



TJDFT

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO

DEMANDA CÂNCER DE MAMA/ EVEROLIMUS E EXEMESTANO

PROCESSO: 0702806-43.2020.8.07.0018

1. PACIENTE:

1.1. Nome: C.A.S.

1.2. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido em 09/04/2020 pelo Dr. Cristiano Augusto Andrade de Resende (CRM-DF 21454) e cópia do prontuário do Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal – Hospital de Base, trata-se de paciente do sexo feminino, 55 anos, com diagnóstico de Neoplasia Mamária em 2010, submetida a quadrantectomia (caso particular de mastectomia, em que só se remove um quarto da mama.), estadiamento à época T3N2, evoluindo em 2017 com metástase óssea em coluna vertebral e pelve. Resultado de biópsia óssea demonstrou receptores hormonais positivos e Her2 negativo, já tendo feito radioterapia em 2017 e recebido endocrinoterapia prévia com tamoxifeno, anastrozol e fulvestranto, além de quimioterapia prévia para doença metastática com capecitabina e paclitaxel. Diante da progressão da doença evidenciada em exames de imagem, foi prescrito hormonioterapia com Exemestano 25 mg/dia e Everolimus 10 mg/dia, ambos de forma contínua e deverão ser mantidos até progressão de doença ou toxicidade limitante.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Exemestano e Everolimus

2.3. Registro na ANVISA? Sim

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Everolimus consta na lista RENAME 2020 e no rol de medicamentos disponibilizados pela SES-DF nas apresentações de 0,5mg, 0,75mg e 1mg; como alternativa terapêutica para imunossupressão pós-transplante. Everolimus 10mg e Exemestano não estão disponíveis no SUS.

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia (anastrozol, tamoxifeno)

2.6. Existe genérico ou similar: sim

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	PMVG*

EVEROLIMO	NATCOFARMADO BRASIL	EVEROLIMO	10mg – 28 comprimidos	R\$ 5.978,89
EXEMESTANO	ACCORD	EXEMESTANO	25mg – 30 comprimidos	R\$ 406,99

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

O custo anual estimado do tratamento, baseado na posologia prescrita pelo médico assistente, considerando o PMVG, será de R\$76.630, 56

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED (atualizada em 01/05/2020)

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1 SOBRE O CÂNCER DE MAMA

O Câncer de mama é o mais incidente nas mulheres no Brasil e no mundo. Para o Brasil, estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. Depois do sexo, o fator de risco mais preponderante para desenvolvimento do câncer de mama é a idade, sendo diagnosticado principalmente em mulheres com mais de 50 anos. Além desses, ainda pode-se citar como fatores de risco a história familiar de mulheres parentes em 1º grau com câncer de mama, histórico pessoal de câncer de mama, endometrial ou ovariano, obesidade, classe econômica superior, primeiro parto com mais de 30 anos ou nulíparas, estilo de vida sedentário, ingestão de álcool, menopausa com mais de 55 anos ou menarca com menos de 12 anos, dentre outros. Outras características que contribuem para o aumento do risco de desenvolver a doença são fatores genéticos (mutações dos genes BRCA1 e BRCA2).

Existem vários tipos histológicos e moleculares de neoplasia de mama, seja in situ ou invasor. A forma mais prevalente é o carcinoma ductal infiltrante, correspondendo a cerca de 70 a 80% dos casos, seguido pelo carcinoma lobular infiltrante, com cerca de 5 a 15% dos casos.

É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. A sobrevida em 5 anos, considerando somente pacientes em estágio avançado (com metástases), chega a apenas 13-15%.

A avaliação diagnóstica começa com achados suspeitos na mamografia ou identificação de nódulos palpáveis na mama pela paciente ou por profissional de saúde. Na sequência, deve ser realizada biópsia por agulha fina ou incisional para obtenção de dados quanto ao tipo histológico, presença de receptores de estrógenos ou progestágenos, superexpressão da proteína HER 2 e taxa de proliferação do tumor. Confirmado o diagnóstico de malignidade, o tumor deve ser excisionado, e realizados outros exames complementares a fim de proceder o estadiamento clínico da doença, que envolve definir a extensão da doença de acordo com o tamanho do tumor, a presença ou não de linfonodos axilares homolaterais comprometidos e a presença de doença fora da mama. O prognóstico e o tratamento são definidos baseados nesses dados, assim como na avaliação de positividade de receptores hormonais e expressão da HER-2.

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta. Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte das pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos.

2.9.2 SOBRE O TRATAMENTO CANCER DE MAMA

Este parecer técnico é direcionado para o caso concreto tratado por este processo, no qual se verifica diagnóstico de câncer de mama metastático com receptor hormonal positivo (RH+) e HER-2 negativo (HER2-).

Segundo a diretriz da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) de 2017, a hormonioterapia é o tratamento indicado para o câncer de mama RH+ HER2-, mesmo na presença de metástases viscerais. As opções terapêuticas atuais incluem os inibidores de aromatase (IAs) não esteroidais, anastrozol, letrozol, ou o IA esteroide, exemestano; além de agentes que agem no receptor de estrogênio, como tamoxifeno e fulvestranto. O uso de terapias dirigidas aos mecanismos de resistência à terapia endócrina, como inibidores de mTOR e inibidores de CDK4/6, em combinação com hormonioterapia, também têm demonstrado eficácia na prática clínica. O uso subsequente de cada alternativa endócrina deve sempre levar em conta as linhas anteriores, assim como o tipo e a duração da resposta aos tratamentos prévios. Os inibidores de aromatase não-esteroidais (anastrozol e letrozol) são o tratamento endócrino padrão em primeira linha para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado. Anastrozol e letrozol são equivalentes entre si e mostram eficácia um pouco superior à do tamoxifeno no tratamento hormonal de primeira linha, em termos de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). O fulvestranto na dose de 500 mg foi associado com ganho de SLP em relação a anastrozol.

Segundo o Protocolo de Condutas e Diretrizes Terapêuticas no Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde, na falha de inibidor não esteroide (anastrozol ou letrozol, pode-se utilizar um inibidor esteroide como opção (exemestano). Inexiste comprovação do benefício em sobrevida global do uso de terceira linha hormonal. Contudo, no grupo de pacientes com doença responsiva anteriormente e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos em que se deseja postergar o início da quimioterapia, ou naquelas pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal a fim de preservar os pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia.

Segundo o *Guideline* da Sociedade Americana de Oncologia, exemestano e everolimus podem ser oferecidos a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama metastático com RH+ que sofreram durante tratamento com IA não esteroides com ou sem uma linha de quimioterapia anterior, antes ou após o tratamento com fulvestranto, porque SLP, e não a SO, foi melhor em comparação com o exemestano sozinho.

Apesar da evidência de desfechos superiores com outras alternativas, segundo a SBOC, tamoxifeno permanece sendo uma opção adequada para o tratamento de primeira linha em câncer de mama RH+HER2-, principalmente em grupo de pacientes com tumores com perfil de sensibilidade hormonal, assim como em cenários onde existem problemas de acesso à outras opções. A escolha de terapia endócrina de segunda linha deve levar em consideração a exposição prévia à hormonioterapia, assim como a resposta e a duração do controle da doença com os tratamentos anteriores. As opções de terapias endócrinas para pacientes refratárias a inibidores de aromatase não-esteroidais utilizados em adjuvância ou primeira linha para doença avançada incluem fulvestranto, tamoxifeno e exemestano em combinação com everolimus. O uso do inibidor de CDK4/6 palbociclibe em associação com hormonioterapia (fulvestranto) em segunda linha foi associado a ganho de SLP no estudo PALOMA 3, porém esta medicação ainda não está aprovada e disponível no Brasil.

2.9.3 SOBRE AS MEDICAÇÕES EVEROLIMUS E EXEMESTANO

O EXEMESTANO (Aromasin®) é uma droga estruturalmente relacionada à androstenediona, sendo convertida em um intermediário que bloqueia irreversivelmente o local ativo da aromatase, o que resulta na inativação e na conversão de androgênios em estrogênios nos tecidos periféricos. Sendo assim, para casos de câncer de mama na pós-menopausa, cujo crescimento é dependente de estrógeno, o exemestano diminui os estrogênios circulantes. É um medicamento aprovado pela ANVISA, para uso oral, em comprimidos de 25 mg. Tem as seguintes indicações em bula:

- Tratamento adjuvante em mulheres pós-menopausadas com câncer de mama inicial com receptor de estrogênio positivo ou desconhecido, tendo como objetivo a redução do risco de recorrência (distante e loco-regional) e a redução do risco de desenvolvimento de câncer na mama contralateral, após o tratamento com tamoxifeno durante 2 ou 3 anos;
- Tratamento de primeira linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida; para o tratamento de segunda linha do câncer de mama avançado com receptor hormonal positivo em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida em pacientes cuja doença progrediu após terapia antiestrogênica;
- **Tratamento de terceira linha do câncer de mama avançado em mulheres com pós-menopausa natural ou induzida, cuja doença progrediu após múltiplos tratamentos hormonais.**

O EVEROLIMO (Afinitor®) é um inibidor do mTOR, uma das enzimas que compõem uma via conhecida por se encontrar desregulada na maioria dos cânceres humanos. É um medicamento aprovado pela ANVISA, para uso oral, em comprimidos de 10 mg. Tem as seguintes indicações em bula:

- Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia;
- Tumores neuroendócrinos avançados localizados no estômago e intestino, pulmão ou pâncreas;

- Câncer avançado do rim (Carcinoma avançado de Células Renais cuja doença tenha progredido durante ou após o tratamento com VEGFR – TKI, quimioterápicos ou imunoterápicos);
- Angiomiolipoma renal (um tumor do rim) associado à Complexo da Esclerose Tuberosa que não requeira cirurgia imediata (em pacientes acima de 18 anos);
- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA, um tumor cerebral específico) associado a Complexo da Esclerose tuberosa.

A demonstração da eficácia da combinação de everolimo com exemestano foi consagrada no estudo randomizado, multicêntrico, duplo cego, de fase III BOLERO-2 que avaliou a combinação de exemestano com o inibidor de mTOR everolimus versus exemestano isolado, e envolveu 724 mulheres em pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, HER-2-negativo, com câncer de mama avançado com recorrência ou progressão após terapêutica prévia com letrozol ou anastrozol. Houve melhora na SG de 4,4 meses, porém sem significância estatística. **A SLP foi de 6,9 meses para o grupo everolimo mais exemestano, versus 2,8 meses para o grupo com hormonioterapia isolado** (HR 0,43; IC 95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). O benefício foi observado tanto na população com metástases exclusivamente ósseas como também carcinoma de mama naquelas que apresentavam metástases viscerais, mas ainda eram consideradas candidatas para tratamento endócrino. Apesar da maior toxicidade observada com a adição de everolimo (estomatite, cansaço, pneumonite e hiperglicemia), não se observou deterioração na qualidade de vida em relação ao grupo que recebeu hormonioterapia isolada.

Outro estudo BOLERO-6, de fase 2, randomizado e aberto, avaliou os efeitos do tratamento em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que progrediram durante o tratamento com inibidores da aromatase não esteroides. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para três esquemas de tratamento: (1) everolimus (10 mg / d) mais exemestano (25 mg / d); (2) everolimus sozinho (10 mg / d); e (3) capecitabina sozinha (1250 mg / m² duas vezes ao dia). Foram avaliadas 309 mulheres na pós-menopausa, idade média de 61 anos. Os autores concluíram que a terapia combinada de everolimus e exemestano oferece um benefício de SLP versus everolimus isoladamente, e eles apoiam o uso contínuo dessa terapia nesse cenário.

Faltam comparações diretas dos novos tratamentos, apesar disso, Lee e colaboradores realizaram metanálise em rede a fim de sintetizar evidências disponíveis para comparar todos os tratamentos endócrinos atuais para câncer de mama avançado HER2 – RH+. No total, foram identificados 32 ensaios envolvendo 12.726 pacientes. Os autores concluíram que as 2 combinações de exemestano mais everolimus e fulvestranto mais palbociclibe foram as melhores opções de tratamento, sendo que a primeira combinação apresenta um perfil mais tolerável de efeitos adversos.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumento da sobrevida global e do tempo livre de progressão da doença.

2.11. Recomendações da CONITEC:

A CONITEC deliberou sobre o uso de everolimo no tratamento de câncer de mama avançado e não recomendou a sua incorporação ao SUS, considerando que há apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário (4 meses de sobrevida livre de progressão), sem efeitos em sobrevida livre global, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando que a paciente tem diagnóstico de câncer de mama avançado, estágio IV, com metástase óssea, já tendo sido submetida a radioterapia, quimioterapia e uso de três linhas de hormonioterapia – tamoxifeno, anastrozol e fulvestranto;

Considerando que há apenas um estudo de maior significância que demonstrou que o uso de EVEROLIMO COM EXEMESTANO melhorou o tempo de sobrevida livre de doença em 4 meses, porém sem melhora da sobrevida global;

Considerando as recomendações da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, da Sociedade Americana de Oncologia e do Protocolo e Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA COM RESSALVAS**, pois os estudos relatam apenas aumento da sobrevida livre de progressão da doença, às custas de eventos adversos e sem se obter aumento da sobrevida global.

3.2. Há evidências científicas? Sim

3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Sim.

3.4. Referências bibliográficas:

1. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.*
2. *Reinert T, Cruz M, Barrios CH. Carcinoma de Mama. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes SBOC. 2017.*
3. *Rugo SH, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connoly HK, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3069-103*
4. *PORTARIA CONJUNTA Nº 19 DE 3 DE JULHO DE 2018 do Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>*
5. *Piccart M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER-2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. Adv Ther. 2013 Oct;30(10):870-84. European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland.*

6. Brasil. Ministério da Saúde Relatório No 91 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Dezembro 2013. Portaria No. 4 SCTIE/MS, de 29 de janeiro de 2014. Consultado em setembro 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Everolimo-CMamafinal.pdf>.
7. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B, Blau S, Özgüroglu M, Landherr L, Ewertz M, Taran T, Fan J, Noel-Baron F, Louveau AL, Burris H. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 1;4(10):1367-1374. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2262.
8. 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.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 15/05/2020.