras-Chave: Palbociclibe, Acesso ao Medicamento, Sistema Único de Saúde.

Abstract:

Introduction: The drug called Palbociclib is indicated for the treatment of advanced or metastatic HR (hormone receptor) positive and HER2 (human epidermal growth factor receptor) negative breast cancer, in combination with endocrine therapy: (1) With aromatase inhibitors third-generation (anastrozole, letrozole, or exemestane) as initial endocrine therapy in postmenopausal women; or (2) With fulvestrant in women who have received prior therapy. **Objective:** Standardization of this drug was requested in the List of Medicines of the Federal District (REME-DF). **Methods:** For this, a health technology assessment tool was used, through a bibliographic survey in Medline databases via PubMed; Embase, Cochrane Library and Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. In view of this request, received by the CCFT, an analysis was carried out considering up-to-date literature on this product. 1446 articles were found, 10 of which were included in this analysis. **Conclusion:** For lack of robust literature regarding quality-of-life outcomes and high costs, this drug has not been standardized within the Federal District.

Keywords: Palbociclib, Health Services Accessibility, Unified Health System.

Introdução

O medicamento denominado de Palbociclibe é indicado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo, em combinação

com terapia endócrina: (1) Com inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol, letrozol ou exemestano) como terapia endócrina inicial em mulheres pós-menopausa; ou (2) Com fulvestranto em mulheres que receberam terapia prévia¹.

O Palbociclibe é classificado como inibidor de CDK

4/6, pelo seu mecanismo de ação. Avaliando a associação entre inibidores da aromatase mais inibidores de CDK 4/6, é possível identificar que mulheres que progridem, pelo menos 12 meses após o término da terapia endócrina (TE) adjuvante, e pacientes que apresentam câncer de mama metastático de novo e receberam TE de primeira linha. O regime preferido para a maioria desses pacientes é um inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6 com um inibidor da aromatase (IA). Mulheres na pré-menopausa devem ter supressão / ablação ovariana quando em uso de IA².

No entanto, o fulvestranto é um inibidor de CDK 4/6 é uma alternativa apropriada, particularmente para aqueles com tratamento anterior com AIs. O tratamento de agente único com fulvestranto ou um AI sozinho também pode ser apropriado para aqueles com baixa carga de doença ou aqueles que são menos propensos a tolerar o tratamento combinado. Além disso, a combinação de fulvestranto mais anastrozol é uma alternativa aceitável para a combinação de inibidor AI / CDK 4/6 para a paciente que apresenta câncer de mama metastático de novo (e, portanto, TE nunca usado)².

Para pacientes que não receberam um inibidor da aromatase (IA) no cenário adjuvante, a monoterapia com IA pode ser apropriada. Embora o fulvestranto como agente único tenha mostrado melhor atividade do que a inibição da aromatase, alguns pacientes podem preferir a terapia oral à injeção intramuscular².

A sequência ideal após a progressão no TE não está bem definida e várias estratégias são possíveis. Para a maioria das mulheres que progridem com TE adjuvante ou dentro de 12 meses após a conclusão, ou que progridem no tratamento de primeira linha para doença metastática, passa-se para as opções de TE de linha subsequente. No entanto, para a minoria de pacientes com evidência de dano ao órgão-alvo devido a extensas metástases viscerais, a quimioterapia é apropriada. O tratamento à base de fulvestranto é geralmente uma opção apropriada para pacientes que apresentaram progressão com um inibidor de aromatase (IA) anterior. Se eles não foram tratados anteriormente com um inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, o fulvestranto mais um inibidor de CDK 4/6 é o tratamento apropriado. Se eles foram tratados anteriormente com um inibidor de CDK 4/6, a abordagem

é determinada pelo status da subunidade catalítica alfa (PIK3CA) do fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase do tumor².

O objetivo do estudo é a busca de evidências na literatura quanto à eficácia e segurança do medicamento Palbociclib e que justifique a sua inclusão na Lista de Medicamentos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Metodologia

Foi utilizada ferramenta de avaliação de tecnologias em saúde, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline via PubMed; Embase, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Com o objetivo de identificar estudos que comprovassem a eficácia e a segurança do medicamento Palbociclib para o uso em pacientes de câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo.

Foram feitas buscas por Revisões Sistemáticas (RS) e Meta-análises, consideradas as melhores evidências científicas para a avaliação em questão. A data de corte, após análise da literatura disponível, foi a partir de 2018, uma vez que os dados mais atualizados sobre o tema eram mais robustos e comparativos e os dados mais antigos foram considerados nas revisões sistemáticas e meta-análises mais atuais.

Foram considerados apenas estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

Não foram selecionados estudos cujo acesso ao texto completo não estivesse disponível, revisões narrativas, estudos de um único braço, estudos de titulação de dose, estudos retrospectivos, estudos observacionais, fase I, II ou IV, coortes, revisões simples da literatura, artigos de baixa evidência científica, duplicatas, estudos sobre farmacocinética e/ou farmacodinâmica (visto não serem o objetivo da análise) e avaliações econômicas realizadas em outros países (visto não são transponíveis de uma realidade para outra) e estudos do uso desse medicamento em associação (que não às relacionadas com as associações em bula), impedindo análise individual da terapia, além disso foram excluídos artigos que não tratavam sobre HER2- e textos em formato de resumo.

Tabela 1. Definição da pergunta PICO

População	Pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo.
Intervenção	Palbociclibe
Comparador	Todas as alternativas foram consideradas
Desfecho (<i>outcomes</i>)	Eficácia e Segurança geral

Pergunta

O medicamento Palbociclibe é seguro, eficaz e farmacoeconomicamente viável para o uso em pacientes câncer de mama avançado ou metastático HR (receptor hormonal) positivo e HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) negativo?

Tabela 2. Estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Quantidade de artigos encontrados
PubMed	((("palbociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR clinicaltrialphaseii[Filter] OR clinicaltrialphaseiii[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))	90
Cochrane Library	(palbociclib) AND breast cancer in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	340
EMBASE	('palbociclib'/exp OR palbociclib) AND ('breast cancer'/exp OR 'breast cancer' OR (('breast'/exp OR breast) AND ('cancer'/exp OR cancer))) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)	861
BVS	(palbociclib) AND breast cancer AND (type_of_study:("clinical_trials" OR "systematic_reviews" OR "health_technology_assessment"))	155

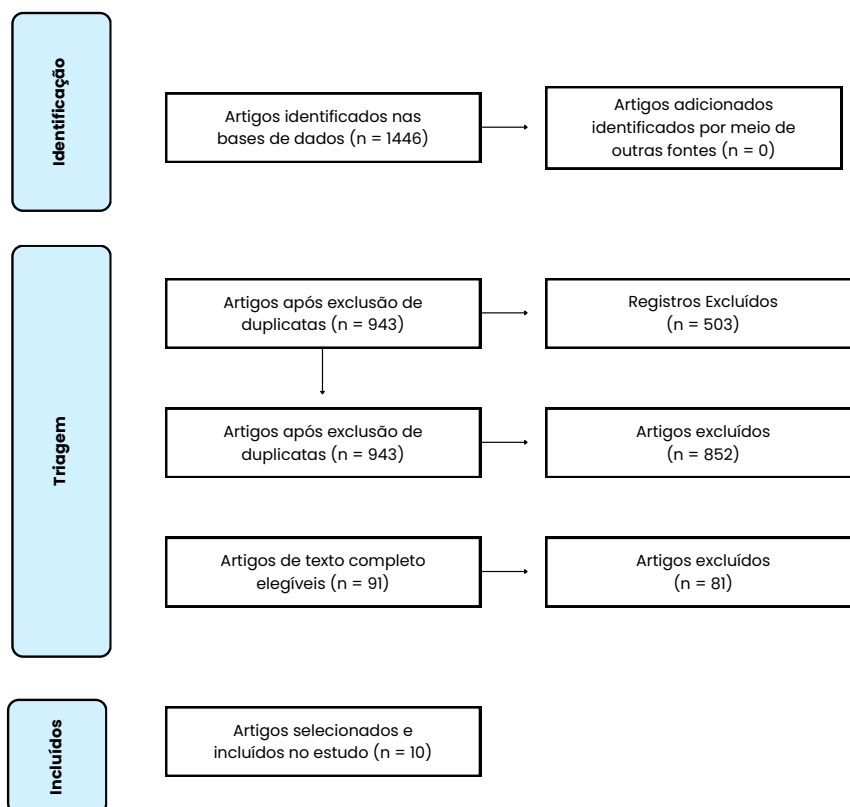


Figura 1. Fluxograma de triagem de artigos³

Resultados e discussão

A Tabela 3 abaixo traz em síntese todos os artigos incluídos, bem como os principais achados nestes estudos. Tais artigos serão discutidos ao longo dos resultados e discussão.

Tabela 3. Síntese dos artigos incluídos e principais achados

Titulo	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies	2021	Londres	Harbeck N, Bartlett M, Spurdén D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, Cameron C, Mitra D, Zhou A.	Future Oncology	Inglês	Estudos de vida real disponíveis sugerem que CDK4 / 6i estão associados a melhores resultados em HR + / HER2- a / mBC, embora estudos adicionais com períodos de acompanhamento mais longos serem necessários.
Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.	2020	EUA	Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, Puglisi F, De Placido S, Paris I, De Placido P, Venturini S, De Laurentis M, Conte P, Juric D, Llombart-Cussac A, Pusztai L, Prat A, Jerusalem G, Di Leo A, Generali D.	JNCI: Journal of the National Cancer Institute	Inglês	Com o foco no Palbociclib a OS foi significativamente maior no grupo que recebeu a associação apenas nos casos de sensibilidade à ET, idade maior ou igual a 65 anos e pós menopausa. ⁵

Título	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	2020	Suiça	Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, Rella FD, Fusco G, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Pensabene M, De Laurentiis M.	International Journal of Molecular Sciences	Inglês	Em contraste, essa meta-análise demonstra que adicionar inibidores de CDK4 / 6 a ET é benéfico em termos de PFS, independentemente da presença de metástases viscerais, o número de locais metastáticos e o comprimento do intervalo de tratamento.
Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis.	2020	EUA	Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, Huang TC.	Medicine	Inglês	A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico. 7.
Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis	2020	EUA	Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E.	Cancer Treatment Reviews	Inglês	Eficácia dos 3 medicamentos se mostrou semelhante. Em comparação com palbociclibe, para a associação com inibidores de aromatase (AI), o HR para PFS para ribociclibe foi de 0,98 e para abemaciclibe 1.02. Para a associação com fulvestranto, o HR foi de 0,88 e 0,93, respectivamente.
Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	2020	EUA	Ramos-Esquivel A, Hernández-Romero G, Landaverde DU.	Cancer Treatment Reviews	Inglês	As únicas diferenças encontradas entre esses medicamentos dependem de seu perfil de toxicidade
Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis	2020	Coréia	Liu S, Sun X, Xu X, Lin F.	Journal of Breast Cancer	Inglês	Em conclusão, essa meta-análise demonstrou que fulvestranto ou AI combinados com outras drogas antitumorais, geralmente, podem melhorar o prognóstico para câncer de mama avançado de receptor de hormônio positivo / HER2-negativo com eventos adversos controláveis.
The effect of addition of cyclindependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: A systematic review and meta analysis.	2019	EUA	Bebero, K.G.M.; Marayag, E.J.A.; Regala, E.V	JCO Global Oncology	Inglês	A adição do inibidor de CDK 4/6 à terapia endócrina aumenta o risco de toxicidade cardiovascular em 39% em comparação com a terapia endócrina sozinha. Hipertensão e prolongamento do intervalo QT foram os eventos adversos cardiovasculares comuns com aumento do risco em 14% e 130%, respectivamente.

Título	Ano	País	Autores	Periódico	Idioma	Principais Achados
Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	2020	Londres	Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH	Breast Cancer Res Treat.	Inglês	Nenhuma diferença significativa não foi observada entre os inibidores CD4/6 e outros agentes na análise de OS, ORR e eventos adversos.
Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis.	2019	Reino Unido	Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D.	The Lancet Oncology	Inglês	Dessa forma, as recomendações para tratamento inicial é a de que pacientes sem metástases viscerais extensas ou rapidamente progressivas são candidatos apropriados para TE. Já para o tratamento de linha subsequente a sequência ideal, após a progressão no TE, não está bem definida e várias estratégias são possíveis.

Foram avaliados 10623 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.¹⁴

Estudos incluídos de palbociclib: PALOMA 1, 2 E 3.¹⁴

Os AEs relatados para palbociclib incluíram náusea, diarreia e neutropenia. Em um estudo de palbociclibe mais IA em todas as linhas de terapia, 22,5% dos pacientes relataram náuseas (eventos de grau 3/4: 1,5%) e 17,4% relataram diarreia (eventos de grau 3/4: 0,6%). Um estudo relatou incidência de diarreia de grau 3/4 para palbociclibe mais IA e palbociclibe mais fulvestranto em todas as linhas de terapia: 1 e 0%, respectivamente. As taxas de neutropenia foram relatadas em quatro estudos: 81,2% para palbociclibe de primeira linha mais AI 66,5 a 74,6% para palbociclibe mais IA em todas as linhas de terapia e 93,3% para palbociclibe mais fulvestranto de segunda linha.¹⁴

Estudos de vida real disponíveis sugerem que CDK4 / 6i estão associados a melhores resultados em HR + / HER2- a / mBC, embora estudos adicionais com períodos de acompanhamento mais longos serem necessários.¹⁴

Foram avaliados 3421 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁵

Nesse estudo, os participantes foram divididos para verificar o desfecho de sobrevida global nos diferentes grupos de participantes da pesquisa.⁵

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁵

Inibidores de CDK4 / 6 em combinação com ET em comparação com ET sozinha melhoram a OS independentemente da idade, estado da menopausa, sensibilidade endócrina e envolvimento visceral e deve ser preferido como terapia inicial em vez de monoterapia endócrina.⁵

Com o foco no Palbociclibe a OS foi significativamente maior no grupo que recebeu a associação apenas nos casos de sensibilidade à ET, idade maior ou igual a 65 anos e pós menopausa.⁵

Foram avaliados 4580 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁶

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁶

Nesse estudo, os participantes foram divididos para verificar o desfecho de progressão livre de doença nos diferentes grupos de participantes da pesquisa.⁶

Os dados de sobrevida geral são relativamente imaturos. Apesar disso, combinando as estimativas atuais de ensaios clínicos, os resultados demons-

tram que a adição de inibidores de CDK4 / 6 ao ET produz uma melhora na sobrevida geral. Esta melhora é evidente tanto em pacientes sensíveis ao IA quanto em pacientes resistentes ao IA apoiando fortemente o uso de inibidores de CDK4 / 6 como tratamento padrão ouro em ambas as populações de pacientes. Uma polêmica questão é se esses medicamentos são igualmente eficazes em prolongar a OS, porque, até agora, apenas o ribociclibe e o abemaciclibe demonstraram uma melhora estatisticamente significativa da OS, em pelo menos um ensaio. Nessa meta-análise, ao reunir dados de diferentes ensaios para cada medicamento, palbociclibe ainda permanece o único membro da classe a não mostrar uma razão de risco estatisticamente significativa para OS. No entanto, este resultado deve ser interpretado com cautela porque o teste de interação indica que as diferenças entre as HRs combinadas para os três inibidores de CDK4 / 6 podem muito bem ser atribuídas ao acaso.⁶

O intervalo livre de tratamento (TFI) foi definido como o tempo desde o final da terapia adjuvante à randomização. TFI foi analisado em quatro pontos de tempo: ≤ 24 meses, > 24 meses, ≤ 36 meses, e > 36 meses. No geral, 1.391 pacientes foram incluídos nesta análise, dos quais 199 tiveram um TFI ≤ 24 meses, 686 tiveram um TFI > 24 meses, 244 tiveram um TFI ≤ 36 meses e 262 tiveram um TFI > 36 meses. Nenhuma heterogeneidade significativa foi observada (I^2 0%; χ^2 6,22, p-valor 0,622). A análise conjunta confirma o efeito benéfico da adição do inibidor de CDK 4/6 à ET padrão, independentemente do intervalo livre de tratamento. Uma vez que nenhuma heterogeneidade emergiu da análise geral de PFS, é possível agrupar os dados de PFS para estimar melhor o benefício absoluto obtido pela adição de um inibidor de CDK4 / 6 à ET. Esse benefício também foi observado no resultado para o local de metástases e número de locais metastáticos.⁶

Curvas de PFS agrupadas mostram um PFS mediano de 26,5 meses em pacientes sensíveis à AI tratados com inibidores de CDK 4/6 (Melhora de 10,9 meses em relação ao TE sozinho). Na população resistente à AI, a mediana de PFS foi de 14,1 meses para pacientes tratados com inibidores de CDK 4/6 (melhora de 7 meses em relação ao TE sozinho).⁶

Apesar da recomendação uniforme das diretrizes, a quimioterapia ainda é usada excessivamente em HR + MBC, particularmente em situações nas quais

uma citorredução intensa do tumor é desejável. Este comportamento depende da percepção difusa, entre oncologistas e pacientes, de que a quimioterapia é uma forma mais potente tratamento, produzindo em média uma maior ORR do que os tratamentos baseados em terapia endócrina. Em contraste, uma meta-análise confirma (Piezzo *et al.*, 2020), bem como outras incluídas nesse estudo, que a combinação de inibidores de CDK4/6 e ET produz uma taxa muito alta de regressão do tumor, que é em média tão alta quanto 55% para pacientes com doença mensuráveis, sem heterogeneidade entre os diferentes compostos. Este ORR é maior do que se espera com mono-quimioterapia e comparável (mas ainda menor) ao que seria de se esperar com uma poliquimioterapia agressiva em populações de pacientes HR +. Portanto, o uso de quimioterapia como o melhor meio para obter citorredução tumoral em HR + MBC deve ser definitivamente considerado obsoleto. Tem sido argumentado que a adição de inibidores de CDK4/6 à ET pode não produzir benefícios relevantes para tumores menos agressivos, ou seja, tumores com metástases ósseas ou longos TFI ou número limitado de metástases. Este debate foi baseado em análises de subgrupos de ensaios individuais.⁶

Em contraste, essa meta-análise demonstra que adicionar inibidores de CDK4/6 a ET é benéfico em termos de PFS, independentemente da presença de metástases viscerais, o número de locais metastáticos e o comprimento do intervalo de tratamento.

Foram avaliados 12726 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁷

Estudo incluído de palbociclibe: PALOMA 3.⁷

Comparado com fulvestranto 500 mg sozinho, os novos inibidores alvo combinados com fulvestranto ou exemestano tiveram sobrevida livre de progressão significativamente prolongada com razões de risco variando de 0,62 a 0,82. Fulvestranto 500 mg mais palbociclibe 125 mg e exemestano 25 mg mais entinostatato 5 mg, de forma semelhante, sobrevida livre de progressão estendida (razão de risco: 0,64 e 0,62 com valores SUCRA de 91% e 92%, respectivamente).⁷

A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico (razão de risco: 1,84, SUCRA: 91%) e taxa de resposta geral (razão de risco: 6,05, SUCRA: 97%.) Fulvestran-

to 500mg mais palbociclibe 125 mg e exemestano 25 mg mais entinostatato 5 mg mostraram um aumento estatisticamente significativo na incidência de grau 3/4 AEs em relação ao fulvestranto 500 mg sozinho; a associação de exemestano 25mg mais everolimus 10mg apresentou um efeito neutro na incidência de AEs, mas uma alta taxa de descontinuação do tratamento.⁷

A combinação de exemestano 25 mg mais everolimus 10 mg teve a melhor taxa de benefício clínico.⁷

Foram avaliados 2799 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁸

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.⁸

Eficácia dos 3 medicamentos se mostrou semelhante. Em comparação com palbociclibe, para a associação com inibidores de aromatase (AI), o HR para PFS para ribociclibe foi de 0,98 e para abemaciclibe 1.02. Para a associação com fulvestranto, o HR foi de 0,88 e 0,93, respectivamente.⁸

A toxicidade hematológica é um efeito de classe bem descrito independente da ciclagem. Embora todos os três CDK4/6i causem citopenia até certo ponto, encontrou-se uma grande diferença estatisticamente significativa de menor chance de neutropenia grau 3-4 entre abemaciclibe e palbociclibe quando usado com um IA (OR: 0,14, $p = 0,03$) ou fulvestranto (OR: 0,06, $p = 0,01$). Digno de nota, não houve diferença em infecções de grau 3-4 entre essas duas moléculas mencionadas.⁸

Episódios de neutropenia febril não puderam ser comparados como este evento não foi relatado de forma consistente nos estudos com abemaciclibe. Ribociclibe tem um perfil de toxicidade hematológica mais favorável do que o palbociclibe, com menos neutropenia grau 3-4 (OR: 0,39-0,41) e anemia (OR: 0,45-0,79).⁸

A toxicidade gastrointestinal é outro efeito comum do CDK4/6i. Os dados mostram que ribociclibe e abemaciclibe estão associados a maiores chances de náuseas e vômitos em comparação com palbociclibe. Para abemaciclibe, foi encontrada uma associação consistente com maior probabilidade de diarreia quando em comparação com palbociclibe. Palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe têm eficácia comparável, mas diferenças na segurança e tolerabilidade. Abemaciclibe tem pior tolerabilidade com interrupção do tratamento significativamente maior

provavelmente devido a Toxicidade GI. A toxicidade hepática também é um grande problema da classe.⁸

Foram avaliados 1916 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.⁹

Estudo incluído de palbociclibe: PALOMA 3.⁹

O uso de abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe em combinação com fulvestranto foi significativamente associado a PFS mais longa em comparação com o uso de fulvestranto sozinho (HR: 0,53; IC 95%: 0,47-0,60; $p < 0,00001$), sem heterogeneidade significativa encontrada entre ensaios. Da mesma forma, OS foi significativamente mais longa para pacientes que receberam terapia de combinação em comparação com aqueles alocados para receber fulvestranto sozinho (HR: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89; $p < 0,0004$).⁹

O odds ratio geral de eventos adversos graves (EA) não aumentaram significativamente com o uso da terapia combinada (OR: 1,51; IC de 95%: 0,74-3,08). A adição de qualquer inibidor de CDK 4/6 (abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe) ao fulvestranto melhorou significativamente a PFS e OS, independentemente de idade, sensibilidade endócrina e origem étnica. As únicas diferenças encontradas entre esses medicamentos dependem de seu perfil de toxicidade.⁹

Foram avaliados 12285 participantes de pesquisa, considerando todos os inibidores de CDK4/6.¹⁰

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹⁰

Em conclusão, essa meta-análise demonstrou que fulvestranto ou AI combinados com outras drogas antitumorais, geralmente, podem melhorar o prognóstico para câncer de mama avançado de receptor de hormônio positivo / HER2-negativo com eventos adversos controláveis. Entre as opções analisadas, o efeito de AI combinado com everolimus foi o mais eficaz para a melhoria de PFS, seguido por fulvestranto combinado com abemaciclibe ou palbociclibe, e, este último, teve a menor incidência de eventos adversos graves em comparação com os outros 14 tratamentos.¹⁰

Fulvestranto combinado com capecitabina pode ser usado quando os pacientes são resistentes ao everolimus e inibidores de CDK4/6 devido ao seu efeito superior em PFS e OS, mas a aplicação deve ser cuidadosamente considerada devido aos seus

óbvios efeitos tóxicos. Além disso, fulvestranto combinado com os inibidores de CDK4/6 mostraram-se mais eficazes do que AI combinado com iCDK4/6, e para o tratamento com everolimus, AI combinado com everolimus foi ligeiramente mais eficaz. PI3K inibidores são recomendados para o tratamento de segunda linha de pacientes com mutações PIK3CA.¹⁰

Foram avaliados 2019 participantes de pesquisa.¹¹

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹¹

A razão de risco para toda toxicidade cardiovascular foi de 1,39 (IC 95%: 0,91,2,10, $p = 0,010$). As toxicidades cardiovasculares de todos os graus identificadas com taxas de risco correspondentes foram hipertensão 1,14 (IC 95%: 0,86, 1,50, $p = 0,22$), prolongamento QT 2,30 (IC 95%: 1,31,4,01, $p = 0,79$), trombose venosa profunda 2,5 (95 % CI: 0,12,51,59, $p = 0,55$), embolia pulmonar 3,5 (95% CI: 0,18, 67,38, $p = 0,41$), fibrilação atrial 2,5 (95% CI: 0,12, 51,79, $p = 0,55$). Hipertensão e prolongamento do QT foram observados em estudos de palbociclibe e ribociclibe, enquanto trombose venosa profunda, embolia pulmonar e fibrilação atrial foram observados apenas no ribociclibe.¹¹

A adição do inibidor de CDK 4/6 à terapia endócrina aumenta o risco de toxicidade cardiovascular em 39% em comparação com a terapia endócrina sozinha. Hipertensão e prolongamento do intervalo QT foram os eventos adversos cardiovasculares comuns com aumento do risco em 14% e 130%, respectivamente.¹¹

Foram avaliados 2019 participantes de pesquisa.¹²

Estudos incluídos de palbociclibe: PALOMA 1, 2 E 3.¹²

Nenhuma diferença significativa não foi observada entre os inibidores CD4/6 e outros agentes na análise de OS, ORR e eventos adversos.¹²

Foram identificados 2.689 resultados publicados e 140 estudos (compreendendo 50029 pacientes) foram incluídos na análise. Palbociclibe mais letrozol (HR 0 · 42; intervalo de credibilidade de 95% [CrI] 0 · 25–0 · 70), ribociclibe mais letrozol (0 · 43; 0 · 24–0 · 77), abemaciclibe mais anastrozol ou letrozol (0 · 42; 0 · 23–0 · 76), palbociclibe mais fulvestranto (0 · 37; 0 · 23–0 · 59), ribociclibe mais fulvestranto (0 · 48; 0 · 31–0 · 74), abemaciclibe mais fulvestrante (0 · 44; 0 · 28–0 · 70), everolimo mais exemestano (0 · 42; 0 · 28–0 · 67), e, em pacientes com uma mutação PIK3CA, alpelisibe mais fulvestranto (0 · 39; 0 · 22–0

· 66), e vários regimes baseados em quimioterapia, incluindo regimes contendo antraciclina e taxano, foram associados a melhores sobrevida livre de progressão do que o anastrozol sozinho.¹³

Nenhum regime de quimioterapia ou terapia hormonal foi significativamente melhor do que palbociclibe mais letrozol para sobrevivência livre de progressão. Paclitaxel mais bevacizumabe foi o único clinicamente regime relevante que foi significativamente melhor do que palbociclibe mais letrozol, em termos de proporção de pacientes, a alcançar uma resposta geral (OR 8 · 95; 95% CrI 1 · 03–76 · 92).¹³

Dessa forma, as recomendações para tratamento inicial é a de que pacientes sem metástases viscerais extensas ou rapidamente progressivas são candidatos apropriados para TE. Já para o tratamento de linha subsequente a sequência ideal, após a progressão no TE, não está bem definida e várias estratégias são possíveis. Para pacientes que apresentaram progressão anterior de um AI, sem um inibidor de CDK 4/6, sugere-se o fulvestranto mais um inibidor de CDK 4/6 em vez de fulvestranto sozinho (Grau 2B). Na linha posterior, para pacientes que progrediram em duas ou mais linhas de TE, pode ser apropriado mudar para quimioterapia. No entanto, para pacientes assintomáticos com doença de progressão lenta, a continuação do TE é razoável, e o tamoxifeno pode ser uma opção de linha posterior apropriada².

Risco de Viés dos estudos apresentados

De acordo com a ferramenta AMSTAR II, os artigos incluídos possuem qualidade metodológica comprovada. Os pontos: Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo? A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? Foram marcados como “incertos” para todos os estudos devido à inviabilidade de reprodução das análises individuais.

Tabela 4. Risco de viés dos estudos apresentados

AMSTAR II	Harbeck N, et al., 2021	Schettini et al., 2020	Piezzo et al., 2020	Cho-Hao Lee, et al., 2020	Desnoyer SA, et al., 2020	Ramos-Esquivel A, et al., 2020	Liu S, et al., 2020	Bébero, et al., 2019	The in KZ, et al., 2020	Giuliano M, et al., 2019
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi abrangente, detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O status de publicação por exemplo, literatura cinzenta) e o idioma foram usados como critérios de inclusão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto
Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não

Conclusão

O medicamento PALBOCICLIBE não está incorporado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama (PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019).

A CONITEC não avaliou o medicamento Ibrance® (PALBOCICLIBE), mas ele encontra-se na fila de análise desse órgão, para as indicações: tratamento, em primeira linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com hormonioterapia, em mulheres na pós-menopausa e tratamento, em segunda linha, do câncer de mama avançado ou metastático RH+/HER2-, em combinação com fulvestranto, em mulheres adultas.

Os dados emergentes fornecem informações sobre um novo tratamento padrão potencial para câncer de mama HR + / Her2- avançado, independentemente do estado da menopausa, tratamentos hormonais / quimioterápicos anteriores administrados, locais de metástase. No entanto, os benefícios devem ser equilibrados com maior duração do tratamento, toxicidades e custos.

O desfecho de progressão livre de doença é um desfecho secundário na hierarquia dos desfechos, uma vez que essa progressão de vida deve ser associada com uma vida com qualidade para o paciente, nesse sentido, a qualidade de vida foi avaliada e os dados seguem abaixo:

Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. *Quality of life with palbo-*

ciclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1047-1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029704; PMCID: PMC4880065.

Diante do exposto:

- Comparação com outros inibidores de CDK 4/6: sem diferenças importantes de eficácia e segurança.
- Evidências de eficácia para progressão livre de doença, mas não para sobrevida global. A sobrevida global foi significativa, apenas na estratificação de grupos de pacientes.
- Qualidade de vida semelhante na linha de base, sem diferença significativa em diversos aspectos e artigo sem declaração de conflito de interesse.
- Produto já previsto em outros protocolos internacionais.
- Custos elevados.
- Três estudos principais sobre o medicamento. Sem comparação Palbociclibe + inibidor de aromatase X Fulvestranto + inibidor de aromatase *head to head* ou em análises em rede.
- A SESDF possui alternativas terapêuticas disponíveis como monoterapia de anastrozol e fulvestranto e a associação desses medicamentos.

Tabela 5. Artigos excluídos e motivos

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
1	Cottu, et al., 2018	Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer.	Associação com palbociclibe sem análise individual do medicamento.
2	Turner NC. et al., 2017	Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
3	Martin M. et al., 2021	Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL	Associação com palbociclibe sem análise individual do medicamento.
4	Diéras et al., 2019	Palbociclib with Letrozole in Postmenopausal Women with ER+/HER2- Advanced Breast Cancer: Hematologic Safety Analysis of the Randomized PALOMA-2 Trial.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
5	Cristofanilli M. et al., 2018	Predictors of prolonged benefit from palbociclib plus fulvestrant in women with endocrine-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer in PALOMA-3.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
6	Patterson-Lomba O. et al., 2019	Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
7	Polk A. et al., 2016	Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
8	Lasheen S. et al., 2017	Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
9	Kassem L. et al., 2018	Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
10	Costa R. et al., 2017	Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
11	Durairaj C. et al., 2018	Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
12	Lee KWC, et al., 2019	The impact of ethnicity on efficacy and toxicity of cyclin D kinase 4/6 inhibitors in advanced breast cancer: a meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
13	Ramos-Esquivel A. et al., 2018	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
14	Niraula S; Ocana A; 2016	Mechanism of drug resistance in relation to site of metastasis: Meta-analyses of randomized controlled trials in advanced breast cancer according to anticancer strategy.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
15	Ayyagari R. et al., 2018	Progression-free Survival With First-line Endocrine-based Therapies Among Postmenopausal Women With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer:: A Network Meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
16	Finn, RS. et al., 2016	Paloma-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC)	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
17	Ayyagari, Rajeev, et al., 2018	Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
18	Zhang, Tingting, et al., 2018	Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
19	Im, Seock-Ah et al., 2019	Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study.	Informação já apresentada do estudo PALOMA 2.
20	Finn, R. et al., 2016	Biomarker analyses from the phase 3 PALOMA-2 trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with placebo (PLB) plus L in postmenopausal women with ER + /HER2-advanced breast cancer (ABC)	Informação já apresentada do estudo PALOMA 3.
21	Wilson, F.R.; et al., 2016	Network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapies for treatment of postmenopausal women with HR+/ HER2-advanced/ metastatic breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
22	Turner NC. et al., 2018	Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer.	Estudo já adicionado em RS mais atualizadas.
23	Brandão, M. et al., 2020	Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis	Não diferenciou os medicamentos da classe.
24	Zheng J. et al., 2020	Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
25	Husnain, M. et al., 2019	CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptorpositive/ HER2-negative breast cancer: A network meta-analysis (NMA) of randomized controlled trials (RCTs)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
26	Piezzo, M.; et al., 2019	CDK 4/6 inhibitors (CDKi) + endocrine therapy (ET) in ER-positive metastatic breast cancer (mBC) patients according ET sensitivity: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
27	Farooq, F.; Cohen, J.A.; 2019	Efficacy and toxicity of CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Systematic review and metaanalysis of the phase III clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
28	Rugo, H.S.; et al., 2019	Palbociclib in combination with fulvestrant or tamoxifen as treatment for hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) with prior chemotherapy for advanced disease (TBCRC 035) A phase II study with pharmacodynamics markers	Estudo fase II.
29	Rossi, V.; et al; 2019	The network metanalysis of data from PALOMA 2, MONALEESA 2, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT trials: Progression free survival (PFS) benefit from first-line endocrine-based therapies in postmenopausal women with HR+ HER2-metastatic breast cancer (MBC) according to different prognostic subgroups	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
30	Finn, R.S.; et al; 2019	Biomarker analysis of CDK 4/6 and endocrine pathways in hormone-receptor positive (HR+) advanced breast cancer (ABC) bone only disease patients: A joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 studies	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
31	Sultan, A.; et al; 2019	Risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with hormone receptor-positive her2-negative metastatic breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
32	Yendala, R.; et al., 2019	A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of health-related quality of life events in patients with hormone receptor-positive her2-negative metastatic breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors	Não diferenciou os medicamentos da classe.
33	Deng, Y.; et al; 2018	CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
34	Rugo, H.S.; et al., 2018	Clinical outcomes in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER1)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with objective response (OR) or without objective response (non-OR) in PALOMA-2	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
35	Chanchan, G.; et al; 2018	The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
36	Gennari, A.; et al; 2018	Efficacy of CDK 4/6 inhibitors in ER positive metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
37	Messina, C.; et al; 2018	CDK inhibitors in advanced HR+ Her 2- breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
38	Harbeck, N.; et al; 2018	Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported general health status compared with letrozole alone in ER+/HER2-advanced/metastatic breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
39	Guo L; et al; 2019	Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
40	Huang HW. et al; 2019	CDK4/6 inhibition versus mTOR blockade as second-line strategy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
41	Harbeck N; et al; 2021	CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies.	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
42	Kim, J.H. et al; 2021	Palbociclib plus fulvestrant in korean patients from paloma-3 with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
43	Omarini, C. et al; 2020	Combined endocrine approaches vs endocrine therapy alone as first line treatment in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2 negative, advanced breast cancer: To prescribe for the patient or the physician? A meta-analysis of phase II and III randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
44	Xu, Z.H.; et al; 2020	Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy only for advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
45	Xie, N.; et al; 2020	Efficacy and safety of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in HR+/HER2-advanced breast cancer	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
46	D'Avanzo, F.; et al 2019	CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER positive metastatic breast cancer (MBC): Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
47	Kunwor, R.; Baniya, R.; Abu-Khalaf, M.M.; et al 2020	Meta-analysis of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with endocrine therapy versus endocrine therapy alone on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for metastatic breast cancer (MBC)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
48	Le Reun, C. et al., 2019	PCN55 NETWORK META-ANALYSIS COMPARING PALBOCICLIB PLUS FULVESTRANT WITH EVEROLIMUS PLUS EXEMESTANE FOR HR+/HER2-ADVANCED BREAST CANCER THAT HAS BECOME RESISTANT TO PREVIOUS ENDOCRINE THERAPY	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
49	Lee, S.; et al., 2019	Patient-reported outcomes of palbociclib plus exemestane with GnRH agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer from the YoungPearl phase II trial (KCSG-BR 15-10, NCT02592746)	Associação não padronizada na SES-DF nem solicitada.
50	Biganzoli, L.; et al., 2019	Phase II randomized trial of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab (TP) with either palbociclib + letrozole (Pal+L) or paclitaxel (Pac) for elderly patients with estrogen receptor & HER2 positive (ER+/HER2+) breast cancer (BC) (International Breast Cancer Study Group IBCSG 55-17, TOUCH)	Associação não padronizada na SES-DF nem solicitada.
51	Nabholtz, J.-M.A.; et al., 2019	A multicentre, international neoadjuvant (NA), randomized, double-blind phase III trial comparing fulvestrant to a combination of fulvestrant and palbociclib in patients with operable luminal breast cancer (SAFIA Trial)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
52	Llombart Cussac, A.; et al., 2019	Palbociclib rechallenge in hormone receptor (HR)[1]/HER2[-] advanced breast cancer (ABC). PALMIRA trial	Associação já avaliada em outros estudos e não relevante para esse trabalho.
53	Qianqian Guo et al., 2019	Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
54	Thein, K.Z.; et al., 2018	Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
55	Robertson, J.F.R.; et al, 2021	A randomized, pre-surgical study to investigate the biological effects of AZD9833 doses in women with ER-positive HER2-negative primary breast cancer (SERENA-3)	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
56	Masuda, N.; et al, 2020	Analysis of subsequent therapy in Japanese patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer who received palbociclib plus endocrine therapy in PALOMA-2 and -3	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
57	Rugo, H.S.; et al., 2019	Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
58	Zhang T. et al., 2018	Efficacy and acceptability of neoadjuvant endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive breast cancer: A network meta-analysis	Não tratou sobre HER2-.
59	Silvestri M. et al., 2021	Emerging Skin Toxicities in Patients with Breast Cancer Treated with New Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors: A Systematic Review	Texto completo não disponível.
60	Mayer E. et al., 2021	Treatment exposure and discontinuation in the PALLAS trial: PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study of palbociclib with adjuvant endocrine therapy for HR+/HER2- early breast cancer	Texto em forma de resumo.
61	Krishnamurthy, J. et al., 2021	Safety and efficacy of an alternative schedule of palbociclib (PAL) in hormone receptor positive (HR+), HER2 negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) and the utility of serum thymidine kinase 1 (sTK1) activity in predicting PAL response	Outras formas de posologia, diferentes da praticada no protocolo.
62	Sibylle Loibl et al., 2021	Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B	Texto em forma de resumo.
63	Munzone, E.; et al., 2021	Phase III open-label, multicenter, randomized trial of adjuvant palbociclib in combination with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for patients with hormone receptor-positive / HER2-negative resected isolated locoregional recurrence of breast cancer - The POLAR Trial	Texto em forma de resumo.
64	Tripathy, D.; et al., 2020	POLARIS: a prospective, multicenter, noninterventional study assessing palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer	Protocolo.
65	Mayer, E.L.; et al 2021	PALLAS: A randomized phase III trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR+/HER2- early breast cancer	Texto em forma de resumo.
66	Cascetta, K.P. et al., 2021	Multicenter, phase I/II trial of anastrozole, palbociclib, trastuzumab, and pertuzumab in HR-positive, HER2-positive metastatic breast cancer	Estudo de farmacocinética
67	Martin, M.; et al., 2020	Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.13.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs)	Texto em forma de resumo.
68	Lynce, F. et al., 2020	Safety of palbociclib in African American women with hormone receptor positive HER2 negative advanced breast cancer and benign ethnic neutropenia: PALINA study	Texto em forma de resumo.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
70	Al-Saleh, K.A. et al; 2020	Prediction of response to neoadjuvant hormonal therapy (NAHT) using upfront oncoprint Dx recurrence score (RS): Results from the SAFIA phase III trial	Texto completo não disponível.
71	Turner, N. et al; 2021	Phase III study of GDC-0077 or placebo (pbo) with palbociclib (P) + fulvestrant (F) in patients with PIK3CA-mutant/hormone receptor-positive/HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (HR+/HER2- LA/MBC)	Texto em forma de resumo.
72	Frenel, J.-S. et al; 2020	ESR1 mutations and outcomes in BRCA1/2 or PALB2 germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the PADA-1 trial	Texto em forma de resumo.
73	Wang, L. et al; 2020	Comparison of CD4/6 inhibitors, PI3K inhibitors, and mTOR inhibitors for patients with advanced HR+/HER2- Breast cancer: A network meta-analysis of 19 RCTs	Informações já trazidas em outros estudos mais recentes.
74	RA de Mello et al; 2019	Assessing treatment benefits with CDK4/6i+ET for hormone receptor-positive advanced breast cancer: A network meta-analysis	Texto completo não disponível.
75	Schettini F et al; 2019	Efficacy of endocrine-versus chemotherapy-based treatments in hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) postmenopausal metastatic breast cancer (mBC): A network meta-analysis (NMA)	Texto em forma de resumo.
76	Dowsett, M.; et al; 2019	PALLET: A neoadjuvant study to compare the clinical and antiproliferative effects of letrozole with and without palbociclib	Texto em forma de resumo.
77	Noguchi, E. et al; 2019	PATHWAY: Asian, multicenter, phase 3 trial of tamoxifen with or without palbociclib ± goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer	Texto em forma de resumo.
78	Gianni L, et al; 2018	Everolimus-exemestane (EE) vs palbociclib-fulvestrant (PF) or abemaciclib-fulvestrant (AF) or everolimus-fulvestrant (EF) in the treatment of metastatic HR+, HER2-metastatic breast cancer and prior aromatase inhibitors treatment. An indirect comparison with network meta-analysis	Texto completo não disponível.
78	Gianni L, et al; 2018	Everolimus-exemestane (EE) vs palbociclib-fulvestrant (PF) or abemaciclib-fulvestrant (AF) or everolimus-fulvestrant (EF) in the treatment of metastatic HR+, HER2-metastatic breast cancer and prior aromatase inhibitors treatment. An indirect comparison with network meta-analysis	Texto completo não disponível.
79	Loibl, S. et al., 2018	A randomized, open-label, multi-center phase IV study evaluating palbociclib plus endocrine treatment versus a chemotherapy-based treatment strategy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting (PADMA)	Texto em forma de resumo
80	Metzger-Filho, O.; 2018	PATINA: A randomized open label phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + anti HER2 therapy + endocrine therapy vs anti HER2 therapy + endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor positive, HER2 positive metastatic breast cancer	Texto em forma de resumo.

	Autor e Ano	Título	Motivo de exclusão
81	Thein, K.Z. et al; 2018	Incidence of venous thromboembolism in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with CDK 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Texto completo não disponível.

Referências Bibliográficas

1. Pfizer. Bula do medicamento PALBOCICLIBE. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/ibrance_Paciente_20.pdf. Acesso em: 24.11.2021
2. Cynthia X Ma, MD, PhD Joseph A Sparano, MD Section Editor: Harold J Burstein, MD, PhD Deputy Editor: Sadhna R Vora, MD. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. Protocol. Literature review current through: May 2021.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
4. Harbeck N, Bartlett M, Spurdén D, Hooper B, Zhan L, Rosta E, Cameron C, Mitra D, Zhou A. CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: a systematic literature review of real-world evidence studies. *Future Oncol.* 2021 Jun;17(16):2107-2122. doi: 10.2217/fon-2020-1264. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33663223.
5. Schettini et al., 2020 - Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.
6. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianiniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, Rella FD, Fusco G, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Pensabene M, De Laurentiis M. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 3;21(17):6400. doi: 10.3390/ijms21176400. PMID: 32899139; PMCID: PMC7503849.
7. Lee CH, Kang YN, Ho CL, Lin C, Chen PH, Wu YY, Huang TC. Endocrine therapies in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, pretreated, advanced breast cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Mar;99(13):e19618. doi: 10.1097/MD.00000000000019618. PMID: 32221087; PMCID: PMC7220437.
8. Desnoyers A, Nadler MB, Kumar V, Saleh R, Amir E. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2020 Nov;90:102086. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102086. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32861975.
9. Ramos-Esquível A, Hernández-Romero G, Landaverde DU. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancer Treat Res Commun.* 2020 Apr 23;23:100175. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100175. Epub ahead of print. PMID: 32361352
10. Liu S, Sun X, Xu X, Lin F. Comparison of Endocrine Therapies in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *J Breast Cancer.* 2020 Oct 15;23(5):460-483. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e55. PMID: 33154823; PMCID: PMC7604373.
11. Bebero, K.G.M.; Marayag, E.J.A.; Regala, E.V.; The effect of addition of cyclindependent kinase 4 & 6 (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Oncol.* - Volume 5, Issue 0, pp. 134 - published 2019-01-01
12. Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):479-487. doi: 10.1007/s10549-020-05783-3. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32647939.
13. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1360-1369. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31494037.
14. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1047-1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27029704; PMCID: PMC4880065.