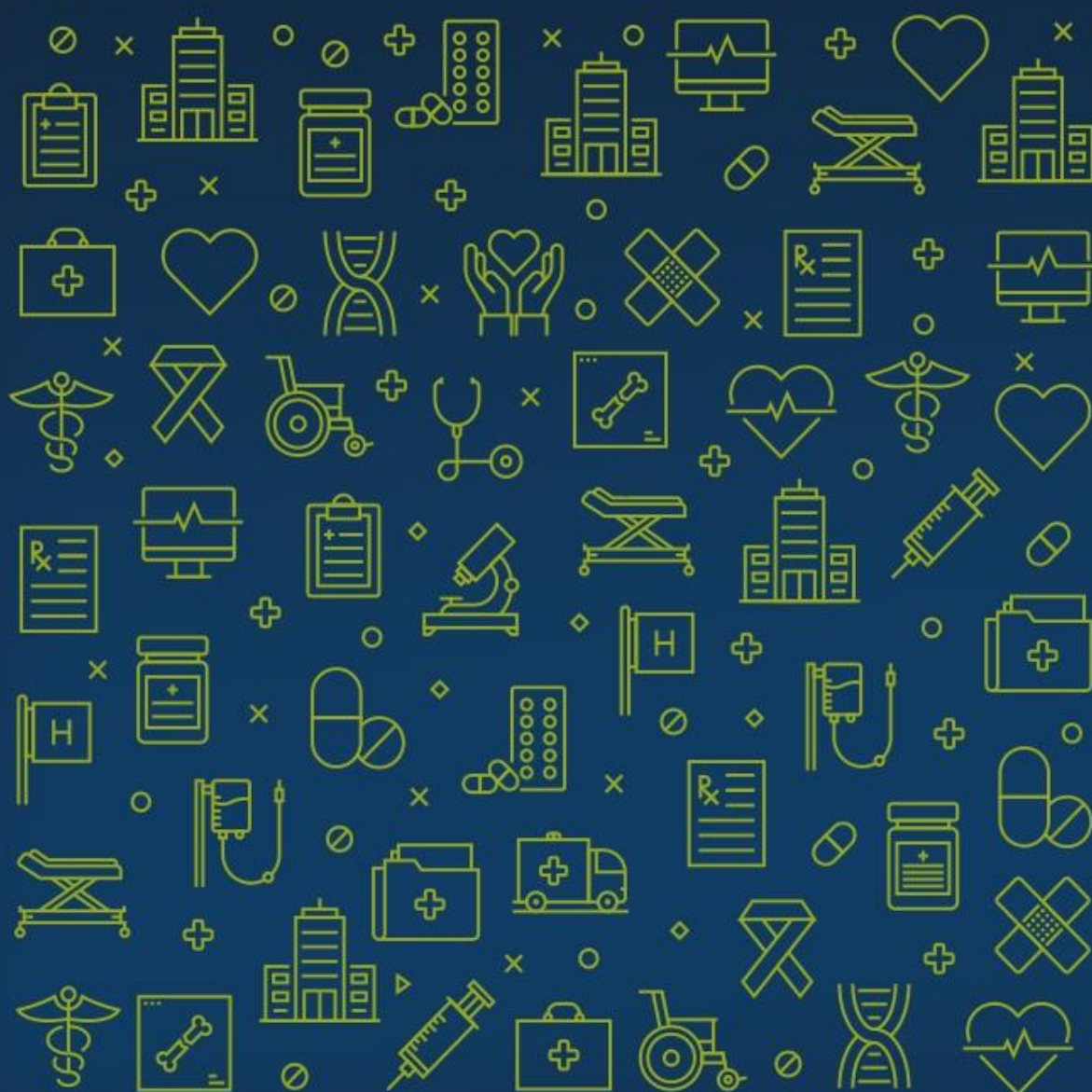


# Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

#05  
2021

MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO PARA  
TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO  
LOCALMENTE AVANÇADO IRRESSECÁVEL OU METASTÁTICO



#### SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
LUCIENE FONTES SCLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

#### ELABORAÇÃO

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS  
LAURA AUGUSTA BARUFALDI – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS  
MIRIAN CARVALHO DE SOUZA – DIPEP/CONPREV/INCA/MS  
RAPHAEL DUARTE CHANÇA – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

#### REVISÃO INTERNA

POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES - MINISTÉRIO DA SAÚDE  
ANA CAROLINA DE FREITAS LOPES - MINISTÉRIO DA SAÚDE

#### REVISÃO EXTERNA

SUSANNE CROCAMO V. DA COSTA - SERVIÇO DE ONCOLOGIA CLÍNICA/INCA/MS

#### PROJETO GRÁFICO

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: [MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR](mailto:MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR)

SITE: [HTTP://CONITEC.GOV.BR](http://CONITEC.GOV.BR)

## SUMÁRIO

A DOENÇA.....	5
TRATAMENTO DISPONÍVEL.....	6
ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	8
TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO.....	9
A. Conjugado Anticorpo-Droga Anti-Trop-2.....	13
B. Inibidor de Enzima PARP.....	16
C. Inibidor <i>Checkpoint</i> Imunológico Anti-PD-1.....	18
D. Inibidor Alfa Seletivo da Enzima Fosfatidilinositol 3-Quinase.....	28
E. Inibidor AKT .....	30
F. Inibidor de Receptor Androgênico.....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICE 1.....	41

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias emergentes (em fase 3 de desenvolvimento) para a indicação de câncer de mama triplo negativo (localmente avançado irressecável ou metastático). O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

## A DOENÇA

O câncer de mama triplo negativo (CMTN) é definido pela ausência da expressão dos receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e receptores do fator de crescimento epidermal humano (HER2 – *human epidermal growth factor receptor 2*), que são marcadores presentes na maioria dos tipos de câncer de mama e utilizados para a definição do tratamento<sup>1</sup>.

Em média, entre os casos de câncer de mama, 15 a 20% são definidos como CMTN e mais de 30% desses casos progridem para doença metastática. Diferente dos outros tipos de câncer de mama, sua frequência é maior entre mulheres jovens abaixo de 50 anos, com maior prevalência entre aquelas com 35 anos<sup>2</sup>.

Os pacientes com CMTN apresentam geralmente tumores em graus mais avançados e desfechos clínicos ruins em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença. As curvas de sobrevida no CMTN, diferentes de outros subtipos de câncer de mama, são caracterizadas por um aumento na recidiva e uma diminuição na sobrevida durante os primeiros três a cinco anos após o diagnóstico<sup>3,4</sup>.

Apesar de avanços substanciais nos resultados clínicos de novos tratamentos para o câncer de mama nos últimos anos, o subtipo de CMTN permanece uma área com necessidade clínica ainda não atendida<sup>5</sup>.

Como não apresentam expressão de RE, RP e HER2, os tratamentos com hormonioterapia e terapia anti-HER2 não estão indicados para esses pacientes, sendo adotada a estratégia de quimioterapia, além da cirurgia e radioterapia, conforme preconizado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama<sup>1</sup>.

O crescente conhecimento da biologia e das alterações moleculares da doença tem corroborado para a melhor escolha de associação ou não com quimioterapia como platinas e com o desenvolvimento de novos medicamentos nos últimos anos. Dentre eles estão os inibidores direcionados a alvos específicos como: inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), inibidores de *checkpoint* imunológico, inibidores de receptor androgênico, direcionados à via PI3K/AKT e medicamentos anticorpos conjugados. Alguns medicamentos dessas categorias estão em etapas finais de desenvolvimento clínico com benefícios em pacientes com CMTN e serão abordados neste informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico.

## TRATAMENTO DISPONÍVEL

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama de 2019 não fazem recomendação específica para o tratamento dos pacientes com CMTN. Entretanto, entre os medicamentos utilizados para o tratamento dos tipos de câncer de mama é relatado que a associação do bevacizumabe ao paclitaxel nos pacientes com CMTN proporciona um aumento na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão de doença sem alterar a sobrevida mediana global.<sup>1</sup>

De acordo com as Diretrizes de Tratamentos Oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2021 para o câncer de mama metastático, os pacientes com CMTN devem ser tratados com quimioterapia. O regime deve ser individualizado com base no tamanho, localização e características do tumor; e sintomas e preferências do paciente. Além disso, devem ser considerados a resposta e o intervalo sem progressão com os tratamentos anteriores<sup>6</sup>.

Os taxanos e antracíclicos são os medicamentos do tratamento padrão tanto em (neo) adjuvância como na primeira linha de doença metastática. A doxorubicina e a epirubicina são os antracíclicos mais comumente usados no tratamento do câncer de mama. A escolha entre os taxanos é determinada pelo tratamento prévio, podendo-se escolher entre o paclitaxel e o docetaxel, de acordo com o perfil de toxicidade e preferência do paciente<sup>6</sup>.

No caso de pacientes refratários a antracíclicos e taxanos, existe uma série de opções de tratamentos quimioterápicos, que podem ser utilizados em monoterapia e associados.

Os principais medicamentos utilizados em monoterapia são: capecitabina, eribulina, vinorelbina e gemcitabina. As terapias com medicamentos associados mais comumente utilizados são paclitaxel com gencitabina, docetaxel com capecitabina e combinações com platinas<sup>6</sup>. Além desses, a adição de bevacizumabe à quimioterapia, em primeira ou segunda linha, resultou em aumento modesto de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão, sem aumento de sobrevida global<sup>6</sup>.

Apesar de não haver a indicação específica para CMTN nas bulas desses quimioterápicos, alguns apresentaram estudos que subsidiaram o registro na Anvisa com uma parcela da população com essa característica, caso da eribulina, na qual dos 762 pacientes no estudo pivotal fase 3 – EMBRACE (estudo 305), 16,1% eram HER-2 positivo, 74,2% HER-2 negativo, 9,7% condição do marcador desconhecida, enquanto 18,9% eram triplo negativo<sup>7</sup>.

O único medicamento registrado na Anvisa com indicação em bula para o CMTN é o atezolizumabe, cujo nome comercial é Tecentriq<sup>®</sup>. O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 humanizado, produzido por engenharia genética. O domínio Fc do anticorpo se liga diretamente ao PD-L1 promovendo um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1. Essa ação inibe a via PD-L1/PD-1 da resposta imune natural, mantendo a via PD-L2/PD-1 intacta<sup>8</sup>.

A tecnologia foi registrada pela Anvisa como medicamento biológico na classe de antineoplásico, por meio da Resolução – RE nº 2.691, em 6 de outubro de 2017<sup>8</sup>. Além das indicações para câncer urotelial e câncer de pulmão de pequenas células, em julho de 2019 sua bula foi atualizada para incluir a indicação do atezolizumabe em combinação com nab-paclitaxel (paclitaxel associado a nanopartícula de albumina), para o tratamento de pacientes adultos com CMTN localmente avançado irressecável ou metastático cujos tumores apresentam expressão de PD-L1  $\geq 1\%$  e que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática<sup>8</sup>.

O medicamento foi registrado em 2019, no FDA, para uso também em combinação com nab-paclitaxel, na indicação de CMTN metastático ou localmente avançado com PD-L1 positivo por meio de um processo de aprovação acelerada<sup>9,10</sup>. Na EMA, o medicamento também foi registrado em 2019 para a mesma indicação e se encontra sob monitoramento adicional pela autoridade sanitária<sup>11,12</sup>.

O registro para a indicação de CMTN nessas agências sanitárias foi baseado nas evidências do estudo multicêntrico internacional Impassion130 (NCT02425891). O estudo é um ensaio clínico randomizado, paralelo controlado com placebo, fase 3 e duplo-cego. Iniciou-se em junho de 2015 e foi finalizado em julho de 2021<sup>13</sup>.



## ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os medicamentos em fase de pesquisa clínica para câncer de mama triplo negativo foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica Clinicaltrials.gov em 19 de abril de 2021, com filtros para estudo de intervenção, em fase 3 de ensaio clínico e em andamento. Foram excluídos da análise os estudos cuja situação estava desatualizada a mais de um ano na base e os estudos cujo objetivo da tecnologia era atuar como adjuvante ou neoadjuvante.

Além disso, foram consultados as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed) e EMBASE (via Periódicos Capes) em 19 de abril de 2021; e Cortellis<sup>15</sup>, da Clarivate Analytics, em 28 de abril de 2021, utilizando o termo “advanced triple negative breast cancer” e seus sinônimos, com filtro para tecnologias em desenvolvimento na fase 3 de ensaio clínico.

O Apêndice 1 apresenta o detalhamento das estratégias de busca. Foram consideradas as tecnologias sem registro para a indicação terapêutica em CMTN no Brasil.

Adicionalmente, o nome da doença e das tecnologias identificadas nas bases citadas foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>16</sup>, *Health Canada*<sup>17</sup>, *European Medicine Agency* (EMA)<sup>18</sup> e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>19</sup>.

A seguir, são apresentadas as características e evidências científicas das tecnologias em desenvolvimento identificadas nas bases pesquisadas.



## TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO

Foram identificados 55 ensaios clínicos de fase 3, com 10 tecnologias em desenvolvimento para a indicação estudada e que foram elegíveis para compor este informe<sup>20</sup>: sacituzumabe, govitecan, olaparibe, carelizumabe, pembrolizumabe, toripalimabe, TQB2450, alpelisibe, capivasertibe, ipatasertibe, e bicalutamida. O quadro 1 apresenta essas tecnologias consideradas com informações sobre sua classe terapêutica e situação regulatória nas agências sanitárias FDA, EMA, *Health Canada* e Anvisa.

Algumas tecnologias estão em estágios iniciais do ensaio clínico de fase 3 sem resultados parciais publicados, entretanto, suas características serão descritas nesta seção. São eles: carelizumabe, toripalimabe, TQB2450, alpelisibe, capivasertibe e bicalutamida.

Quadro 1: Tecnologias em avaliação para o tratamento do câncer de mama triplo negativo e sua situação regulatória\* nas agências do Brasil, Canadá, Estados Unidos da América e Europa.

Classe Terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada*
Conjugado anticorpo- droga, composto por um anticorpo com alvo na proteína Trop 2 e o metabólito ativo do irinotecano (SN-38)	Sacituzumabe govitecan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anvisa: não foram identificadas informações de registro, mas o medicamento já possui Denominação Comum Brasileira, de acordo com a Resolução RDC nº 566, de 29 de setembro de 2021.</li> <li>- EMA: aprovação para CMTN metastático em novembro de 2021.</li> <li>- FDA: aprovação para CMTN metastático em abril de 2021; e câncer urotelial localmente avançado ou metastático.</li> <li>- <i>Health Canada</i>: aprovação para CMTN metastático em setembro de 2021.</li> </ul>
Inibidor de enzima PARP	Olaparibe	<p>Não há registro para CMTN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anvisa: registro para câncer de ovário, câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA, adenocarcinoma de pâncreas e câncer de próstata.</li> <li>- EMA: registro para câncer de ovário, câncer de mama HER2-negativo com mutações BRCA1 ou BRCA2, câncer de pâncreas com mutações BRCA1 ou BRCA2 e câncer de próstata.</li> <li>- FDA: registro para câncer de ovário, trompa de Falópio, câncer peritoneal primário, câncer de mama gene mutado para BRCA e HER2 negativo, adenocarcinoma de pâncreas e câncer de próstata.</li> <li>- <i>Health Canada</i>: registro para câncer de mama gene mutado para BRCA e câncer de mama HER2 negativo, câncer de ovário, trompa de Falópio e câncer peritoneal primário.</li> </ul>
Inibidor <i>Checkpoint</i> Imunológico – Anti- PD-1	Carelizumab	<p>Não há registro para CMTN</p> <p>Anvisa, EMA, FDA e <i>Health Canada</i>: não há registro</p>

Classe Terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada*
Inibidor Checkpoint Imunológico – Anti - PD-1	Pembrolizumabe	<p>Existe registro para CMTN na EMA e FDA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anvisa: registro para melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial, câncer gástrico, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células renais, câncer de cabeça, pescoço e câncer esofágico, câncer esofágico, câncer colorretal e câncer endometrial.</li> <li>- EMA: registro para melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma de Hodgkin clássico, câncer urotelial, câncer de cabeça e pescoço, câncer de células renais, câncer esofágico, câncer colorretal, câncer endometrial e câncer de mama triplo negativo.</li> <li>- FDA: registro para melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, linfoma de Hodgkin clássico, câncer de cabeça e pescoço, linfoma primário de células B grandes do mediastino, carcinoma urotelial, tumores sólidos com instabilidade de microssatélite elevada ou deficiência de reparação por incompatibilidade, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer esofágico, câncer cervical, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células renais, carcinoma endometrial, carcinoma de células escamosas cutânea e câncer de mama triplo negativo.</li> <li>- <i>Health Canada</i>: registro para melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer urotelial, linfoma de Hodgkin clássico, linfoma de células B do mediastino, tumores sólidos com instabilidade de microssatélite elevada ou deficiência de reparação por incompatibilidade, câncer colorretal, câncer endometrial, carcinoma de células renais, câncer de bexiga, câncer de esôfago e câncer de cabeça e pescoço.</li> </ul>
	Toripalimab	<p>Não há registro para CMTN</p> <p>Anvisa, EMA, FDA e Health Canadá: não há registro.</p>
	TQB2450	<p>Não há registro para CMTN</p> <p>Anvisa, EMA, FDA e Health Canadá: não há registro.</p>

Classe Terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada*
Inibidor Alfa Seletivo da Enzima Fosfatidilinositol 3-Quinase (PI3K)	Alpelisibe	Não há registro para CMTN  Anvisa, EMA, FDA e <i>Health Canada</i> : registro para câncer de mama localmente avançado ou metastático em mulheres pós-menopáusicas e homens, com receptor hormonal positivo, HER2 negativo e mutação no gene PIK3CA.
Inibidor de proteína quinase (AKT)	Capivasertib	Não há registro para CMTN  Anvisa, FDA e <i>Health Canada</i> : não há registro. EMA: não há registro mas em junho de 2019 houve uma autorização de dispensa da obrigação de apresentar um plano de investigação pediátrica como parte de um pedido de autorização de introdução no mercado, para todas as faixas etárias pediátricas nas condições de câncer de mama e próstata.
	Ipatasertib	Não há registro para CMTN  Anvisa, FDA e <i>Health Canada</i> : não há registro. EMA: não há registro mas em dezembro de 2018 houve uma autorização de dispensa da obrigação de apresentar um plano de investigação pediátrica como parte de um pedido de autorização de introdução no mercado, para todas as faixas etárias pediátricas nas condições de câncer de mama e próstata.
Inibidor de receptor androgênico	Bicalutamida	Não há registro para CMTN  Anvisa, EMA, FDA e <i>Health Canada</i> : registro para câncer de próstata.

\*atualizado até 25/01/2022.

## A. Conjugado Anticorpo-Droga Anti-Trop-2

### 1) Sacituzumab govitecan

Outros nomes: IMMU-132, Trodelvy®, hRS7, SN-38.

O sacituzumabe govitecan é o primeiro da classe de conjugados anticorpo-droga, composto por um anticorpo humanizado com alvo na proteína Trop 2 e o metabólito ativo do irinotecano (SN-38), um inibidor da topoisomerase-I<sup>21</sup>. A Trop 2 (antígeno do trofoblasto) é uma glicoproteína da superfície celular que atua como um transdutor da sinalização de cálcio intracelular e desempenha um papel na transição entre epitélio e mesênquima. Ele regula o crescimento, a invasão e a disseminação do câncer por várias vias de sinalização<sup>22,23</sup>. O SN-38 interage com topoisomerase I e causa um dano no DNA da célula resultando na apoptose e morte celular<sup>24</sup>.

Embora a glicoproteína Trop-2 seja expressa em tecidos normais, sua maior expressão está em carcinomas, principalmente os epiteliais. No câncer de mama ocorre uma superexpressão em 74% das amostras em comparação com 38% do tecido mamário normal<sup>25</sup>. Especificamente no CMTN, a superexpressão da Trop-2 está presente em 95% dos casos, enquanto que no CMTN metastático está presente em 88% dos casos<sup>21,26</sup>.

### NCT02574455

Foi identificado um ensaio clínico randomizado de fase 3 (ASCENT – NCT02574455) com o uso do sacituzumabe govitecan em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático refratário ou recidivante. O estudo foi paralelo, sem mascaramento, com o objetivo de avaliar a eficácia do sacituzumabe govitecan comparado ao tratamento de escolha do médico entre os pacientes previamente tratados com pelo menos dois regimes de quimioterapia sistêmica para doença irressecável, localmente avançada ou metastática e sem metástase cerebral no início do estudo. Todos os pacientes receberam tratamentos prévios com taxanos<sup>27</sup>.

O estudo foi iniciado em novembro de 2017 e finalizado em março de 2020. As características do estudo são apresentadas no quadro 2 e os resultados publicados são apresentados a seguir<sup>27</sup>.

Quadro 2: Ensaio clínico para câncer de mama triplo negativo com o medicamento sacituzumabe govitecan.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT02574455 (estudo ASCENT)  Completo  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo 1:1, sem mascaramento	Experimental: sacituzumabe govitecan 10 mg/kg administrado como uma infusão IV lenta nos dias 1 e 8 a cada ciclo de 21 dias  Comparador: Um tratamento de escolha do médico entre as opções abaixo. <u>Opções:</u> - eribulin: 1,4 mg/m <sup>2</sup> ou 1,23 mg/m <sup>2</sup> administrado por via IV nos dias 1 e 8 a cada ciclo de 21 dias. - capecitabina: 1.000 a 1.250 mg/m <sup>2</sup> administrado por via oral duas vezes ao dia por duas semanas seguida por uma semana de descanso; - gemcitabina: 800 a 1.200 mg/m <sup>2</sup> administrado por via IV nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias; - vinorelbina: 25 mg/m <sup>2</sup> administrado por via intravenosa semanalmente Observação: A vinorelbina não foi permitida como tratamento de escolha do médico para nenhum participante com neuropatia de grau 2.	529 participantes com idade a partir de 18 anos	230 locais em 7 países

Legenda: IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

De 529 pacientes inscritos no ensaio clínico, 468 não apresentavam metástase cerebral. Esses 468 pacientes com idade mediana de 54 anos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber o tratamento com sacituzumabe govitecan (N=235) ou o tratamento de escolha do médico (N=233), até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável<sup>28</sup>.

Os resultados dos desfechos analisados são apresentados na tabela 1. Houve três mortes devido a eventos adversos em cada grupo, sendo que nenhuma delas foi considerada relacionada ao tratamento com sacituzumabe govitecan, segundo os autores. Houve uma importante melhora nos desfechos relacionados à sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva nos pacientes do grupo com sacituzumabe govitecan quando comparados com a quimioterapia de escolha do médico<sup>28,29</sup>, confirmando a atividade clínica e o perfil de segurança do medicamento que corroboram os resultados de ensaios clínicos de fases anteriores<sup>30,31</sup>.

Tabela 1: Resultados do estudo NCT02574455 (ASCENT)<sup>28,29</sup>.

Desfecho	Sacituzumabe govitecan (N=235)	Tratamento de escolha no médico(eribulin, capecitabina, gemcitabina ou vinorelbina) (N=233)	Estimativa de efeito
Sobrevida livre de progressão – mediana (IC 95%) (meses)	5,6 (4,3 a 6,3); 166 eventos	1,7 (1,5 a 2,6); 150 eventos	-
Progressão da doença ou morte	-	-	HR <sup>a</sup> =0,41 (0,32 a 0,52); p < 0,001
Sobrevida global – mediana (IC 95%) (meses)	12,1 (10,7 a 14,0)	6,7 (5,8 a 7,7)	-
Óbito	-	-	HR=0,48 (0,38 a 0,59); p < 0,001
Taxa de resposta objetiva (%)	35	5	p < 0,0001
Eventos adversos grau 3 relacionados ao tratamento:	N=258	N=224	-
Neutropenia (%)	51	33	
Leucopenia (%)	10	5	
Diarreia (%)	10,5	<1	
Anemia (%)	8	5	
Neutropenia febril (%)	6	2	

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio

O medicamento foi aprovado nos EUA para a indicação de CMTN metastático em pacientes que receberam pelo menos dois regimes de tratamento anteriores. Essa indicação foi autorizada pelo FDA em um processo de aprovação acelerada, com base nos resultados dos desfechos relacionados à taxa de resposta do tumor e duração da resposta, advindos do estudo de fase 1 e 2 denominado IMMUN-132-01 (NCT01631552). Para uma aprovação definitiva, o laboratório farmacêutico responsável pelo medicamento deve fornecer informações contínuas dos estudos de fases posteriores em andamento, conforme datas estabelecidas na aprovação inicial. Caso não cumpra o estabelecido, a aprovação pode ser retirada<sup>32,33</sup>.

Nas agências sanitárias do Canadá<sup>34</sup> e Europa<sup>35</sup> existem revisões em andamento sobre seu processo de aprovação, até o momento da busca para este informe. Não foram identificadas informações sobre processo de registro no Brasil.

<sup>a</sup> HR = Hazard Ratio



## B. Inibidor de Enzima PARP

### 1) Olaparibe

Outros nomes: MK-7339, Lynparza®

O olaparibe é um potente inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3), administrado na forma oral. As PARP são enzimas importantes para o reparo adequado da quebra de cadeia simples do DNA. Quando inibidas pelo olaparibe, ocorre uma interrupção da replicação celular, resultando na morte das células cancerosas<sup>36</sup>.

O medicamento é autorizado para comercialização pela Anvisa para as indicações: câncer de ovário, câncer de mama metastático HER2 negativo com mutação germinativa no gene BRCA, adenocarcinoma de pâncreas e câncer de próstata<sup>36</sup>.

Foram identificados três ensaios clínicos em andamento em fases 2 e 3, com o uso do olaparibe em monoterapia ou em associação com durvalumabe ou pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com CMTN metastático, especificamente (quadro 3), sem resultados publicados até o momento da busca deste informe<sup>37</sup>. Para esta tecnologia, excepcionalmente, considerou-se a fase 2, devido à inexistência de estudo em fase 3 com o medicamento olaparibe em monoterapia.

Apesar de não haver resultados publicados dos estudos em andamento para CMTN, o estudo OlympiAD (NCT02000622) apresenta resultados para o subgrupo de pacientes com CMTN na sua população do estudo de câncer de mama, que serão apresentados a seguir<sup>38</sup>.

Quadro 3: Ensaios clínicos para câncer de mama triplo negativo em andamento com o medicamento olaparibe.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Início e finalização do estudo
NCT03167619 (estudo DORA)  Ativo, não recrutando  Fase 2  Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental 1: olaparibe 300 mg VO duas vezes ao dia  Experimental 2: olaparibe 300 mg VO duas vezes ao dia + durvalumabe 1.500 mg IV a cada 28 dias  Comparador: não há	50 participantes com idade a partir de 21 anos	1 local nos EUA	Outubro de 2018 - Junho de 2022
NCT03205761 (estudo COMETABreast)  Recrutando  Fase 2  Ensaio clínico com braço único	Experimental: olaparibe 300 mg duas vezes ao dia  Comparador: não há	34 participantes com idade a partir de 18 anos	16 locais na Espanha	Setembro de 2017 - Dezembro de 2021
NCT04191135 (estudo MK-7339-009/KEYLYNK-009)  Recrutando  Fase 2 e 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental 1: pembrolizumabe + olaparibe  Experimental 2: pembrolizumabe + carboplatina e gemcitabina	932 participantes com idade a partir de 18 anos	120 locais em 15 países	Dezembro de 2019 - Janeiro de 2026

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.  
a: atualizado até 23/08/2021.

NCT02000622

O estudo OlympiAD foi um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, controlado e multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do olaparibe em comparação ao tratamento de escolha do médico entre as opções de capetina, vinorelbina ou eribulina em pacientes com câncer de mama metastático com mutações BRCA 1 e 2<sup>38</sup>. O estudo iniciou em março de 2014 e tem previsão de finalização em dezembro de 2021<sup>38</sup>.

Entre toda a população do estudo, 205 pacientes foram randomizados para o grupo olaparibe e 97 pacientes para o grupo comparador com tratamento de escolha do médico. O tempo de seguimento da população total foi de 25,3 meses para o grupo com olaparibe e 26,3 meses para o comparador. Para a população específica de CMTN havia 102 pacientes no grupo com olaparibe e 48 no grupo comparador.

Os resultados parciais para a população total com câncer de mama BRCA 1 e 2 mutado mostraram maior benefício do olaparibe para alguns desfechos como sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida<sup>38</sup>. Entretanto, para o subgrupo de pacientes com CMTN os resultados foram similares ao comparador. A razão de risco (*hazard ratio*) para a sobrevida global final, medida até setembro de 2017, foi 0,93 (IC 95%; 0,62 a 1,43), indicando que não houve diferença estatística para a medida avaliada. O número de mortes ocorridas no grupo com olaparibe foi de 70,6% (72/102) e no grupo comparador foi de 68,8% (33/48), na população com CMTN. A sobrevida global durou em média 17,4 meses para o grupo com olaparibe e 14,9 meses para o grupo comparador<sup>39</sup>.

Na população total do estudo os eventos adversos com olaparibe foram de baixa gravidade e contornados com tratamento de suporte ou modificação de dose. Além disso, houve baixa taxa de descontinuação (4,9%). Os eventos adversos mais frequentes foram: náusea, vômitos e anemia<sup>39</sup>.

A espera pelos resultados do estudo NCT04191135 que está em andamento, com uma população maior de pacientes com CMTN, até 2026, é necessária para observar o efeito do olaparibe nos desfechos avaliados.

## C. Inibidor *Checkpoint* Imunológico Anti-PD-1

### 1) Carelizumab

Outros nomes: SHR-1210, INCSHR-1210, camrelizumab

O carelizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD1<sup>b</sup>, que ao impedir a ligação de PD-1 a PD-L1<sup>c</sup> inibe o escape imunológico das células tumorais<sup>40</sup>. Foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT04335006), apresentado a seguir.

NCT04335006

O estudo NCT04335006 é um ensaio clínico randomizado, fase 3, sem mascaramento e paralelo controlado por tratamento padrão com nab-paclitaxel. O objetivo é avaliar a eficácia e a segurança do carelizumab em pacientes com câncer de mama tripla negativo não ressecável localmente avançado ou metastático. Os participantes foram distribuídos na razão de 1:1:1 nos grupos: A – carelizumabe + nab-paclitaxel + apatinib; B – carelizumabe + nab-paclitaxel; C – nab-paclitaxel<sup>41</sup>.

O estudo foi iniciado em julho de 2020, e sua finalização está prevista para janeiro de 2024. Até a presente data, não foram identificadas publicações com resultados, mesmo que parciais. O quadro 4 apresenta as características do estudo, no qual serão avaliados os seguintes desfechos<sup>41</sup>:

- sobrevida livre de progressão
- sobrevida global
- taxa de resposta objetiva
- taxa de benefício clínico
- eventos adversos

Quadro 4: Ensaio clínico em andamento para tratamento do câncer de mama tripla negativo com o medicamento carelizumab.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04335006  Recrutando  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo 1:1:1, sem mascaramento	Experimental A: (a cada ciclo de 4 semanas) carelizumab IV + nab-paclitaxel IV + apatinibe IV  Experimental B: (a cada ciclo de 4 semanas) carelizumab IV + nab-paclitaxel IV  Comparador C: (a cada ciclo de 4 semanas) nab-paclitaxel IV	780 participantes mulheres com idade entre 18 e 70 anos	1 local da China

Legenda: IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

## 2) Pembrolizumabe

Outros Nomes: MK-3475, Keytruda®

<sup>b</sup> PD-1: morte programada 1, do inglês *Programmed Death-1*.

<sup>c</sup> PD-L1: ligante de morte programada 1, do inglês *Programmed Death Ligand-1*.

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado seletivo (imunoglobulina kappa IgG4) cujo objetivo é bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O PD-1 é um receptor imunológico que limita a atividade das células T nos tecidos periféricos. Assim ao bloquear a ligação entre PD-1 e seus ligantes, o pembrolizumabe interrompe a sinalização mediada pelo PD-1 e deste modo pode restaurar a imunidade antitumoral por meio do bloqueio de sinais inibitórios às células T<sup>42</sup>.

O medicamento possui registro na Anvisa para as indicações: melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma urotelial, câncer gástrico, linfoma de Hodgkin Clássico, carcinoma de células renais, câncer de cabeça e pescoço e câncer esofágico<sup>42</sup>.

Foram identificados três ensaios clínicos em andamento nas fases 2/3 e 3, com o uso do pembrolizumabe em monoterapia ou associado com quimioterapia para o tratamento de pacientes com CMTN, conforme apresentado no quadro 5. Os estudos MK-3475-119/KEYNOTE-119 (NCT02555657) e o estudo MK-3475-355/KEYNOTE-355 (NCT02819518) têm resultados publicados. O estudo MK-7339-009/KEYLYNK-009 (NCT04191135) está avaliando a eficácia do pembrolizumabe em combinação com o olaparibe e não apresenta resultados publicados, até o momento.

Quadro 5: Ensaio clínico para câncer de mama triplo negativo em andamento ou recentemente finalizado com o medicamento pembrolizumabe.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Início e finalização do estudo
NCT02555657 (estudo MK-3475-119/KEYNOTE-119)  Completo  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental: pembrolizumabe 200 mg IV a cada três semanas por até 35 ciclos  Comparador: tratamento de escolha do médico – opções: capecitabina, eribulin, gemcitabina ou vinorelbina	622 participantes com idade a partir de 18 anos	150 locais em 31 países	Outubro de 2015 - Novembro de 2020
NCT02819518 (MK-3475-355/KEYNOTE-355)  Ativo, não recrutando  Fase 3	Experimental Parte 1 <sup>a</sup> : pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias  Experimental Parte 1b: pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + nab-paclitaxel 90 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias	847 participantes com idade a partir de 18 anos	209 locais em 29 países	Julho de 2016 - Janeiro de 2022

Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento quádruplo (participante, cuidador, pesquisador, avaliador do desfecho)	<p>Experimental Parte 1c: pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 no dia 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias</p> <p>Experimental Parte 2: pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + um dos três regimes: 1- nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias; 2- nab-paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias; 3- gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 no dia 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.</p> <p>Comparador: placebo (solução salina) IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + um dos três regimes: 1- nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias; 2- nab-paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias; 3- gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> e carboplatina AUC 2 no dia 1 e 8 de cada ciclo de 21 dias.</p>			
<p>NCT04191135 (MK-7339-009/KEYLYNK-009)</p> <p>Recrutando</p> <p>Fase 2 e 3</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento</p>	<p>Experimental: pembrolizumabe + carboplatina e gemcitabina – participantes receberão carboplatina AUC 2 com gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1 e 8 do ciclo de 21 dias + pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, durante o período de indução por 4-6 ciclos. Após o período de indução, os participantes continuarão a receber carboplatina e gencitabina no mesmo esquema terapêutico, além de pembrolizumabe 200 mg por via</p>	932 participantes com idade a partir de 18 anos	120 locais em 15 países	Dezembro de 2019 - Janeiro de 2026

	<p>intravenosa no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias no período pós-indução.</p> <p>Experimental: pembrolizumabe + olaparibe – participantes receberão carboplatina AUC 2 com gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1 e 8 do ciclo de 21 dias + pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, durante o período de indução por 4-6 ciclos.</p> <p>Após o período de indução, os participantes receberão pembrolizumabe 200 mg IV no Dia 1 de cada ciclo de 21 dias + olaparibe 300 mg VO duas vezes ao dia durante o período pós-indução.</p>			
--	--	--	--	--

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

#### NCT02555657

O estudo MK-3475-119/KEYNOTE-119 foi um ensaio clínico randomizado paralelo (1:1), fase 3, controlado por tratamento de escolha do médico e sem mascaramento. Seu objetivo foi avaliar a extensão da sobrevida global de pacientes com CMTN metastático que receberam pembrolizumabe como tratamento de segunda ou terceira linha em relação ao tratamento com quimioterapia padrão<sup>43,44</sup>.

Entre os pacientes elegíveis para participação, 622 foram incluídos no estudo, sendo 312 pacientes randomizados para o grupo com pembrolizumabe e 310 pacientes para o grupo com quimioterapia padrão. O seguimento mediano do estudo foi de 31,4 meses (IQR 27,8 a 34,4) para o grupo com pembrolizumabe e 31,5 meses (IQR 27,8 a 34,6) para o grupo com quimioterapia padrão. A tabela 2 apresenta os resultados dos desfechos analisados<sup>44</sup>.

Os desfechos avaliados foram: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença e duração da resposta. Uma estratificação dos resultados foi feita com relação às características do tumor e história prévia de tratamento. A condição do tumor foi medida pela pontuação positiva combinada (do termo em inglês *combined positive score* – CPS), sendo positivo, caso CPS ≥ 1; e negativo caso CPS < 1. O CPS foi definido<sup>44</sup> como a proporção de células PD-L1-positivas (células tumorais, linfócitos e macrófagos) em relação ao número total de células tumorais multiplicado por 100.

O pembrolizumabe em monoterapia como tratamento de segunda ou terceira linha em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático não melhorou significativamente a sobrevida global geral, incluindo pacientes com tumores PD-L1 CPS em qualquer limite. Também não foi observada uma maior sobrevida global em pacientes tratados previamente. Para aqueles sem tratamento prévio, apesar de o estudo



apresentar uma mediana maior para o grupo com pembrolizumabe, esse resultado não representou diferença estatística em relação ao comparador<sup>44</sup>.

Para os demais desfechos, o resultado com pembrolizumabe foi similar ao grupo comparador (sobrevida livre de progressão, resposta objetiva ou controle da doença). As respostas com pembrolizumabe, apesar de não indicarem diferença em relação ao comparador, mostraram-se duráveis ao longo do tempo e foram maiores conforme o aumento da expressão de PD-L1 (definida pela positividade com CPS), sugerindo que essa expressão possa estar relacionada a um benefício clínico em pacientes com CMTN metastático<sup>44</sup>.

Quanto à segurança, três pacientes do estudo tiveram eventos adversos fatais, que foram considerados como relacionados ao tratamento pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo. Um dos óbitos decorreu no grupo com pembrolizumabe devido problemas circulatórios. As outras duas mortes aconteceram no grupo que recebeu quimioterapia padrão: uma devido a pancitopenia e sepse; e outra devido a hemotórax<sup>44</sup>.

Tabela 2: Resultados do estudo NCT02555657 (MK-3475-119/KEYNOTE-119)<sup>44</sup>.

Desfecho	Pembrolizumabe (N=312)	Tratamento de escolha no médico (eribulin, capecitabina, gemcitabina ou vinorelbina) (N=310)	Estimativa de efeito – <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)
Resposta objetiva – n (%); IC 95% <i>população total por intenção de tratar</i>	30 (9,6); (6,6 a 13,4)	33 (10,6); (7,4 a 14,6)	-
Controle da doença – n (%); IC 95%	38 (12,2); (8,8 a 16,3)	58 (18,7); (14,5 a 23,5)	-
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) - <i>população total por intenção de tratar</i>	9,9 (8,3 a 11,4)	10,8 (9,1 a 12,6)	0,97 (0,82 a 1,15)
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) - <i>PD-L1 CPS &lt; 1</i>	6,6 (5,7 a 10,7)	11,7 (9,1 a 14,6)	1,27 (0,95 a 1,70)
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) - <i>PD-L1 CPS ≥ 1</i>	10,7 (9,3 a 12,5)	10,2 (7,9 a 12,6)	0,86 (0,69 a 1,06); p=0,073
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) - <i>PD-L1 CPS ≥ 10</i>	12,7 (9,9 a 16,3)	11,6 (8,3 a 13,7)	0,78 (0,57 a 1,06); p=0,057
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) <i>PD-L1 CPS ≥ 20</i>	14,9 (10,7 a 19,8)	12,5 (7,3 a 15,4)	0,58 (0,38 a 0,88)
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) <i>com tratamento adjuvante ou neoadjuvante prévio</i>	9,5 (7,8 a 11,2)	11,1 (9,5 a 12,7)	1,05 (0,87 a 1,27)
Sobrevida global – meses mediana (IC 95%) <i>sem tratamento adjuvante ou neoadjuvante prévio</i>	10,1 (8,5 a 17,0)	8,9 (6,5 a 13,6)	0,77 (0,53 a 1,13)
Sobrevida livre de progressão (eventos) – <i>população total por intenção de tratar</i>	272	207	-
Eventos adversos graus 3 – 4 mais comuns relacionados ao tratamento: - Anemia – n (%) - Redução de glóbulos brancos – n (%) - Neutropenia – n (%)	3 (1) 1 (<1) 0	10 (3) 14 (5) 39 (13)	-
Eventos adversos sérios – n (%)	61 (20)	58 (20)	-
Morte relacionada ao tratamento – n (%)	1 (<1)	2 (1)	-

NCT02819518

O estudo MK-3475-355/KEYNOTE-355 é um ensaio clínico randomizado paralelo (2:1), fase 3, controlado por placebo. O estudo foi dividido em duas partes. Neste informe será apresentada a parte 2, que foi duplo-cego e com uma população maior. O objetivo dessa parte do estudo foi avaliar a atividade antitumoral da associação do pembrolizumabe ao quimioterápico como tratamento de primeira linha em pacientes

com CMTN metastático ou localmente avançado irressecável sem tratamento prévio. Pacientes que completaram tratamento em estágios 1 a 3 foram elegíveis, caso tivessem decorrido seis meses entre a conclusão do tratamento e a primeira documentação de recidiva da doença local ou distante<sup>45,46</sup>.

Entre os pacientes elegíveis para participação no estudo, 847 foram randomizados, sendo 566 pacientes para o grupo com pembrolizumabe + quimioterapia e 281 pacientes para o grupo com placebo + quimioterapia. A quimioterapia foi definida pelo médico entre as opções: nab-paclitaxel, paclitaxel ou gemcitabina + carboplatina. O seguimento mediano do estudo foi de 25,9 meses (IQR 22,8 a 29,9) para o pembrolizumabe + quimioterapia e 26,3 meses (IQR 22,7 a 29,7) no grupo com placebo + quimioterapia. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Ambos foram avaliados na estratificação da condição do tumor frente a pontuação positiva combinada (do termo em inglês *combined positive score* – CPS) e para a população total por intenção de tratar. Os resultados dos desfechos analisados são apresentados na tabela 3. A avaliação do desfecho de sobrevida global ainda está em curso<sup>45</sup>.

Os resultados do estudo<sup>45</sup> indicam que os pacientes que receberam pembrolizumabe + quimioterapia como tratamento de primeira linha tiveram melhora clínica importante e significativa para a sobrevida livre de progressão em comparação com a quimioterapia + placebo em pacientes com CMTN metastático, com CPS positivo, principalmente naqueles com CPS  $\geq 10$ .

Sobre a segurança, os resultados se mostraram consistentes com os perfis de cada regime de tratamento de outros ensaios clínicos com o pembrolizumabe. Os eventos adversos relacionados ao tratamento que levaram à morte, ocorreram em dois (<1%) pacientes no grupo de pembrolizumabe + quimioterapia, um devido a lesão renal aguda e outro devido a pneumonia. Nenhuma morte ocorreu no grupo de placebo-quimioterapia<sup>45</sup>.

Tabela 3: Resultados do estudo NCT02819518 (MK-3475-355/KEYNOTE-355)<sup>45</sup>.

Desfecho	Pembrolizumabe + quimioterapia (N=566)	Placebo + quimioterapia (N=281)	Estimativa de efeito – <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)
Sobrevida livre de progressão – mediana (meses) <i>população total por intenção de tratar</i>	7,5	5,6	0,82 (0,69 a 0,97)
Sobrevida livre de progressão – mediana (meses) <i>Status PD-L1 CPS &lt; 1</i>	6,3	6,2	1,08 (0,77 a 1,53)
Sobrevida livre de progressão – mediana (meses) <i>Status PD-L1 CPS ≥ 1</i>	7,6	5,6	0,74 (0,61 a 0,90); p=0,0014
Sobrevida livre de progressão – mediana (meses) <i>Status PD-L1 CPS ≥ 10</i>	9,7	5,6	0,65 (0,49 a 0,86); p=0,0012
Eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento (%)	96	95	-
Eventos adversos graus 3 ou maior relacionados ao tratamento (%)	68	67	-
Eventos adversos mais comuns (%): - anemia - neutropenia - náusea	49 41 39	46 38 41	-
Morte relacionada ao tratamento – n (%)	2 (<1)	0	

O FDA<sup>47</sup> anunciou em 13 de novembro de 2020 a aprovação acelerada do pembrolizumabe para o tratamento de pacientes com CMTN com recidiva local irrissecável ou metastático com expressão positiva de PDL-1 com escore positivo combinado ≥ 10.

### 3) Toripalimab

Outros nomes: JS001, TAB-001 e Tuoyi

O toripalimab é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao receptor de morte programada-1 (PD-1). Sua ação impede que o PD-1 se ligue aos receptores PD-L1 e PD-L2 na superfície das células T. Isso faz com que a atividade das células T seja restaurada, aumentando assim a resposta imune contra as células do câncer<sup>48</sup>.

A busca identificou um ensaio clínico em fase 3 com o toripalimab para CMTN (NCT04085276).

#### NCT04085276

O estudo TORCHLIGHT é um ensaio clínico randomizado, fase 3, controlado por placebo e com cegamento quádruplo. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e

segurança do toripalimab combinado com nab-paclitaxel como tratamento de primeira ou segunda linha em pacientes com CMTN recorrente ou metastático<sup>49</sup>. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de progressão (avaliada pelo pesquisador do estudo e por um comitê avaliador independente com cegamento), sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de controle da doença e qualidade de vida.

Não foram identificados resultados parciais publicados. O estudo iniciou em dezembro de 2018 e tem finalização prevista para fevereiro de 2022. As características do ensaio clínico são apresentadas no quadro 6.

Quadro 6: Ensaio clínico para câncer de mama triplo negativo em andamento com o medicamento toripalimab.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04085276 (estudo TORCHLIGHT)  Recrutando  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, cegamento quádruplo	Intervenção: toripalimab 240 mg IV a cada três semanas + nab-paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1 e 8 a cada três semanas  Comparador: placebo do toripalimab IV a cada três semanas + nab-paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1 e 8 a cada três semanas	660 participantes com idade igual ou superior a 18 anos	56 locais na China

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.

a: Status atualizado até 23/08/2021.

#### 4) TQB2450

Outros nomes: não há

O TQB2450 é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado ao receptor de morte programada-1 (PD-1). Sua ação impede que o PD-1 se ligue aos receptores PD-L1 e B7.1 na superfície das células T. Isso faz com que a atividade das células T seja restaurada, aumentando assim a resposta imune contra as células do câncer<sup>50</sup>.

A busca identificou um ensaio clínico em fase 3 com o TQB2450 para CMTN (NCT04405505).

#### NCT04405505

O estudo NCT04405505 é um ensaio clínico randomizado, fase 3, paralelo, controlado por tratamento padrão e sem mascaramento. O objetivo é avaliar a eficácia

e segurança do TQB2450 combinado com anlotinibe em comparação com nab-paclitaxel em pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado<sup>50</sup>.

O estudo foi iniciado em junho de 2020, e sua finalização está prevista para julho de 2022. Até a presente data, não foram identificadas publicações de resultados parciais. O quadro 7 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos<sup>50</sup>:

- sobrevida livre de progressão
- taxa de resposta global
- taxa de controle da doença
- duração da resposta

Quadro 7: Ensaio clínico em andamento para câncer de mama triplo negativo com o medicamento TQB2450.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04405505  Não recrutando ainda  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo 1:1, sem mascaramento	Experimental: TQB2450 1.200 mg IV no dia 1 do ciclo de 21 dias + anlotinibe 12 mg VO diariamente no ciclo de 21 dias Ciclo de 21 dias de tratamento = 14 dias em tratamento e 7 dias sem tratamento  Comparador: paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 do ciclo de 28 dias	332 participantes com idade igual ou superior a 18 anos	30 locais na China

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

## D. Inibidor Alfa Seletivo da Enzima Fosfatidilinositol 3-Quinase

### 1) Alpelisibe

Outros nomes: BYL719

O alpelisibe é o primeiro medicamento na forma oral que atua como inibidor alfa seletivo da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). O PI3K é uma enzima responsável pela regulação de funções celulares importantes tais como crescimento, sobrevivência e proliferação<sup>51</sup>.

Alguns pacientes desenvolvem resistência ao tratamento com taxanos devido a uma superativação da via PI3K decorrente da mutação na subunidade alfa catalítica de fosfoinositídeo-3-quinase (PIK3CA) e perda da atividade da fosfatase homóloga à tensina deletada no cromossomo 10 (PTEN)<sup>51</sup>.

O ensaio clínico EPIK-B3 (NCT04251533) é um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, realizado em três partes. Seu objetivo é avaliar a segurança e a eficácia do uso do alpelisibe combinado ao nab-paclitaxel em primeira ou segunda linha em pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado que apresentam a mutação PIK3CA (parte A do estudo) ou apresentam perda da atividade de PTEN sem mutação PIK3CA (partes B1 e B2 do estudo)<sup>51</sup>.

O estudo foi iniciado em junho de 2020 e sua finalização está prevista para janeiro de 2026. Até a presente data, não foram identificadas publicações de resultados parciais. O quadro 8 apresenta as características do estudo, no qual serão avaliados os seguintes desfechos:

- sobrevida livre de progressão;
- taxa de resposta global;
- sobrevida global;
- taxa de benefício clínico;
- tempo de resposta;
- duração da resposta;
- mudança no *status* de qualidade de vida global – ferramenta EORTC QLQ-C30.

Quadro 8: Ensaio clínico em andamento para câncer de mama triplo negativo com o medicamento alpelisibe.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04251533  Recrutando  Fase 3  Parte A – Ensaio clínico randomizado, paralelo 1:1, duplo-cego (participante e pesquisador)  Parte B – Ensaio clínico, não controlado, sem cegamento	Parte A – Experimental: alpelisibe 300 mg VO uma vez por dia + nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> , infusão IV nos dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 28 dias  Comparador: placebo + nab-paclitaxel  Parte B – Experimental: alpelisibe 300 mg VO uma vez por dia	566 participantes com idade igual ou superior a 18 anos  Participantes com mutação PIK3CA e/ou perda de PTEN	134 locais em 24 países

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.



## E. Inibidor AKT

### 1) Capivasertib

Outros nomes: AZD5363

O capivasertib é um medicamento oral com ação inibitória potente e altamente seletiva de proteína quinase AKT (também denominada proteína quinase B – PKB). Sua atividade é semelhante contra as isoformas AKT1, AKT2 e AKT3. A quinase AKT participa de múltiplas vias de sinalização promovendo a sobrevivência, crescimento, invasão e migração celular<sup>52</sup>.

A busca identificou um ensaio clínico em fase 3 com o capivasertib para CMTN. Suas características são apresentadas a seguir<sup>53</sup>.

NCT03997123

O estudo CAPItello-290 é um ensaio clínico randomizado, paralelo controlado com quimioterapia, fase 3 e duplo-cego. Tem por finalidade avaliar a eficácia e a segurança da associação de capivasertib + paclitaxel como tratamento de primeira linha para pacientes com CMTN localmente avançado ou metastático.

O estudo iniciou-se em junho de 2019 e sua finalização está prevista para março de 2023. Até a presente data, não foram identificadas publicações de resultados parciais. No quadro 9 são descritas suas características<sup>53</sup>.

Quadro 9: Ensaio clínico em andamento para câncer de mama triplo negativo com o medicamento capivasertib.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03997123  Recrutando  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo duplo-cego	Intervenção: capivasertib 400 mg VO nos dias 2 e 5 das semanas 1, 2 e 3 seguida por uma semana sem tratamento em um ciclo de tratamento total de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV no dia 1 da semana 1, 2 e 3, seguido por uma semana sem tratamento em um ciclo de tratamento total de 28 dias  Comparador: placebo no mesmo esquema do capivasertib no grupo intervenção + paclitaxel no mesmo esquema do grupo intervenção	924 participantes com idade igual ou superior a 18 anos	316 locais em 30 países

Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

## 2) Ipatasertib

Outros nomes: GDC-0068

O ipatasertib é um medicamento oral com ação inibitória da proteína quinase AKT<sup>4</sup>. O AKT participa de múltiplas vias de sinalização promovendo a sobrevivência, crescimento, invasão e migração celular<sup>52</sup>.

Foram identificados dois ensaios clínicos de fase 3 em andamento<sup>53</sup>, com o ipatasertib em combinação com outros medicamentos, conforme apresentado no quadro 10. Somente o estudo NCT03337724 tem resultados parciais publicados<sup>55</sup>.

Quadro 10: Ensaio clínico para câncer de mama triplo negativo em andamento com o medicamento ipatasertib.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo	Início e finalização do estudo
NCT03337724 (estudo IPATunity130)  Ativo não recrutando  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego	Experimental: ipatasertib 400 mg VO uma vez ao dia durante os dias 1-21 do ciclo de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 do ciclo de 28 dias  Comparador: placebo no mesmo esquema do ipatasertib + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 do ciclo de 28 dias	580 participantes com idade a partir de 18 anos	181 locais em 30 países	Janeiro de 2018 - Dezembro de 2021
NCT04177108  Ativo não recrutando  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego	Experimental (coorte 1 – braço A) – PD-L1 negativo: atezolizumabe 840 mg IV nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias + ipatasertib 400 mg VO por 21 dias em cada ciclo de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias  Experimental (coorte 1 – braço B) – PD-L1 negativo: placebo do atezolizumabe 840 mg IV nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias + ipatasertib 400 mg VO por 21 dias em cada ciclo de 28 dias +	242 participantes com idade a partir de 18 anos	216 locais em 38 países	Novembro de 2019 - Outubro de 2025

<p>paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias</p> <p>Comparador (coorte 1 – braço C) – PD-L1 negativo: placebo do atezolizumabe 840 mg IV nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias + placebo do ipatasertib 400 mg VO por 21 dias em cada ciclo de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias</p> <p>Experimental (coorte 2 – braço A) – PD-L1 positivo: atezolizumabe 840 mg IV nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias + ipatasertib 400 mg VO por 21 dias em cada ciclo de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias</p> <p>Comparador (coorte 2 – braço B) – PD-L1 positivo: atezolizumabe 840 mg IV nos dias 1 e 15 em cada ciclo de 28 dias + placebo do ipatasertib 400 mg VO por 21 dias em cada ciclo de 28 dias + paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias</p>			
--	--	--	--

*Legenda: VO=Via oral; IV=intravenoso.*

*a: atualizado até 23/08/2021.*

NCT03337724

O estudo IPATunity130 é um ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego paralelo, controlado com placebo. Seu objetivo é avaliar a eficácia do ipatasertibe associado ao paclitaxel em pacientes com histologia confirmada de CMTN localmente avançado ou metastático e em pacientes com adenocarcinoma de mama receptor hormonal positivo e HER2 negativo, localmente avançado ou metastático, que não podem receber terapia hormonal. Os desfechos avaliados foram: sobrevida livre de

progressão, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de benefício clínico, desfechos reportados pelo paciente e segurança<sup>55,56</sup>.

Os resultados parciais publicados<sup>55</sup> no *San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium* em 2020 indicam que não houve diferença na sobrevida livre de progressão, na taxa de resposta objetiva e no benefício clínico entre os dois grupos do estudo. As proporções de eventos adversos foram similares entre os grupos, inclusive aqueles com grau  $\geq 3$  e os que levaram à descontinuação. Entretanto, observou-se uma proporção maior de eventos adversos que levaram à redução de dose no grupo com ipatasertibe. Os eventos mais comuns relatados no grupo tratado com ipatasertibe e o comparador foram, respectivamente: diarreia (80% *versus* 31%), alopecia (46% *versus* 44%) e náusea (36% *versus* 23%)<sup>55</sup>. Os resultados são apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resultados parciais do estudo NCT03337724 (IPATunity130)<sup>55</sup>.

Desfecho	Ipatasertibe + paclitaxel (N=168)	Placebo + paclitaxel (N=87)	Estimativa de efeito – <i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)
Sobrevida livre de progressão – n (%)	92 (55)	48 (55)	1,02 (0,71 a 1,45); p=0,9237
Sobrevida livre de progressão – meses mediana [IC 95%]	7,4 [5,6 a 8,5]	6,1 [5,5 a 9,0]	-
Taxa Resposta Objetiva – n (%) – [IC 95%]	65 (39) [32 a 47]	30 (35) [25 a 46]	-
Taxa de Benefício Clínico – n (%) – [IC 95%]	78 (47) [39 a 55]	39 (45) [35 a 56]	-
Eventos adversos graus $\geq 3$ (%)	46	44	-
Eventos adversos que levaram a descontinuação (%)	14	15	-
Eventos adversos que levaram a redução de dose (%)	35	14	-

## F. Inibidor de Receptor Androgênico

### 1) Bicalutamida

Outros nomes: BKM120, Casodex<sup>®</sup>.

A bicalutamida é um medicamento oral não esteroide inibidor do receptor androgênico, utilizado no câncer de próstata. O receptor androgênico é um membro da família de receptores de hormônios esteroides. Semelhante a outros receptores esteroidais, ele apresenta diferentes funções. Quando ligados, esses receptores ativam diversas vias de sinalização relacionadas ao câncer, incluindo a via PI3K/AKT6. Adicionalmente, os receptores androgênicos contribuem para o crescimento e proliferação celular de formas diferentes na presença e ausência de receptores esteroidais<sup>60,61</sup>.

A busca identificou um ensaio clínico com a bicalutamida em fase 3 para CMTN. Suas características são apresentadas a seguir.

NCT03055312

O estudo SYSUCC-007 foi um ensaio clínico randomizado, fase 3, sem mascaramento e paralelo controlado com quimioterapia convencional. Seu objetivo foi avaliar a eficácia da bicalutamida para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático com receptor androgênico positivo. Os participantes foram distribuídos para os grupos com bicalutamida e com tratamento padrão (TX – docetaxel e capecitabine; ou GT: paclitaxel e gemcitabine; ou GC: gemcitabine e carboplatin)<sup>62</sup>.

O estudo iniciou-se em dezembro de 2016 e foi encerrado por seus responsáveis em novembro de 2020. Não foram identificados resultados publicados. O quadro 12 apresenta as características do estudo em que foram avaliadas a taxa de benefício clínico (tempo de seguimento: 16 semanas) e sobrevida livre de progressão (tempo de seguimento: 24 meses).

Quadro 12: Ensaio clínico finalizado recentemente para câncer de mama triplo negativo com o medicamento bicalutamida.

Identificação, situação <sup>a</sup> , fase 3 e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03055312  Terminado  Fase 3  Ensaio clínico randomizado, paralelo, sem mascaramento	Experimental: bicalutamida 150 mg/dia VO a cada dia por 28 dias  Comparador: Uma das opções a escolha do médico assistente:  TX: docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> IV dia 1 + capecitabina 950 mg/m <sup>2</sup> via oral duas vezes ao dia (dias 1-14) a cada três semanas  GT: paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> IV dia 1 + gemcitabina 1.250 mg/m <sup>2</sup> IV dias 1 e 8 a cada três semanas  GC: gemcitabine 1.000 mg/m <sup>2</sup> IV nos dias 1 e 8 + carboplatina com Area sob a curva =2, IV nos dias 1 e 8 a cada três semanas	36 participantes com idade entre 18 e 70 anos	2 locais da China

Legenda: VO= via oral; IV=intravenoso.

a: atualizado até 23/08/2021.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático é uma doença heterogênea com um prognóstico ruim e atualmente com poucas opções de tratamento em uso. A aprovação do medicamento atezolizumabe no Brasil, para uso em combinação com nab-paclitaxel trouxe um avanço para o tratamento alvo-direcionado para essa população.

Este informe apresentou o panorama das tecnologias mais promissoras em fase de desenvolvimento clínico para a doença. Algumas em vias de administração com maior comodidade posológica, como a via oral (olaparibe, alpelisibe, capivasertibe, ipatasertibe e bicalutamida). A identificação dessas tecnologias neste informe projeta uma expectativa sobre diferentes vias moleculares de combate a doença que podem impactar no prognóstico dos pacientes com câncer de mama triplo negativo localmente avançado irressecável ou metastático. Algumas dessas tecnologias estão em fases finais de pesquisa clínica com resultados publicados e já são autorizadas ou iniciaram seus pedidos nas agências sanitárias internacionais.

Entre elas destacam-se o sacituzumabe govitecan e o pembrolizumabe, ambas com autorização de comercialização recente pela agência sanitária dos EUA para a indicação de CMTN. Mesmo sendo essa autorização em um contexto de aprovação acelerada, que necessita de acompanhamento dos resultados dos estudos em andamento, existe um avanço para o tratamento da doença que hoje ainda é considerada com uma necessidade não atendida.

O sacituzumabe govitecan obteve bons resultados para os desfechos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta objetiva. Os resultados com pembrolizumabe, apesar de não indicarem uma diferença grande em relação ao comparador nos desfechos de sobrevida livre de progressão, se mostraram consistentes ao longo do tempo e foram maiores conforme o aumento da expressão de PD-1, indicando que pode existir uma relação direta com esse marcador.

As tecnologias em desenvolvimento identificadas estão direcionadas a alvos moleculares específicos do desenvolvimento da doença, de modo que a definição dos subtipos moleculares é essencial para o planejamento das estratégias de tratamento, que cada vez mais serão baseadas em medicina personalizada, como por exemplo, a quantificação da expressão do PD-1 como biomarcador preditivo de benefício para a escolha dos pacientes que devem fazer imunoterapia.

Espera-se que a conclusão dos estudos em andamento possa trazer resultados clínicos robustos que possam aumentar as opções terapêuticas do tratamento e assim representar um melhor prognóstico da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Portaria conjunta nº. 5, de 18 de abril de 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_final\\_-DDT\\_Carcionoma-de-MamaFinal\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_final_-DDT_Carcionoma-de-MamaFinal_2019.pdf). Acesso em: 20 Abr. 2021.
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007; 13: 4429–34.
3. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. Oncologist 2014; 19: 608-15.
4. Cipriano E, Mesquita A. Emerging Therapeutic Drugs in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer: Basic and Clinical Research. January 2021. doi:10.1177/11782234211002491.
5. Tan AR, Wright GS, Thummala AR, Danso MA, Popovic L, Pluard TJ, et al. Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. v. 20 (11), pp. 1587-1601, November 01, 2019. doi:10.1016/s1470-2045(19)30616-3.
6. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de Tratamentos Oncológicos – Mama: Doença Metastática. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/31.-Diretrizes-SBOC-2021---Mama-doena-metasttica-FINAL.pdf>>. Acesso em: 17 ago. 2021.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula Eribulina. <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351174166201840/?substancia=25358>>. Acesso em: 17 ago. 2021.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351102551201639/?nomeProduto=Tecentriq>>. Acesso em 26 Abr. 2021.
9. Food and Drug Administration. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2019/761034Orig1s018ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2019/761034Orig1s018ltr.pdf)>. Acesso em: 30 Abr. 2021.
10. Food and Drug Administration. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf)>. Acesso em: 30 Abr. 2021.
11. European Medicine Agency. Disponível: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tecentriq-ii/0019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tecentriq-ii/0019_en.pdf)>. Acesso em: 30 Abr. 2021.
12. European Medicine Agency. Disponível: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf)>. Acesso em: 30 Abr. 2021.
13. Clinicaltrials.gov. Busca NCT02425891. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425891?term=NCT02425891&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 02 Mai. 2021.



14. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata, H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379:2108-21. doi:10.1056/nejmoa1809615.
15. Cortellis. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>.
16. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
17. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <<https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en>>.
18. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br>>.
20. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425891?term=%28advanced+triple+negative+breast+cancer%29+OR+%28metastatic+triple+negative+breast+cancer%29&type=Intr&phase=2&draw=2&rank=7>>. Acesso em: 19 Abr. 2021.
21. Seligson JM, Patron AM, Berger MJ, Harvey RD, Seligson ND. Sacituzumab Govitecan-hziy: An Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Refractory, Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(7):921-931. doi:10.1177/1060028020966548.
22. Lipinski M, Parks DR, Rouse RV, Herzenberg LA. Human trophoblast cell-surface antigens defined by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:5147-5150. doi:10.1073/pnas.78.8.5147.
23. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel câncer target. *Oncotarget*. 2018;9:28989-29006. doi:10.18632/oncotarget.25615.
24. Food and Drug Administration. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf)>. Acesso em: 02 Jun. 2021.
25. Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene*. 2013;32:222-233. doi:10.1038/onc.2012.36.
26. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-Trop-2 antibody drug conjugate Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:2141- 2148. doi:10.1200/jco.2016.70.8297.
27. Clinicaltrials.gov. Busca NCT02574455. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>>. Acesso em: 31 Mai. 2021.
28. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Abstract. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. doi:10.1016/annonc/annonc325.
29. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485.
30. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, Moroosse RL, Isakoff SJ, Starodub AN, et al. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab

- Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2141-2148. doi: 10.1200/JCO.2016.70.8297.
31. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-51. doi: 10.1056/NEJMoa1814213.
  32. Food and Drug Administration. BLA Accelerated Approval. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2020/761115Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/761115Orig1s000ltr.pdf)>. Acesso em: 31 Mai. 2021.
  33. Food and Drug Administration. Label FDA. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf)>. Acesso em: 31 Mai. 2021.
  34. Health Canada. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drug-health-product-review-approval/submissions-under-review/new-drug-submissions-under-review.html>>. Acesso em: 02 Jun. 2021.
  35. European Medicine Agency. Disponível: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-february-2021-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-february-2021-meeting_en.pdf)>. Acesso em: 02 Jun. 2021.
  36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351608303201519/?substancia=25829>>. Acesso em: 03 Jun. 2021.
  37. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Olaparib+AND+advanced+triple+negative+breast+cancer&Search=Apply&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=>](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Olaparib+AND+advanced+triple+negative+breast+cancer&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt=>)>. Acesso em: 03 Jun. 2021.
  38. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02000622>>. Acesso em: 18 Ago. 2021.
  39. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
  40. Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):571-580. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5.
  41. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04335006>>. Acesso em: 10 Mai. 2021.
  42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351643945201574/?substancia=25930>>. Acesso em: 10 Mai. 2021.
  43. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02555657>>. Acesso em: 09 Jun. 2021.
  44. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. KEYNOTE-119 investigators. Pembrolizumab versus investigator-choice

- chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):499-511. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
45. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 2020; 396(10265), 1817–1828. doi:10.1016/s0140-6736(20)32531-9.
  46. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819518>>. Acesso em: 13 Jun. 2021.
  47. Food and Drug Administration. Disponível em: <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2020/125514Orig1s088ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/125514Orig1s088ltr.pdf)>. Acesso em: 28 Abr. 2021.
  48. Keam SJ. Toripalimab: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Apr;79(5):573-578. doi: 10.1007/s40265-019-01076-2.
  49. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085276?term=Toripalimab+AND+Triple-Negative+Breast+Cancer&draw=2&rank=1>>. Acesso em: 15 Jun. 2021.
  50. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04405505>>. Acesso em: 12 Mai. 2021.
  51. Sharma P, Farooki A, Fasching PA, Klaus G, Wong C, André F. 349TiP EPIK-B3: A phase III, randomised, double-blind (DB), placebo (PBO)-controlled study of alpelisib (ALP) + nab-paclitaxel (nab-PTX) in advanced triple-negative breast cancer (TNBC) with either PIK3CA mutation or phosphatase and tensin homolog (PTEN) loss without PIK3CA mutation. *Annals of Oncology Abstract only*, v. 31, Supp 4, S387-S388, September 01, 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.451>.
  52. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):423-433. doi: 10.1200/JCO.19.00368.
  53. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03997123>>. Acesso em: 14 Jun. 2021.
  54. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ipatasertib+AND+Triple+Negative+Breast+Cancer&age\\_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=ipatasertib+AND+Triple+Negative+Breast+Cancer&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply)>. Acesso em: 15 Jun. 2021.
  55. Dent R, Kim SB, Oliveira M, Barrios C, O'Shaughnessy J, Isakoff SJ, et al. Abstract GS3-04: Double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib (IPAT) combined with paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (aTNBC): primary results from IPATunity130 Cohort A. *Cancer Res* February 15 2021 (81) (4 Supplement) GS3-04; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-04.

56. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
h<ttps://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03337724?cond=ipatasertib+AND+Tripl  
e+Negative+Breast+Cancer&phase=2&draw=2&rank=2>. Acesso em: 15 Jun.  
2021.
57. Tan AR, Wright GS, Thummala AR, Danso MA, Popovic L, Pluard TJ, et al. Trilaciclib  
plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-  
negative breast cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. The  
Lancet Oncology. 2019; S1470-2045(19)30627-8. doi:10.1016/s1470-  
2045(19)30616-3.
58. Pipeline G1 Therapeutics. Disponível em:  
<https://www.g1therapeutics.com/pipeline/trilaciclib/>. Acesso em: 12 Mai. 2021.
59. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04799249>. Acesso em: 12 Mai.  
2021.
60. Gucalp, Ayca; Traina, Tiffany. A Triple-Negative Breast Cancer Role of the  
Androgen Receptor. The Cancer Journal: January 2010 – Volume 16 – Issue 1 – p  
62-65 doi: 10.1097/PPO.0b013e3181ce4ae1.
61. Mina A, Yoder R, Sharma P. Targeting the androgen receptor in triple-negative  
breast cancer: current perspectives. Onco Targets Ther. 2017 Sep 20;10:4675-  
4685. doi: 10.2147/OTT.S126051.
62. Clinicaltrials.gov. Disponível em:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03055312>. Acesso em: 13 Mai.  
2021

## APÊNDICE 1

### 1) Estratégia de busca no Medline (via Pubmed)

Data: 19/04/2021

N= 65

Search: ((Advanced Triple-Negative Breast Cancer OR Metastatic Triple-Negative Breast Cancer OR Triple-Negative Breast Cancer Metastasis OR Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer) AND (Drug\* OR Medicament\* OR Antineoplastic Agent\* OR Antineoplas\*)) AND (Clinical Trial, Phase III[pt] OR Phase III Clinical Trial\*[tiab])

### 2) Estratégia de busca no EMBASE (via Periódicos Capes)

Data: 19/04/2021

N= 68

('advanced triple-negative breast cancer' OR 'metastatic triple-negative breast cancer' OR 'triple-negative breast cancer metastasis' OR 'locally advanced triple-negative breast cancer') AND ('drug'/exp OR 'acid drug' OR 'basic drug' OR 'biopharmaceutic agent' OR 'drug' OR 'drugs' OR 'medicament' OR 'pharmaceutical preparations' OR 'pharmaceutical substance' OR 'pharmacochemic' OR 'pharmacochemical agent' OR 'pharmacon' OR 'synthetic drug' OR 'synthetic drugs' OR drug\* OR medicament\* OR 'antineoplastic agent'/exp OR 'anti cancer drug' OR 'anti neoplastic agent' OR 'anticancer agent' OR 'anticancer drug' OR 'anticancerogen' OR 'anticarcinogen' OR 'anticarcinogenic agents' OR 'antineoplastic agent' OR 'antineoplastic agents' OR 'antineoplastic agents, combined' OR 'antineoplastic agents, phytogetic' OR 'antineoplastic combined chemotherapy protocols' OR 'antineoplastic drug' OR 'antineoplastic peptide' OR 'antineoplastics' OR 'antineoplastics, enzymes' OR 'antineoplastics, miscellaneous' OR 'antineoplastics, radiopharmaceuticals' OR 'antineoplastics, signal transduction inhibitors' OR 'antitumor agent' OR 'antitumor drug' OR 'antitumour agent' OR 'antitumour drug' OR 'cancer chemotherapeutic agent' OR 'cancer inhibitor' OR 'carcinostatic drug' OR 'drug, antineoplastic' OR 'tumor inhibitor' OR 'tumour inhibitor' OR antineoplas\*) AND ('phase 3 clinical trial'/exp OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trials, phase iii' OR 'clinical trials, phase iii as topic' OR 'phase 3 clinical trial (topic)' OR 'phase iii clinical trials' OR 'phase iii clinical trials as topic') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

### 3) Estratégia de busca no clinicaltrials.gov

Data: 19/04/2021

N= 55

(advanced triple negative breast cancer) OR (metastatic triple negative breast cancer) |  
Interventional Studies | Phase 3





**Conitec**