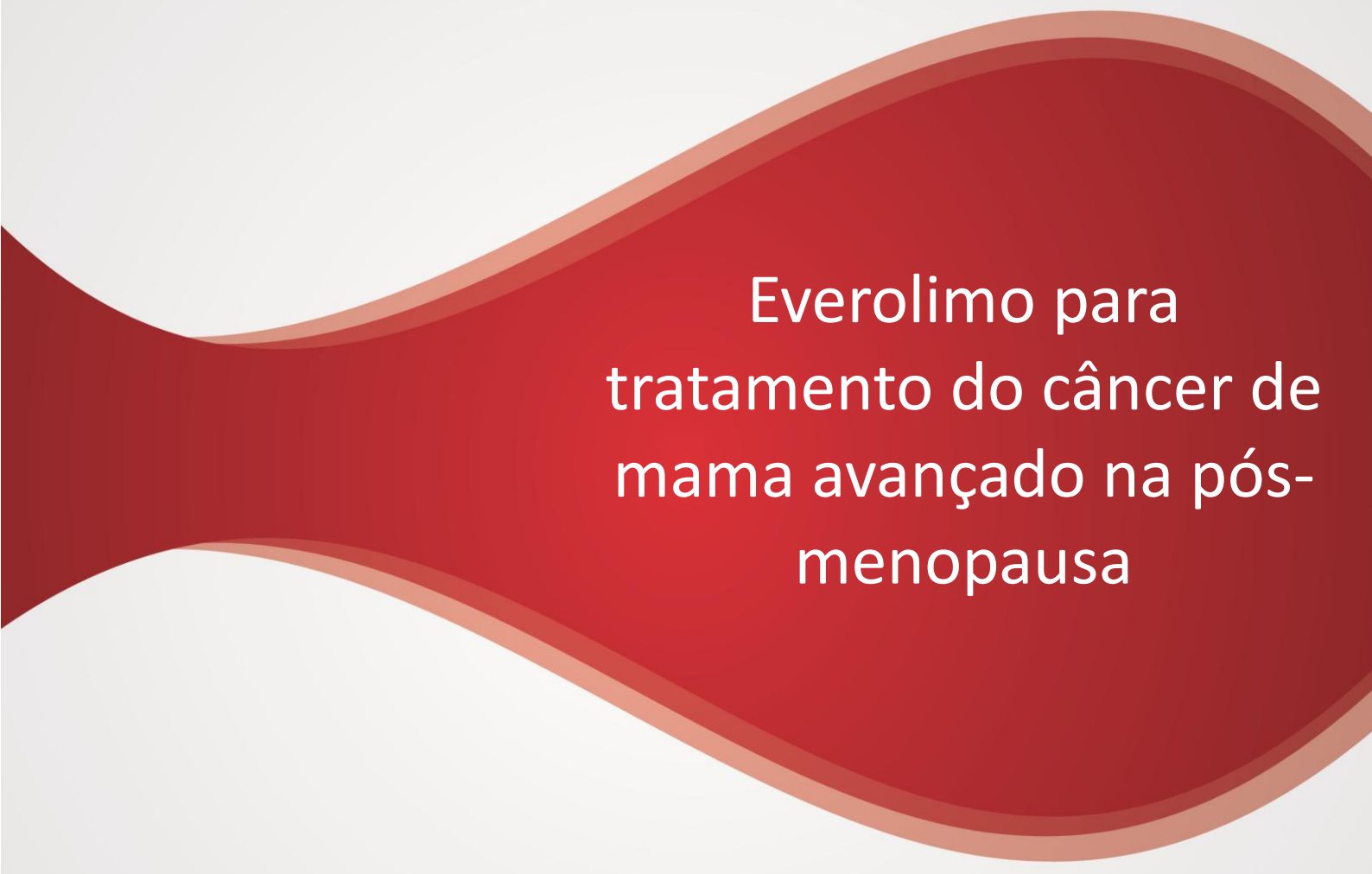


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Everolimo para
tratamento do câncer de
mama avançado na pós-
menopausa

Dezembro de 2013

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br -> CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

| | | |
|------|--|----|
| 1. | RESUMO EXECUTIVO | 2 |
| 2. | A DOENÇA | 3 |
| 2.1. | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA | 3 |
| 2.2. | TRATAMENTO RECOMENDADO | 4 |
| 3. | A TECNOLOGIA | 6 |
| 4. | ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE | 8 |
| 4.1 | EVIDÊNCIA CLÍNICA | 8 |
| 4.2 | ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE..... | 12 |
| 4.3 | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 20 |
| 5. | RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES | 24 |
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 25 |
| 7. | RECOMENDAÇÃO DA CONITEC | 25 |
| 8. | CONSULTA PÚBLICA | 26 |
| 9. | DELIBERAÇÃO FINAL..... | 32 |
| 10. | REFERÊNCIAS | 33 |

1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Everolimo (Afinitor®)

Indicação: Câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, após terapia endócrina prévia, em combinação com um inibidor da aromatase.

Demandante: Novartis Biociências SA.

Contexto: O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente nas mulheres em todo o mundo. No Brasil a estimativa do INCA para 2012 foi de 52.680 novos casos (incidência). A prevalência do câncer de mama no Brasil é de 0,22%. Assim, temos atualmente 222.249 casos no país (prevalência). Destes, 4.644 seriam pacientes na pós-menopausa (62,8%), receptor hormonal positivo e HER-2 negativo (60,5%) e com câncer avançado estágio IV (5,5%). Após terapia primeira linha em fase metastática, cerca de 95% das pacientes apresentarão progressão da doença. A partir daí, o demandante estimou a população de **4.412 pacientes do sexo feminino, pós-menopáusicas, com câncer de mama avançado RH positivo e HER-2 negativo, após progressão a hormonioterapia de primeira linha** em todo o Brasil. Importante destacar que a sobrevida em 5 anos, considerando somente pacientes em estágio avançado (estágio IV), chega a apenas 13% - 15%.

Pergunta: O uso do everolimo é eficaz, seguro e custo-efetivo em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama avançado em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia, quando comparado ao exemestano em monoterapia?

Evidências científicas: O demandante apresentou 6 estudos, porém destes só 3 foram considerados na análise: um estudo clínico fase II sobre dose, o único ensaio clínico fase III sobre o tema – o estudo BOLERO-2 – e uma análise post-hoc do BOLERO-2 que avaliou qualidade de vida. O estudo de fase III foi multicêntrico e randomizado com pacientes com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, HER-2 negativo, refratários a inibidores da aromatase não-esteroidais, comparando a adição de everolimo à terapia hormonal com exemestano versus exemestano em monoterapia. **A sobrevida livre de progressão foi de 6,9 meses para o grupo everolimo mais exemestano versus 2,8 meses para o grupo placebo mais exemestano** (HR 0,43; IC 95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na sobrevida global e no status de qualidade de vida.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-efetividade baseado num modelo de Markov. A razão de custo efetividade incremental foi de R\$ 71.484,63 por ano de vida ganho na perspectiva do SUS, e de R\$ 66.907,58 por ano de vida ganho na perspectiva da sociedade.

Avaliação de Impacto Orçamentário: No primeiro ano o gasto estimado foi de R\$ 101.899.786, e de R\$ 576.326.638 para os próximos 5 anos.

Experiência Internacional: Uso aprovado pelas principais agências reguladoras. Não é reembolsado pelos sistemas públicos de saúde do Reino Unido, Austrália e Escócia.

Recomendação: A CONITEC não recomendou a incorporação do medicamento everolimo para câncer de mama considerando que há apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário – 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida global –, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.

2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doençaⁱ

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente nas mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento como em países desenvolvidos. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram estimados para o ano de 2008 em todo o mundo, representando 23% de todos os tipos de câncer¹.

Em 2012, a estimativa do Instituto Nacional do Câncer – INCA – para o Brasil foi de 52.680 novos casos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos para cada 100 mil habitantes¹. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19/100 mil)¹.

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estão bem estabelecidos, como, por exemplo, história familiar de câncer da mama, aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) e alta densidade do tecido mamário. Além desses, a exposição à radiação ionizante, mesmo em baixas doses, também é considerada um fator de risco, particularmente durante a puberdade. Em pacientes portadoras de doença de Hodgkin que fizeram radioterapia em tórax, o risco de ter câncer de mama como segunda neoplasia é semelhante ao risco das mulheres portadoras de mutação do gene BRCA (*Breast Cancer*)^{2,3,4,5,6}.

Em relação à vida reprodutiva da mulher, o número de ciclos ovarianos está diretamente associado ao risco de desenvolver câncer da mama, diminuindo cerca de 15% a cada ano de retardo do início da menarca, e aumentando aproximadamente 3% a cada ano de

ⁱ Trecho adaptado do texto preliminar das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para o Câncer de mama.

retardo da menopausa. Sabe-se que a menopausa artificial apresenta efeito semelhante à menopausa natural⁴.

A ocorrência do câncer da mama também se encontra relacionada ao processo de urbanização da sociedade, evidenciando maior risco de adoecimento entre mulheres com elevado status socioeconômico^{6,7,8,9}.

A história familiar de câncer da mama está associada a um aumento de cerca de duas a três vezes no risco de desenvolver essa neoplasia. Alterações em alguns genes responsáveis pela regulação e pelo metabolismo hormonal e reparo de DNA, como, por exemplo, BRCA1, BRCA2, PTEN (*Phosphatase and Tensin Homolog*) e p53 (*tumor protein 53*) também aumentam o risco de desenvolver câncer da mama¹⁰.

O sintoma mais frequente é um nódulo indolor, duro e irregular. Quando o tumor ainda é pequeno a paciente não costuma apresentar sintomas¹¹. Em pacientes com câncer de mama avançado, os sintomas mais frequentes incluem, entre outros, astenia, síndrome da anorexia/caquexia, lesões tumorais de pele e dor¹². Entre as mulheres com câncer de mama primário, **30% a 50% desenvolverão doença metastática**¹³.

O câncer de mama é considerado um câncer de relativo bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente. Apesar disso, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, provavelmente porque **a doença ainda é diagnosticada em estádios mais avançados**. Em geral, a sobrevida média após cinco anos na população de países desenvolvidos é cerca de 85%. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a sobrevida após 5 anos fica em torno de 60%, para todos os estádios. No Brasil, a sobrevida após 5 anos, para todos os estádios, é de aproximadamente 80%¹. Se considerarmos somente pacientes em estágio avançado (estágio IV), a sobrevida em 5 anos chega a apenas 13% - 15%^{14,15}. Cerca de 10% das pacientes em estágio IV chega a uma sobrevida maior que 10 anos¹⁵.

2.2. Tratamento recomendado

O Ministério da Saúde está atualmente elaborando as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do câncer de mama no Sistema Único de Saúde – SUS. Por isso, nesta seção, utilizaremos informações relacionadas ao tratamento recomendado pelos Cadernos de Atenção Básica¹⁶ para Controle dos Cânceres de Colo do Útero e da Mama e as Recomendações para Controle do Câncer de Mama¹⁷ do Instituto Nacional do Câncer – INCA.

“O tratamento dos cânceres nem sempre é curativo. Mesmo diante de todo o aporte tecnológico atual, existem falhas terapêuticas, que ocorrem com mais frequência quando o quadro é mais avançado no diagnóstico. Nesse sentido, muitas vezes o tratamento visa diminuir o tumor existente e aumentar a sobrevida e a qualidade de vida, e a usuária passará a conviver com a doença por um período de tempo variado.

O câncer de mama deve ser abordado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis atualmente são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento loco-regional e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico.

Quimioterapia e hormonioterapia

A terapia adjuvante sistêmica segue-se ao tratamento cirúrgico instituído. Sua recomendação deve basear-se no risco de recorrência.

As mulheres com indicação de mastectomia como tratamento primário, podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida de tratamento cirúrgico conservador, complementado por radioterapia. Para aquelas que apresentarem receptores hormonais positivos, a hormonioterapia, também está recomendada.

Estádio III (não-operável)

No tratamento neoadjuvante está recomendado o uso de antracíclico (até 6 ciclos) ou CMF. Na impossibilidade da administração de quimioterapia, a hormonioterapia deve ser instituída. Recomenda-se o uso de tamoxifeno por um período de quatro a seis meses.

Em caso de falha no uso de antracíclico, deve-se adotar a radioterapia, acrescida de hormonioterapia, se o tumor for receptor positivo.

O tratamento adjuvante consiste no uso de tamoxifeno, por 5 anos, em pacientes com tumores positivos para receptores hormonais.

Não há indicação, no momento, para a substituição do Tamoxifeno por inibidor de aromatase. Nos casos de contraindicação para uso de TMX, como na ocorrência de doença tromboembólica, doença cerebrovascular ou carcinoma de endométrio e naqueles tumores iniciais, que se desenvolvam durante uso de TMX, sugere-se inibidor de aromatase como terapia adjuvante somente em mulheres na pós-menopausa e com tumores positivos para receptores hormonais.

Estádio IV (terapia paliativa)

A doença metastática deve ser confirmada cito ou histologicamente, sempre que possível. A indicação de hormonioterapia isolada deve ocorrer sempre que possível. Deve ser utilizada somente em tumores com receptor hormonal positivo.

A utilização de inibidores de aromatase deve ser feita somente em mulheres na pós-menopausa ou, se na pré-menopausa, apenas naquelas em que foi realizada ablação ovariana.

A Quimioterapia está recomendada nos tumores negativos para receptores hormonais, nos casos de doença visceral sintomática ou extensa e quando há progressão após intervalo curto de manipulação hormonal prévia (4 meses). A escolha de quimioterapia paliativa de primeira linha está na dependência de tratamento adjuvante prévio e do intervalo entre a sua administração e a recorrência da doença.

3. A TECNOLOGIAⁱⁱ

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: everolimo

Nome comercial: Afinitor[®]

Fabricante: Novartis Biociências SA.

Indicação aprovada na Anvisa:

- Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, com HER2 negativo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia (hormonioterapia).
- Tumores neuroendócrinos avançados (NET) 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.
- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associada ao complexo da esclerose tuberosa.

Indicação proposta para o SUS: Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, com HER negativo, em combinação com um inibidor da aromatase, após terapia endócrina prévia (hormonioterapia).

ⁱⁱ As informações contidas nesta seção foram obtidas da bula do medicamento.

População-alvo:

Segundo dados da Projeção 2008 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população brasileira feminina estimada para 2013 é de 101.022.072 habitantes¹⁸. Para obtenção da população elegível ao tratamento com everolimo foram aplicadas taxas extraídas do Projeto Amazona e do estudo de Martins^{19,20}. A prevalência do câncer de mama no Brasil é de 0,22%. Assim, temos atualmente 222.249 casos no país. Destes, 4.644 são pacientes na pós-menopausa (62,8%), receptor hormonal positivo e HER-2 negativo (60,5%) e com câncer avançado, estágio IV (5,5%). Após terapia primeira linha em fase metastática, baseado no Projeto Amazona do grupo GBECAM, estimou-se que 95% das pacientes invariavelmente apresentarão uma progressão da doença, potenciais candidatas, portanto, a se beneficiarem com o uso de everolimo. A partir desse racional, foi estimada a população de **4.412 pacientes do sexo feminino, pós-menopáusicas, com câncer de mama avançado RH positivo e HER-2 negativo, após progressão a hormonioterapia de primeira linha** em todo o Brasil.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é de 10mg uma vez ao dia, via oral. O tratamento deve continuar enquanto o benefício clínico seja observado ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Patente: 09/10/2012

Preço proposto para incorporação:

| APRESENTAÇÃO | Preço proposto para a incorporação* | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ** |
|------------------|-------------------------------------|--|
| 2,5 mg x 30 comp | 4.230,00 por mês (10 mg/dia) | 1.903,43 |
| 5,0 mg x 30 comp | | 3.806,92 |
| 10 mg x 30 comp | | 7.613,82 |

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%) – Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) de 21,87%

Contraindicações: contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a outros derivados da rapamicina ou a qualquer um dos excipientes; não está recomendado para a população pediátrica; não deve ser administrado em mulheres grávidas, a menos que o benefício potencial supere o risco potencial ao feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a usar um método contraceptivo altamente eficaz enquanto estiverem tomando everolimo, e por até 8 semanas após o fim do tratamento.

Precauções: Pneumonite não-infecciosa é um efeito da classe de derivados da rapamicina. Casos de pneumonite não-infecciosa (incluindo doença intersticial pulmonar) também foram descritos em pacientes tomando Everolimo. Alguns desses casos foram graves e, em raras

ocasiões, resultados fatais foram observados. Everolimo apresenta propriedades imunossupressoras e pode predispor os pacientes a infecções bacterianas, fúngicas, virais ou por protozoários, incluindo infecções com patógenos oportunistas. Outros eventos adversos incluem hipersensibilidade, ulceração oral, dislipidemia, hiperglicemia, diminuição da hemoglobina, linfócitos, plaquetas e neutrófilos.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Novartis Biociências SA.

Data da solicitação: 24/04/2013

Esta seção resume os resultados de eficácia dos estudos apresentados pelo demandante.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do everolimo, para tratamento do câncer de mama avançado, visando a avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

| | |
|---------------------------------|---|
| População | Mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, após terapia endócrina prévia (hormonioterapia) |
| Intervenção (tecnologia) | Everolimo + inibidor de aromatase |
| Comparação | Inibidor de aromatase |
| Desfechos (Outcomes) | Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, taxa de resposta, segurança |
| Tipo de estudo | Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III, preferencialmente. |

Pergunta: O uso do everolimo é eficaz, seguro e custo-efetivo em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama avançado quando comparado ao exemestano?

4.1 Evidência Clínica

O demandante, em sua análise da evidência científica, incluiu 6 estudos, sendo 4 ensaios clínicos (1 ensaio de fase III²¹ e 3 de fase II^{22,23,24}), 1 estudo de análise exploratória e 1

análise post-hoc sobre qualidade de vida²⁵. Na Tabela 2 podem-se verificar as justificativas para a não exclusão de alguns dos estudos apresentados pelo demandante.

Tabela 2. Relação de estudos excluídos da análise.

| Estudo | Desenho | Justificativa de exclusão |
|---|--|---|
| Baselga et al., 2009²³ | Estudo clínico randomizado fase II, duplo-cego e placebo controlado, comparou associação de everolimo com letrozol versus letrozol em monoterapia no tratamento neoadjuvante de mulheres pós-menopáusicas com CA receptor hormonal positivo. | População inadequada: pacientes candidatas a mastectomia ou cirurgia conservadora da mama |
| Bachelot et al., 2012²⁴ (Estudo TAMRAD) | Estudo multicêntrico fase II, comparou tamoxifeno em monoterapia versus everolimo + tamoxifeno. | Comparador e combinação inadequados |
| Gnant et al., 2013 | Análise exploratória dos dados do estudo BOLERO-2 para avaliar o efeito de everolimo nos níveis de marcadores ósseos e doença progressiva óssea. | Tipo de estudo inadequado Desfecho inadequado (níveis de marcadores ósseos e doença progressiva óssea) |

Legenda: CM: câncer de mama;

– **Everolimo em monoterapia – ELLARD et al., 2009²²:**

Estudo clínico randomizado multicêntrico fase II, que comparou dois diferentes esquemas para tratamento com everolimo oral diariamente (10 mg) ou semanalmente (70 mg), em pacientes com câncer de mama metastático pré-tratadas. Para serem incluídas, as pacientes poderiam ter realizado terapias adjuvantes prévias (se recebidas pelo menos 4 semanas antes da randomização) e terapia hormonal, mas não poderiam ter tido mais do que um regime de quimioterapia prévia para doença avançada/recorrente.

As pacientes foram randomizadas aleatoriamente para everolimo oral diariamente (10 mg) ou semanalmente (70 mg), com acompanhamento a cada 4 semanas. A resposta foi avaliada utilizando os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST). A maioria das pacientes utilizou quimioterapia prévia para doença avançada e eram ER positivo e HER2 negativo.

O desfecho primário foi eficácia em cada braço de tratamento, medida pela resposta objetiva ou falta de progressão precoce (< 8 semanas). O estudo foi dividido em duas fases e, na primeira, 15 pacientes foram avaliadas em cada esquema. Nesta fase, se nenhuma resposta

ocorresse e ≥ 10 progressões precoces ocorressem, não haveria nova entrada de pacientes no respectivo esquema de tratamento. Apenas o esquema de everolimo diário reuniu os critérios para progredir para a fase 2, onde outros 15 pacientes foram adicionados. Se após a inclusão de 30 pacientes em um determinado braço houvesse ≥ 4 respostas ou ≤ 13 progressões precoces, o esquema de everolimo deste braço seria aceito como de interesse para um estudo mais aprofundado. Ao fim da primeira fase, não foram observadas respostas no esquema semanal e houve 11 pacientes com progressão precoce. Assim, este esquema foi suspenso do estudo. Nos pacientes incluídos no esquema diário, 4 apresentaram resposta parcial ou completa (12%; IC 95% 3,4% - 28,2%) e 15 pacientes demonstraram uma melhor resposta de doença estável (duração média 4,9 meses).

A principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença, porém 27% e 13% dos pacientes (esquema diário e semanal, respectivamente) descontinuaram a terapia devido à toxicidade, principalmente por pneumonite e anormalidades hepáticas.

– **Everolimo associado ao Exemestano no câncer de mama avançado: Estudo Pivotal BOLERO-2 – Baselga et al., 2011²¹:**

O Estudo BOLERO-2 é o primeiro estudo de fase III multicêntrico e randomizado com pacientes com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, refratárias a inibidores da aromatase não-esteroidais, comparando a adição de everolimo à terapia hormonal com exemestano versus exemestano em monoterapia. Foram incluídas pacientes na pós-menopausa, com câncer de mama avançado, RH positivo e HER2 negativo, que falharam a um regime de primeira linha prévio, com letrozol ou anastrozol, definido como recorrência durante ou em até 12 meses após o término do tratamento adjuvante ou progressão durante ou até 1 mês após o término do tratamento para a doença avançada.

Foram randomizadas 724 pacientes para tratamento com everolimo oral ou placebo correspondente (na dose de 10 mg por dia), em conjunto com exemestano (25 mg por dia). A randomização ocorreu na proporção de 2:1 em favor do grupo everolimo–exemestano.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão, com base em estudos radiográficos avaliados por investigadores locais (avaliação local), com avaliação central, realizada por um comitê independente de radiologia, utilizada como análise de suporte.

Desfechos secundários incluíram sobrevida global, taxa de resposta global, taxa de benefício clínico, tempo para deterioração do status de desempenho ECOG, segurança e qualidade de vida, com o uso do questionário *European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core* (QLQ-C30) e do módulo de carcinoma de mama (QLQ-BR23). A avaliação dos tumores foi realizada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética do tórax, abdômen e pelve na análise inicial e a cada seis meses até a progressão da doença.

A mediana de duração da exposição ao everolimo foi de 14,6 semanas, comparado a 12 semanas de exposição no grupo placebo. Em relação ao exemestano, a mediana de duração da exposição no grupo combinado foi de 17,4 semanas, enquanto no grupo do placebo mais exemestano, foi de 12 semanas. **A principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença, com 33% dos pacientes no grupo da terapia combinada e 6% no grupo do exemestano com placebo.** Foram reportados **eventos adversos (EAs) sérios em 23% dos pacientes no grupo combinado e 12% no grupo do placebo mais exemestano.** Ainda, **19% dos pacientes do grupo combinado descontinuaram o everolimo devido a EAs, enquanto 4% dos pacientes no grupo controle descontinuaram o placebo.** Em relação ao exemestano, 7% dos pacientes no grupo combinado descontinuaram o medicamento e 3% no grupo controle.

No grupo com tratamento combinado, sete óbitos atribuídos aos EAs foram reportados durante o tratamento ou em até 28 dias após a parada do mesmo (2 óbitos por sepse e o restante por pneumonia, hemorragia no tumor, incidente cerebrovascular, falha renal e suicídio, um óbito cada). No grupo de tratamento com placebo e exemestano, um óbito por pneumonia foi reportado durante o tratamento.

Com relação à sobrevida global, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois braços. Os resultados do estudo sugerem uma diferença de 5,5% aos 7 meses, 6,2% com 12 meses e 6,8% com 18 meses, concluindo que a diferença nas taxas de mortalidade entre os dois braços de tratamento está aumentando com o passar do tempo, em favor de everolimo, porém sem informações sobre a significância dos resultados. Contudo, como a sobrevida global mediana não foi alcançada com 18 meses de seguimento, os autores consideram que os dados ainda são considerados imaturos.

A sobrevida livre de progressão foi de 6,9 meses para o grupo everolimo mais exemestano versus 2,8 meses para o grupo placebo mais exemestano (HR 0,43; IC 95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). As taxas de sobrevida livre de progressão medianas foram **10,6 e 4,1, meses** respectivamente (HR, 0,36; IC 95% 0,27 a 0,47; $p < 0,001$). As taxas de resposta, com base na

avaliação local, foram **9,5% e 0,4%** na terapia combinada e no grupo placebo mais exemestano, respectivamente ($p < 0,001$).

– **Estudo Pivotal BOLERO-2 – Análise Post-hoc /Qualidade de vida – BURRIS, 2013²⁵:**

Burris e colaboradores realizaram uma análise post hoc do estudo BOLERO-2, na qual a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada utilizando o questionário EORTC QLQ-C30. O QLQ-C30 é composto por 30 itens combinados em 15 subescalas, incluindo o Status Global de Saúde, onde maiores escores (faixa de 0 a 100) indicam melhor QVRS. Foi analisado o tempo para deterioração definitiva (TDD), especificado por protocolo como uma diminuição de 5% na qualidade de vida em relação à linha de base, sem aumento posterior acima desse limite. Foi ainda realizada análise de sensibilidade adicional usando uma diferença mínima significativa (DMS) de 10 pontos diminuídos no Status Global de Saúde em relação à linha de base. **As pontuações do Status Global de Saúde na linha de base não foram estatisticamente significativas entre os braços de tratamento (64,7 vs. 65,3; diferença -0,7 [IC 95% = -4,3, 3,0]).**

Na análise com variação de 5% da linha de base, everolimo foi associado com maior TDD no Status Global de Saúde em comparação ao braço de tratamento placebo mais exemestano. **A mediana de TDD foi 8,3 meses (IC 95%, 7,0-9,7 meses) para everolimo versus 5,8 meses (IC 95%, 4,2-7,2 meses) no braço placebo mais exemestano, gerando uma redução de 26% no risco de TDD com everolimo (HR, 0,74; IC 95%, 0,58-0,95; $p = 0,0084$ pelo teste log-rank).**

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Tabela 1).

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

4.2 Análise de Custo-efetividade

Em sua avaliação econômica o fabricante compara o uso da combinação exemestano com everolimo contra a monoterapia de exemestano. Foi apresentado um modelo de custo-

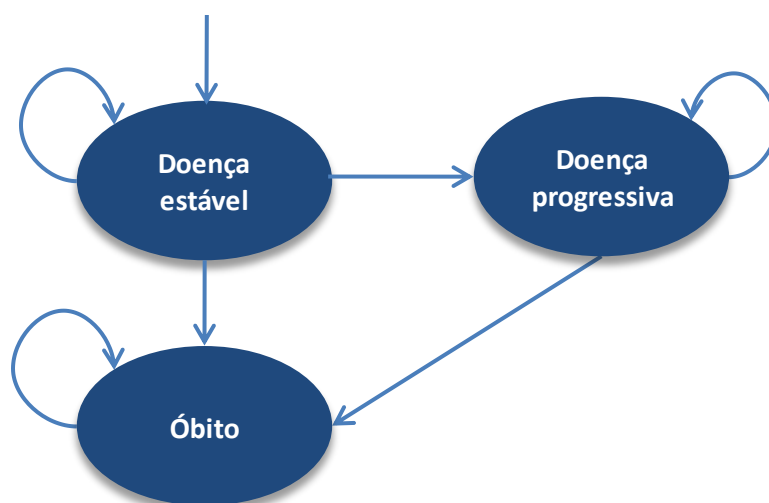
efetividade comparando as duas tecnologias baseado nos dados de eficácia retirados do estudo BOLERO-2²¹. O fabricante utiliza também outros comparadores na análise de sensibilidade como o A população-alvo do modelo foi adaptada à população elegível ao tratamento. Que inclui pacientes do sexo feminino, pós-menopáusicas, com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo e HER2 negativo, após a hormonioterapia de 1ª linha. A idade inicial média utilizada foi de 59,3 anos, retirada do Projeto Amazona. A idade de aposentadoria foi estipulada em 60 anos de acordo com a Previdência Social.

O modelo considerou duas abordagens: na primeira os pacientes são assumidos para continuar o tratamento até a progressão ou óbito. Na segunda o tempo de tratamento varia de acordo com a proporção de pacientes em sobrevida livre de progressão, esses dados foram extraídos do estudo BOLERO-2²¹. O modelo assumiu ciclos de 1 mês.

Foi elaborado um modelo de Markov para avaliar o perfil de custo-efetividade de everolimo combinado com exemestano quando comparado ao exemestano em monoterapia (caso base), ou à terapia endócrina com anastrozol e aos quimioterápicos doxorrubicina e docetaxel (análise de sensibilidade). Os estados de saúde utilizados foram definidos com base nos estados de saúde possíveis específicos da doença. São três os estados de saúde utilizados no modelo:

- Doença estável (pacientes em tratamento de segunda linha, que ainda não progrediram);
- Doença progressiva (pacientes que tenham progredido após terapia de segunda linha);
- Óbito.

Figura 1. Modelo de Markov.



Dados de eficácia e segurança foram retirados do estudo BOLERO-2²¹. Os dados de sobrevida livre de progressão foram utilizados para determinar a probabilidade dos pacientes permanecerem no estado de doença estável, enquanto os dados de sobrevida global foram utilizados para determinar a probabilidade de óbito.

Para o braço de tratamento combinado foi utilizada a dose de 10mg/dia de everolimo com 25mg/dia de exemestano. Como comparador foi escolhido o exemestano em monoterapia na dose de 25mg/dia.

O desfecho considerado no caso base foi o número de anos de vida ganhos, mas em seu modelo também pode se observar o número de anos de vida ganho ajustados por qualidade. O fabricante utilizou anos de vida ganhos sem o ajuste de qualidade porque não há dados sobre qualidade de vida em pacientes com câncer de mama na população brasileira. Os dados de qualidade de vida relacionados à doença utilizados no modelo foram retirados do estudo BOLERO-2²¹, porém esses dados foram coletados apenas para os pacientes pré-progressão.

O modelo considerou os eventos adversos causados pelos efeitos colaterais do uso dos medicamentos. Apenas eventos de graus III e IV foram considerados por serem mais propensos a causarem aumento na utilização de recursos. Eventos adversos foram considerados tanto no caso base quanto na análise de sensibilidade.

O modelo considerou a perspectiva do Sistema Único de Saúde tanto quanto a perspectiva da sociedade. O horizonte temporal adotado foi de 10 anos e também foi aplicada uma taxa de desconto de 5%.

Custos:

Os custos levados em consideração na doença estável incluem custos de aquisição do tratamento ativo, custos de aquisição de pré-medicação e medicações concomitantes, o custo do gerenciamento da doença que inclui internações e testes, e os custos de eventos adversos.

Para a aquisição do everolimo 10 mg o custo utilizado foi de R\$4.230,00 (30 cápsulas), este preço está de acordo com um contrato firmado entre o Ministério da Saúde e a Novartis²⁶. No caso base o custo do tratamento atual foi de acordo com o valor reembolsado pela Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – APAC, que no momento é de R\$301,50 por mês para a hormonioterapia do carcinoma de mama avançado. Nas análises de sensibilidade os custos da quimioterapia do carcinoma de mama avançado considerados foram de R\$1.700,00 ao mês para a 1ª linha de tratamento e de R\$2.378,90 para a 2ª linha de tratamento.

Os custos dos possíveis eventos adversos causados durante o tratamento considerados no modelo são conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Custos de eventos adversos de grau 3 e grau 4.

| Eventos adversos | Valor | Fonte |
|------------------------------|--------------|--|
| Estomatite | R\$304,29 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Rash | R\$35,52 | SIGTAP 03/2013 CMED PMVG 18% |
| Fatiga | R\$35,99 | SIGTAP 03/2013 |
| Diarreia | R\$405,62 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Anorexia | R\$113,84 | SIGTAP 03/2013 TABWIN 2011 |
| Náusea | R\$484,55 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Anorexia | R\$0,00 | - |
| Tosse | R\$0,00 | - |
| Pneumonite | R\$618,63 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Tromboembolismo | R\$1.311 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Dor | R\$265,44 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Conjuntivite | R\$39,59 | SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 CMED PMVG 18% |
| Infecção | R\$1.173 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Retenção hídrica | R\$21,73 | SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Neuropatia periférica | R\$103,76 | SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Alopecia | R\$0,00 | - |
| Toxicidade ungueal | R\$0,00 | - |
| Flebite local | R\$0,00 | - |
| Alergia | R\$317,81 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Leucopenia | R\$1.108 | TABNET 2011 SIGTAP 03/2013 BPS 03/2013 |
| Trombocitopenia | R\$84,99 | SIGTAP 03/2013 |
| Anemia | R\$79,53 | SIGTAP 03/2013 |

O modelo ainda considerou outros custos para a análise de custo-efetividade da tecnologia. A rotina de gerenciamento da doença foi obtida a partir da diretriz do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*). Os custos unitários foram obtidos de bases de dados com o TABNET – 2011, Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) – 03/2013 e TABWIN – 2011. Na análise com perspectiva da sociedade os custos relativos à perda de produtividade sob a forma de dias de trabalho, como resultado do estado de saúde. Foram considerados 41 dias de trabalho perdidos por ano de acordo com estudo de Helwick²⁷. Um custo de R\$46,00 por dia a partir do rendimento médio mensal em 2011 (R\$1.279,00, informado pelo PNAD 2011, IBGE) corrigido pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor (INPC) para reais de 2012.

Resultados:

Tabela 4. Caso base sob perspectiva do SUS.

| | Everolimo+Exemestano | Exemestano | Incremental |
|---|----------------------|-------------------|----------------------|
| Benefícios | | | |
| AVG pré progressão† | 0,90 | 0,44 | 0,46 |
| AVG pós progressão† | 2,36 | 1,97 | 0,39 |
| Total de AVG† | 3,26 | 2,41 | 0,85 |
| AVG pré progressão descontados* | 0,87 | 0,43 | 0,44 |
| AVG pós progressão descontados* | 2,04 | 1,79 | 0,25 |
| Total de AVG descontados* | 2,90 | 2,22 | 0,68 |
| Custos | | | |
| Custos de tratamento e administração* | R\$ 47.123 | R\$ 1.558 | R\$ 45.565 |
| Custos de eventos adversos* | R\$ 42 | R\$ 10 | R\$ 33 |
| Custos pré progressão* | R\$ 3.207 | R\$ 1.594 | R\$ 1.613 |
| Custos pós progressão * | R\$ 29.401 | R\$ 27.473 | R\$ 1.927 |
| Custos com cuidados terminais* | R\$ 3.518 | R\$ 3.712 | -R\$ 193 |
| Custos por perda de produtividade* | R\$ 0 | R\$ 0 | R\$ 0 |
| Custos totais* | R\$ 83.292 | R\$ 34.347 | R\$ 48.944 |
| Custo-efetividade Everolimo+Exemestano vs Exemestano | | | |
| Custo incremental por ano de vida ganho | | | R\$ 71.484,63 |

*Com aplicação de taxa de desconto; †Sem aplicação da taxa de desconto.

De acordo com o modelo, adição de everolimo à hormonioterapia gerou um ganho de 0,85 anos de vida, a um custo adicional de R\$48.944,00, resultando numa razão de custo efetividade incremental de R\$71.484,63 por ano de vida ganho. Bem próximo ao limiar da

OMS de três vezes o PIB per capita do país, que é de R\$ 67.206,00 de acordo com o PIB per capita de 2012. Em uma análise alternativa sob a perspectiva da sociedade, que levou em conta os custos por perda de produtividade, a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 66.907,58.

Limitações do estudo:

O horizonte de tempo de 10 anos escolhido não é adequado para análise porque o modelo considera que a maior parte dos pacientes para de utilizar o medicamento após 4 anos, além disso a taxa de sobrevivência após 5 anos do diagnóstico de câncer de mama avançado é de apenas 13%¹⁴. Portanto, depois dos 4 primeiros anos do tratamento o aumento dos custos são mínimos enquanto os pacientes que sobrevivem aumentam artificialmente a eficácia do tratamento.

No modelo de Markov utilizado o demandante considerou a probabilidade de eventos adversos retiradas do estudo BOLERO-2²¹, onde o tempo mediano de tratamento foi de apenas 24 semanas, mas as probabilidades e custos de eventos adversos continuam os mesmos em qualquer horizonte de tempo. O modelo não considera que possa haver um aumento na probabilidade de eventos adversos nem que aumente o custo de tratamento quando os pacientes estão sob tratamento por um período maior do que 24 semanas.

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) apresentada se refere ao custo incremental para cada ano de vida ganho. Porém, estes anos de vida não estão ajustados por qualidade ou incapacidade. O limiar de custo-efetividade da OMS que o demandante se refere leva em conta anos de vida ajustados por incapacidade e não apenas anos de vida ganhos. Portanto, o resultado da RCEI apresentado não deve ser comparado ao limiar estabelecido pela OMS.

Tabela 5. Avaliação da qualidade da avaliação econômica.

| PARÂMETRO | ESPECIFICAÇÃO | COMENTÁRIOS |
|---------------------------|-------------------------|--|
| 1. Tipo de estudo | Custo-efetividade. | Opção mais adequada, uma vez que não existem dados de qualidade de vida para a população brasileira para análise de custo-utilidade. |
| 2. Tecnologia/intervenção | Everolimo + exemestano. | Demandante propõe inclusão do everolimo em combinação com inibidores de aromatase, portanto as combinações poderiam também incluir |

| | | |
|---|---|---|
| | | letrozol e anastrozol. |
| 3. Comparador | Exemestano. | Adequado. Demandante incluiu a comparação com outro inibidor de aromatase disponível no SUS (anastrozol) na análise de sensibilidade. |
| 4. População-alvo | Mulheres com câncer de mama avançado, pós-menopausa, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, e que falharam na 1ª linha de tratamento. | Adequado. |
| 5. Desfecho | Clínicos: anos de vida ganhos. Econômicos: custos diretos (perspectiva do SUS) e indiretos (perspectiva da sociedade). | Adequado. Não era necessária a realização de estudo na perspectiva da sociedade. |
| 6. Horizonte temporal adequado | Horizonte de 10 anos. | Inadequado para a análise, uma vez que uma pequena parcela de pacientes (13%) têm sobrevida maior que 5 anos. Logo, o aumento dos custos é mínimo enquanto os pacientes que sobrevivem aumentam artificialmente a eficácia do tratamento. |
| 7. Duração de cada ciclo | 1 mês. | Adequado. |
| 8. Taxa de desconto | 5% a partir do segundo ano. | Adequado. |
| 9. Perspectiva | Sistema Único de Saúde. | Adequado. Também foi apresentada uma análise alternativa com a perspectiva da sociedade. |
| 10. Modelo | Modelo de Markov. | Adequado. |
| 11. Tipos de custos | Diretos no caso principal. Diretos e indiretos na análise de sensibilidade. | Adequado. |
| 12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose | Intervenção: 365 doses de 10mg de everolimo, 365 doses de 25mg de exemestano (dose diária 10mg everolimo + 25mg exemestano). Comparador: 365 doses de 25mg de exemestano. | Adequado de acordo com a dose proposta e comparada à dose recomendada pelas diretrizes de tratamento. |
| 13. Busca por evidência | Realizou parecer técnico-científico para eficácia e segurança do everolimo e busca por estudos econômicos | Adequado. |

| | | |
|--|--|--|
| | internacionais. | |
| 14. Origem dos dados econômicos | Preço dos medicamentos: contrato firmado entre empresa e Ministério da Saúde e APAC. Custos dos eventos adversos: advindos do Ministério da Saúde (TABNET, SIGTAP, BPS). | Adequados. |
| 15. Origem dos dados de efetividade | Dados originados do estudo clínico de fase III BOLERO-2. | Adequado. |
| 16. Razão de custo-efetividade incremental | R\$ 71.484,63 por ano de vida ganho. | Existem inconsistências em relação ao horizonte de tempo analisado e custos relacionados com efeitos adversos no modelo de Markov. |
| 17. Análise de sensibilidade | Apresentou análise de sensibilidade determinística univariada. Foram testados outros comparadores no lugar do exemestano, aplicação de taxa de desconto somente aos custos e anos de vida ajustados por qualidade (QALY) como desfecho, variações na dose e dados da avaliação central do estudo BOLERO-2. | Adequado. |
| 18. Resultado das análises de sensibilidade | <p>Comparador anastrozol: R\$ 99.804,97.</p> <p>Comparador doxorubicina: R\$ 106.478,23.</p> <p>Comparador docetaxel: R\$ 98.249,56.</p> <p>Taxa de desconto aplicada somente aos custos: R\$ 57.564,28, menor intensidade da dose: R\$ 45.200,91, QALY como desfecho: R\$ 110.757,38, análise central do BOLERO-2: R\$ 106.605,56</p> | Adequado. |

4.3 Análise de Impacto orçamentário

Para estimar as consequências financeiras da incorporação do everolimo, o demandante apresentou um modelo estático de impacto orçamentário tomando a perspectiva do detentor do orçamento, neste caso o SUS, conforme recomendado pelas diretrizes metodológicas para impacto orçamentário.

O modelo foi adaptado para incluir como população elegível aquela indicada para o everolimo que foi estudada no ensaio clínico BOLERO-2²¹, que incluem pacientes:

- Do sexo feminino: 101.022.072²⁸
- Com câncer de mama: 0,22%
- Pós-menopausa: 62,8%
- RH positivo e HER2 negativo: 60,5%
- Pacientes que falham a 1ª linha de tratamento: 95%

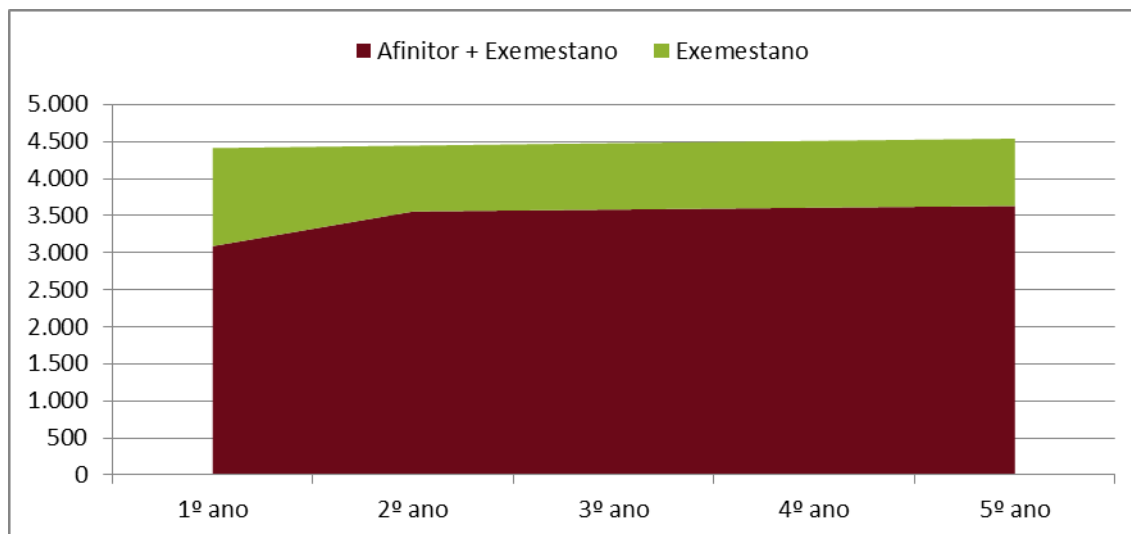
A partir desses dados foi estimada a população-alvo para o 1º ano de tratamento com everolimo que é de 4.412 pacientes. Foi ainda considerado um aumento de 0,8% em 2014 e de 0,7% em 2015, 2016 e 2017 na população brasileira, dados estimados pelo IBGE²⁸.

No caso base o demandante assumiu que a proporção da população elegível que faria o uso do everolimo (*Market Share*) seria de 70% no primeiro ano e de 80% nos anos seguintes. A Tabela 6 apresenta estimativa de população elegível ao tratamento com everolimo associado ao exemestano.

Tabela 6. População elegível.

| Ano | Pacientes elegíveis ao tratamento | Market share | População elegível para everolimo+exemestano | População elegível para exemestano |
|--------|-----------------------------------|--------------|--|------------------------------------|
| 1º ano | 4.412 | 70% | 3.088 | 1.324 |
| 2º ano | 4.446 | 80% | 3.557 | 889 |
| 3º ano | 4.478 | 80% | 3.583 | 896 |
| 4º ano | 4.510 | 80% | 3.608 | 902 |
| 5º ano | 4.540 | 80% | 3.632 | 908 |

Figura 2. Distribuição da população usando Everolimo + exemestano ou exemestano.



– **Custos:**

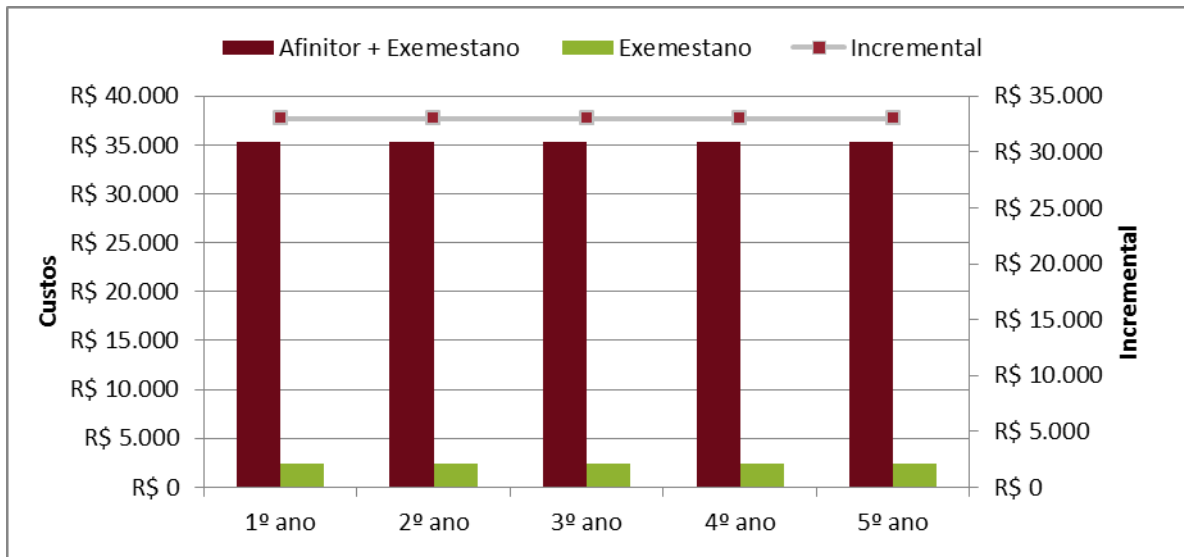
Na análise de impacto orçamentário foram considerados apenas os custos de aquisição do medicamento, não foram consideradas reduções de custos decorrentes dos benefícios clínicos com o uso do everolimo.

O custo para aquisição do everolimo (10mg) é de R\$ 4.230 (30 cápsulas). Este preço foi fixado pelo contrato nº97/2012, firmado entre o Ministério da Saúde e a Novartis, para aquisição e fornecimento do medicamento²⁶.

O reembolso do tratamento medicamentoso do câncer pelo SUS rege-se pela Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade – APAC. O valor unitário mensal para hormonioterapia do carcinoma de mama avançado para 2ª linha é de R\$ 301,50, sendo este o custo utilizado para a terapia com exemestano.

Em ambos os braços de tratamento, foram considerados 7,8 períodos de tratamento em média por ano, segundo avaliação central do BOLERO-2²⁹. O custo anual de tratamento para o braço em uso de everolimo + exemestano foi de R\$35.346,00 e, para o braço em uso de monoterapia com exemestano, foi igual a R\$2.352,00. A Figura 3 mostra os custos para o tratamento com everolimo + exemestano e exemestano, junto com custo incremental por paciente.

Figura 3. Custo total do tratamento com everolimo + exemestano versus exemestano e custo incremental, por paciente.



Resultados

A Figura 4 expõe o custo do tratamento no cenário atual versus o custo total do tratamento após incorporação de everolimo. O impacto orçamentário após incorporação de everolimo foi estimado em R\$ 101.899.786, R\$ 117.349.075, R\$ 118.206.940, R\$ 119.034.851 e R\$ 119.835.986 para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente (Tabela 7 e Figura 5).

Figura 4. Custo total de tratamento para cenário atual e cenário após incorporação do everolimo.

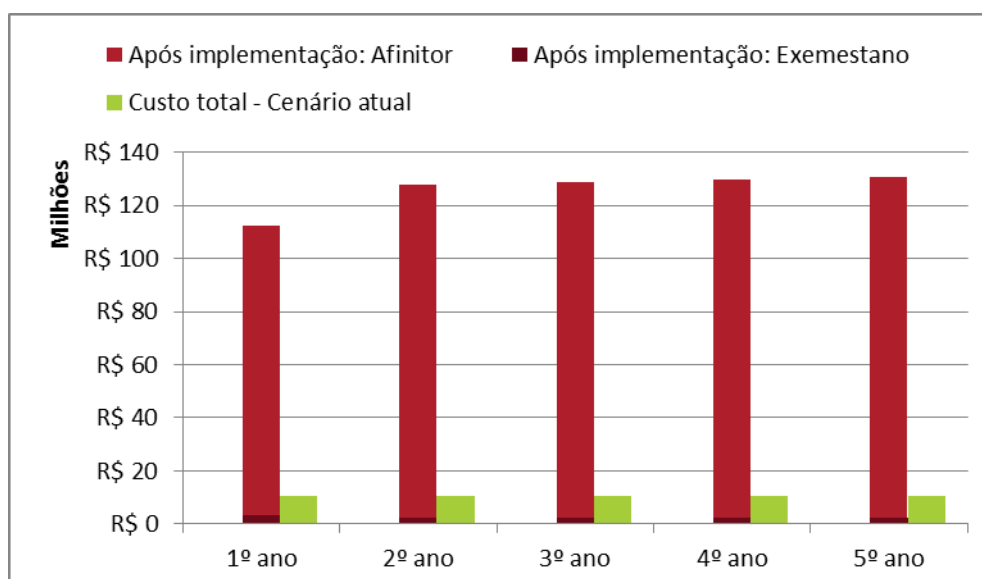


Tabela 7. Estimativa de impacto orçamentário após incorporação do everolimo.

| Ano | Pacientes em uso de everolimo + exemestano | Pacientes em uso de exemestano | Custo total tratamento após incorporação de everolimo | Custo total tratamento cenário atual | Impacto orçamentário |
|-----|--|--------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------|
| 1 | 3.088 | 1.324 | R\$ 112.275.601,09 | R\$ 10.375.814,17 | R\$ 101.899.786,92 |
| 2 | 3.557 | 889 | R\$ 127.804.379,00 | R\$ 10.455.303,29 | R\$ 117.349.075,71 |
| 3 | 3.583 | 896 | R\$ 128.738.675,51 | R\$ 10.531.735,36 | R\$ 118.206.940,15 |
| 4 | 3.608 | 902 | R\$ 129.640.349,89 | R\$ 10.605.498,71 | R\$ 119.034.851,18 |
| 5 | 3.632 | 908 | R\$ 130.512.862,83 | R\$ 10.676.876,45 | R\$ 119.835.986,38 |

O demandante também apresentou dois cenários alternativos na análise de impacto orçamentário. O primeiro previu uma alteração no *market share*, e a utilização do everolimo + exemestano passou a ser de 50% em todos os anos do horizonte temporal avaliado. Os resultados para o impacto orçamentário foram iguais a R\$ 72.785.562, R\$ 73.343.172, R\$ 73.879.337, R\$ 74.396.781 e R\$ 74.897.491 para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente.

O segundo considera 11 períodos de tratamento por ano, segundo avaliação central do BOLERO-2, ao invés dos 7,8 utilizados no caso base. Os resultados de impacto orçamentário foram iguais a R\$ 143.704.827, R\$ 165.492.286, R\$ 166.702.095, R\$ 167.869.661 e R\$ 168.999.467 para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente.

Limitações do estudo:

As diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário recomendam um cenário no qual a tecnologia a ser incorporada ganha espaço no mercado de forma gradual. O cenário-base proposto pelo demandante no qual o tratamento com everolimo + exemestano atinge 70% do mercado logo no primeiro ano e cresce para 80% no 2º, 3º, 4º e 5º ano após a incorporação, não está de acordo com o recomendado pelas diretrizes metodológicas. Seria mais realista o medicamento atingir uma menor parte da população no primeiro ano e aumentar seu espaço no mercado de forma gradual até o 5º ano.

Ao estimar a população elegível para tratamento o demandante assumiu que a taxa de incidência seria igual ao crescimento médio da população brasileira retirado de estatísticas do

IBGE. Porém, a população elegível para tratamento não tem o mesmo crescimento que a população brasileira, o demandante deveria ter estimado a taxa de crescimento da doença baseado na taxa de incidência do câncer de mama (estimada em 52.680 em 2012 pelo INCA³⁰) e taxa de mortalidade (estimativa de 12.805 em 2010 também pelo INCA³⁰).

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Nice (Reino Unido):

Everolimo 10mg em associação com um inibidor de aromatase para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres pós-menopausa, com receptor hormonal positivo e HER2 negativo ainda está sendo analisada pelo NICE. Inicialmente, o everolimo não foi recomendado sob as restrições descritas, mas ainda há a possibilidade de recorrer da decisão.

pCODR (Canada):

Recomendou o reembolso condicional à melhoria da relação de custo-efetividade do everolimo. O comitê reconheceu que existe um benefício clínico do tratamento, mas que o everolimo não foi considerado custo-efetivo no preço oferecido pelo fabricante.

PBAC (Austrália):

Não é disponibilizado pelo sistema público de saúde, o processo foi avaliado e em março de 2013 a agência primeiramente rejeitou o pedido de incorporação por benefício clínico incerto e custo-efetividade alta e incerta.

SMC (Escócia):

Everolimo 10mg para o tratamento em questão não foi recomendado para uso no sistema público de saúde escocês (NHS Scotland) por falta de robustez nas evidências econômicas apresentadas.

Agências reguladoras:

O uso do Everolimo 10mg foi aprovado pelas seguintes agências reguladoras:

- Estados Unidos: *Food and Drug administration* (FDA)
- Europa: *European Medicines Agency* (EMA)
- Argentina: *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT)
- Canadá: *Public Health Agency of Canada*

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relatório objetivou avaliar a utilização do medicamento everolimo em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, após falha a terapia endócrina prévia (hormonioterapia).

O câncer de mama, se diagnosticado ainda em fase inicial, apresenta chances de cura e bom prognóstico. Porém, nos países em desenvolvimento, como no Brasil, a maior parte dos diagnósticos é realizada em fases tardias da doença, o que compromete o prognóstico e a eficácia dos tratamentos¹. Conseqüentemente, no estágio avançado a sobrevida em 5 anos é de 13 a 15%^{14,15} e, após 10 anos, de apenas 10%¹⁵.

Nesse sentido, as evidências científicas sobre a utilização do everolimo em pacientes com o perfil descrito são escassas. O estudo BOLERO-2²¹ é o primeiro e único estudo de fase III randomizado com mulheres com câncer de mama avançado na pós-menopausa, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, refratárias a inibidores da aromatase não-esteroidais, sobre a adição de everolimo à terapia hormonal.

Os resultados desse estudo apontaram que a sobrevida livre de progressão foi de 6,9 meses para o grupo everolimo mais exemestano versus 2,8 meses para o grupo placebo mais exemestano (HR 0,43; IC 95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$)²¹. Contudo, a principal razão para descontinuação do tratamento foi progressão da doença, com 33% dos pacientes no grupo de terapia combinada e 66% no grupo do exemestano com placebo. Ainda, **19% dos pacientes do grupo combinado descontinuaram o everolimo devido a eventos adversos, enquanto 4% dos pacientes no grupo controle descontinuaram o placebo**. Com relação à sobrevida global, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois braços²¹.

Com relação aos resultados das análises econômicas, a razão de custo efetividade incremental foi de R\$ 71.484,63 por ano de vida ganho na perspectiva do SUS. O impacto orçamentário estimado, por sua vez, foi de R\$ 101.899.786,00 no primeiro ano e de R\$ 576.326.638,00 para os próximos 5 anos, para um benefício estimado de acréscimo de sobrevida livre de progressão de 4 meses, em termos absolutos.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

O plenário da CONITEC discutiu sobre alguns pontos considerados importantes:

- A população com as características propostas para a população de interesse poderia ser maior na realidade do sistema de saúde.

- As linhas de tratamento oferecidas no SUS na atualidade seriam: 1ª linha – tamoxifeno, 2ª linha – inibidor de aromatase não-esteroidal, 3ª linha – inibidor de aromatase esteroidal – exemestano. Seria nesta 3ª linha de tratamento, associado ao exemestano, que o demandante estaria propondo a incorporação da tecnologia. Considerou-se, neste ponto, que o SUS já disponibiliza uma linha de cuidado bastante ampla para as pacientes com câncer de mama.
- Apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário – 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida global –, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.

Pelo exposto, os membros do plenário da CONITEC, em sua 18ª reunião ordinária, no dia 01/08/2013, recomendaram a não incorporação no SUS do everolimo para tratamento do câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, após terapia endócrina prévia, em combinação com um inibidor da aromatase.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 27/08/2013 e 16/09/2013. Foram recebidas 194 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 91, que tratou da demanda sobre “Everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós-menopausa”. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 35% (n= 68) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospitais, 30% (n= 58) outro, 13% (n= 25) de empresas, 12% (n= 24) de associações de pacientes, 2,5% (n= 5) do Ministério da Saúde, 2% (n= 4) instituições de ensino, secretarias municipais e estaduais de saúde.

Contribuições Consulta Pública - Everolimo

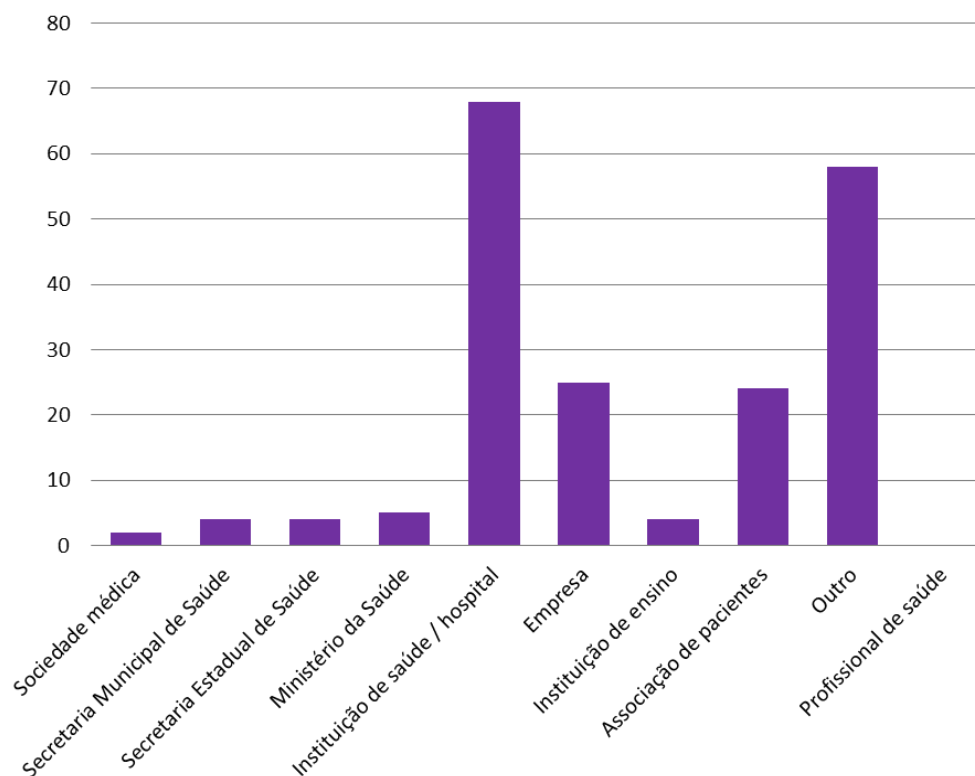


Gráfico 1. Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

As **194** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir:

| Tema | Sugestão dos participantes da consulta pública | Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC |
|---|---|--|
| Estudo principal | Estudo Bolero 2 que deu origem a indicação de mais que o dobro de sobrevida livre de progressão. Importante salientar que esta indicação retarda o uso de quimioterapia, já que o nosso serviço público está completamente sobrecarregado. | O Estudo Bolero 2 foi considerado neste relatório. |
| Estudo principal | O Estudo BOLERO-2 é o 1º estudo fase III em pacientes com câncer de mama avançado, RH positivo, demonstrando que a adição de everolimo a uma terapia hormonal convencional está associada a um significativo benefício clínico, podendo representar uma mudança de paradigma na terapia destes tumores (Baselga et al., 2011), dada a magnitude dos resultados apresentados, nunca antes observados. Trata-se, portanto, de um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado de Everolimo (10 mg/dia) associado a exemestano (25 mg/dia) vs placebo associado a exemestano (25 mg/dia) em 724 pacientes, mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado, RH+, com recorrência ou progressão após a terapia prévia com letrozol ou anastrozol (Baselga et al., 2011). O desfecho primário do estudo (SLP) demonstrou um prolongamento de 2,4 vezes na mediana de SLP das pacientes sob uso de everolimo associado ao exemestano (7,8 meses versus 3,2 meses), Estes dados são consistentes com a revisão radiológica central independente (RECIST), que evidenciou um prolongamento de 2,7 vezes na mediana da SLP (11 meses versus 4,1 meses) para os mesmos grupos, respectivamente, resultando em uma redução de risco de 62% na progressão ou morte (HR = 0,38 [IC 95%: 0,31-0,48], p <0,0001). | O Estudo Bolero 2 foi considerado neste relatório. |
| Alto impacto orçamentário e alta relação custo-efetividade incremental | É imprescindível que seja retomada negociação do preço da medicação entre o governo e o laboratório produtor . Como esta é uma medicação que beneficia as pacientes, devemos justamente torcer para que o nº de beneficiadas seja o maior possível (contrário ao que a CONITEC parece querer no primeiro item justificando a rejeição). Paralelamente o preço deve ser renegociado para que o gasto não tenha o imenso impacto orçamentário calculado nas condições atuais. Em face dos aspectos acima colocados, o Instituto Oncoguia vem solicitar publicamente que o Ministério da Saúde e o Laboratório Novartis retomem a negociação para chegar a um valor que permita que as pacientes com câncer de mama metastático RH + possam ter a opção de receber everolimo. (...) | |
| SUS já oferece uma linha de tratamento bastante ampla para estes pacientes | Deveria ser substituída por “o SUS disponibiliza diversos quimioterápicos para estas pacientes”, já que oferecer exemestano sozinho é clinicamente inferior à associação com everolimo , e não há outra alternativa (outra hormonioterapia) exceto a quimioterapia. | |
| Sobrevida livre de progressão x Sobrevida global | O everolimo, ao proporcionar um ganho de SLP de 4 meses (na avaliação dos pesquisadores, 6 meses na avaliação de um comitê central alheio aos interesses do estudo), é possivelmente o maior avanço da última década no tratamento do câncer de mama metastático RH + e Her2-negativo. Desprezar | Segundo contribuição de especialistas, o desfecho de sobrevida livre de progressão não foi considerado |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>este ganho de SLP, e portanto livre de tratamento quimioterápico, indica um completo desconhecimento da CONITEC quanto ao que é esperado na evolução de pacientes com câncer. Os dados de SG ainda estavam imaturos, e tomar uma decisão baseando-se simplesmente na ausência deste benefício é inadequada. A discussão deve ser sobre a validade ou não do uso de PFS como indicativo de benefício em SG (surrogate), coisa que não foi feita pela CONITEC. Há evidências de que PFS correlaciona-se com SG. (...)</p> <p>Sobre o uso de SLP em pacientes com câncer da mama como um surrogate para SG: Há uma constante discussão na literatura médico científica sobre se a SLP pode ser adotada como surrogate para pacientes com câncer da mama. Diversos estudos mostram que existe uma correlação alta entre ganho em SLP e sobrevida global, alguns mostrando um coeficiente de correlação (R2) de até 0,68 (para cada unidade de tempo ganha em SLP, se tem um ganho de 0,68 da mesma unidade em sobrevida global – Sherril, 2012). Uma meta-análise mostrou que ganhos no HR da SLP foram um preditor forte para ganhos no HR de SG. Mais importante, a capacidade preditiva do SLP como surrogate é dependente da magnitude do efeito do HR visto. No caso em questão, o everolimo mostra um HR de 0,45, uma magnitude considerável (Miksdad 2009, Sherril, 2012).</p> | <p>adequado para medir o benefício do medicamento no câncer de mama.</p> |
| <p>Sobrevida livre de progressão x Sobrevida global</p> | <p>A interpretação dos resultados de sobrevida global no contexto do tratamento do câncer de mama metastático deve ser feita com cautela devido a fatores importantes:</p> <p>No câncer de mama avançado, as pacientes tendem a experimentar longa sobrevida podendo receber múltiplas linhas adicionais de tratamento após progressão da doença (e descontinuação do tratamento experimental, no caso de ensaios clínicos) (Saad ED et al., 2010). Este tem sido um problema na maioria dos ensaios randomizados em câncer de mama metastático, ao ponto da maioria das agências regulatórias aceitarem SLP com desfecho primário para registro de novos tratamentos (Cortazar P et al., 2011);</p> <p>Estudos têm de fato sugerido que fortes ganhos em SLP possam ser o principal preditor de ganhos em SG em estudos randomizados em câncer de mama metastático (Saad ED et al., 2010). Outros estudos têm também mostrado uma boa correlação entre ganhos de SLP e SG neste mesmo contexto (Beauchemin C et al., 2012);</p> <p>Em doenças nas quais a sobrevida pós-progressão costuma ser longa – como no caso do câncer de mama metastático – torna-se tecnicamente difícil demonstrar ganhos de SG. Assim, para uma doença como câncer de mama, na qual o everolimo aumenta significativamente a SLP, mas para a qual a sobrevida pós-progressão (SPP) também é longa (estas pacientes podem viver muitos meses a anos recebendo alguma terapia), poderá ser difícil provar um ganho de vida estatisticamente significativo atribuível ao everolimo (Broglio KR, 2009).</p> | <p>Segundo contribuição de especialistas, o desfecho de sobrevida livre de progressão não foi considerado adequado para medir o benefício do medicamento no câncer de mama.</p> |
| <p>Possibilidade de o</p> | <p>Possibilidade única de termos uma inovadora terapia alvo molecular, oral, que demonstrou, através</p> | <p>Como na contribuição acima explicita,</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>medicamento everolimo postergar o uso de quimioterapia</p> | <p>do Estudo Bolero 2, mais que o DOBRO de SOBREVIDA livre de progressão de uma doença tão devastadora como o câncer, com a grande vantagem de estender a terapia hormonal e o que todas as pacientes esperam: postergar ou não fazer a quimioterapia! Há mais de 15 anos esperamos alguma novidade para pacientes com tumores RH+, que pudesse reverter à resistência hormonal e estender o seu ciclo de tratamento, pois depois que a hormonioterapia falha, precisávamos ir direto à quimioterapia, sem chance alguma para outra opção, o que é possível agora com everolimo. Sabemos que há uma transferência de tecnologia acontecendo, e que o preço deste produto deverá cair bastante (...). As medicações orais também podem diminuir o uso dos serviços de quimioterapia lotados, sem os equipamentos de infusão necessários, gerando longas filas, longas horas de infusão, efeitos colaterais muito difíceis de manusear e causando um forte impacto econômico e social na vida destas pacientes! Além disso, com a nova “Lei dos 60 dias”, precisamos ter a oportunidade de fazer com que esta seja cumprida e na atual situação, de superlotação dos serviços, precisamos de um tratamento oral, que possa ser feito em casa e principalmente, sem interferir na qualidade de vida das pacientes, já tão debilitadas.</p> | <p>em pacientes com câncer de mama a sobrevida pós-progressão pode ser longa. Não há dados que sugiram que o everolimo evitará a quimioterapia. O que a maior sobrevivida livre de progressão sugere é que as pacientes se manterão com o mesmo quadro clínico anterior, sem melhora e com mais eventos adversos, por 4 meses a mais em média.</p> |
| <p>População-alvo</p> | <p>A população de pacientes de CA de mama elegíveis a tratamento com everolimo + exemestano é uma subpopulação definida de CA de mama. São mulheres com: CA de mama avançado (apenas 5,5%) Pós-menopausa (62,8%) RH+ HER2- (60,5%) Que falharam a uma 1ª linha (95%) A estimativa da população elegível considerou dados nacionais disponíveis, como a própria prevalência de CA de mama (Martins et al, 2011) e a subpopulação para o tratamento com everolimo + exemestano (pós-menopausa, RH+ HER2-, CA de mama avançado, falha a 1ª linha de tratamento) (Projeto Amazona/GBECAM, Simon).</p> | <p>A CONITEC considera subestimada a informação de somente 5,5% de câncer de mama avançado, quando se sabe que a maioria dos diagnósticos acontece nessa fase da doença. Segundo as estimativas epidemiológicas do INCA para 2012, a doença ainda é diagnosticada em estádios mais avançados¹.</p> |
| <p>Limiar da Relação de Custo-efetividade Incremental</p> | <p>Na ausência de um limiar nacional, utilizou-se o limiar proposta pela OMS (3x PIB/capita), independente do desfecho. É sabido da literatura que o desfecho DALY (<i>Disability-Adjusted Life Year</i>, ou ano de vida ajustado por incapacidade) proposto pela OMS é menos utilizado que demais desfechos como os de unidade natural (exemplo o ano de vida ganho (AVG), utilizado na submissão da Novartis) ou o QALY (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>, ou ano de vida ajustados à qualidade de vida). Dado não haver utilidades específicas para a população brasileira para câncer de mama avançado, optou-se por utilizar apenas AVG e o limiar da OMS como parâmetro de custo-efetividade.</p> | <p>O limiar da OMS é apenas uma proposta, mas é importante reafirmar que ainda NÃO EXISTE LIMIAR DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA O MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Mesmo assim, considerando o limiar proposto pela OMS com o desfecho adaptado de AVG, o medicamento não seria custo-efetivo na perspectiva do SUS.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Outros países que incorporaram o medicamento</p> | <p>Vários outros países pelo mundo já garantem acesso ao everolimo nesta indicação, tais como Austrália, Bélgica, Holanda, Itália, Irlanda. Outros países como Suécia, Alemanha e Grécia obtiveram a incorporação através da extensão da indicação com base em indicações previamente existentes já incorporadas, dispensando, portanto o processo de ATS. Demais países também que já tiveram a incorporação foram Noruega, Áustria, EUA, Dinamarca, Canadá, Israel, Rússia, Eslovênia, Espanha, Suíça, estando outros em fase de submissão e negociação (Finlândia, Rep. Checa, México, etc.).</p> | |
| <p>Transferência de Tecnologia</p> | <p>A molécula everolimo teve uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovada pelo Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS). Haverá reduções significativas e progressivas de preços na medida em que a tecnologia é transferida e desenvolvida.</p> <p>Everolimo consta em projeto de transferência de tecnologia já contratado entre Novartis e os laboratórios públicos FURP (Fundação para o Remédio Popular) e BAHIAFARMA.</p> <p>Além do desconto inicial de 50% (já praticado na compra centralizada pelo MS), com o projeto há ainda redução gradual de preço ao longo de 5 anos, ou seja, o desconto é de grande magnitude.</p> | <p>De fato, a parceria para transferência de tecnologia é para o everolimo, porém numa apresentação farmacêutica com dosagem menor, para imunossupressão pós-transplantes. Não inclui a apresentação utilizada no câncer de mama.</p> |

9. DELIBERAÇÃO FINAL

O plenário da CONITEC, após a apresentação das contribuições enviadas na consulta pública discutiu que:

- ANVISA negou o registro de alguns medicamentos oncológicos, os quais o FDA havia aprovado, por conta dos estudos que apontavam resultados favoráveis à sobrevida livre de progressão, porém sem resultados na sobrevida global. O indeferimento de tais registros teria se dado por conta dos desfechos primários de sobrevida livre de progressão em doenças com expectativa de vida pequena, o que não implicaria em ganho de sobrevida global.
- O foco da Parceria de Desenvolvimento Produtivo para transferência de tecnologia não é o tratamento de câncer de mama, e sim, imunossupressão para transplante. Além disso, o Ministério da Saúde está tendo problemas na aquisição de everolimo para transplante, pois o fabricante não está cumprindo o preço acordado.
- A discussão sobre incorporação de everolimo para câncer de mama é precoce, mas não se descarta futuras análises para essa indicação. Existe apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário – 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida global –, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/11/2013 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação do medicamento everolimo para o tratamento do câncer de mama avançado na pós-menopausa.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 72/2013.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 4, DE 29 DE JANEIRO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós-menopausa no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado do everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós-menopausa no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LEONARDO BATISTA PAIVA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 21, de 30 de janeiro de 2014, pág. 93.

11. REFERÊNCIAS

- ¹ Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- ² Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/ (Acesso em 26/03/2012).
- ³ Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5, version 2.0. IARC Press: Lyon, 2004.
- ⁴ Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):36-47.
- ⁵ Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1981;67(2):327.
- ⁶ Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):444.
- ⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
- ⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Consenso Integra. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>. Acessado em 03/08/2012.
- ⁹ Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes para rastreamento do câncer de colo do útero. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf. Acessado em 03/08/2012.
- ¹⁰ Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329.
- ¹¹ American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures. Atlanta, GA: ACS; 2012.
- ¹² Brasil. Ministério da Saúde. Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso [Internet]. 2004 [cited 2013 Apr 1]. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/521d4900470039c08bd8fb741a182d6f/pncc_mama.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=521d4900470039c08bd8fb741a182d6f.
- ¹³ Chollet P, Abrial C, Tacca O, Mouret-Reynier M-A, Leheurteur M, Durando X, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors in combination with letrozole in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* Elsevier Inc.; 2006 Oct;7(4):336-8.
- ¹⁴ Cancer Research UK. Statistics and outlook for breast cancer. Disponível em: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/breast-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-breast-cancer> <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/breast-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-breast-cancer>. Acessado em: 05/07/2013.

-
- ¹⁵ American Cancer Society. Breast cancer survival rates by stage. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-survival-by-stage>. Acessado em: 05/07/2013.
- ¹⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica – Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/cab13.pdf>. Acessado em: 12/08/2013.
- ¹⁷ BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Controle do Câncer de Mama – Documento de Consenso. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>. Acessado em: 12/08/2013.
- ¹⁸ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050: Revisão 2008. 2008.
- ¹⁹ Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Silva CMB, Oliveira JC. Prevalence of breast cancer in the city of Goiânia, Goiás, Brazil, between 1988 and 2002. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(5):309–14.
- ²⁰ Simon SD. Projeto Amazona: Dados preliminares de câncer de mama no Brasil. Manaus: GBECAM.
- ²¹ Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris H a, Rugo HS, Sasmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520–9.
- ²² Ellard SL, Clemons M, Gelmon KA, Norris B, Kennecke H, Chia S, et al. Randomized Phase II Study Comparing Two Schedules of Everolimus in Patients With Recurrent / Metastatic Breast Cancer: NCIC Clinical Trials Group IND.163. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4536–41.
- ²³ Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2630–7.
- ²⁴ Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero J-M, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718–24.
- ²⁵ Burris III H, Lebrun F, Rugo H, Beck J, Piccart M, Neven P, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer*. 2013
- ²⁶ Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Departamento de Logística em Saúde R. Contrato nº97/2012. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- ²⁷ Helwick C. Indirect Costs of Metastatic Breast Cancer Are Substantial | Value-Based Cancer Care [Internet]. [cited 2013 Apr 1]. Disponível em:

<http://www.valuebasedcancer.com/article/indirect-costs-metastatic-breast-cancer-are-substantial>.

²⁸ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2050: Revisão 2008. 2008.

²⁹ Piccart MJ, Baselga J, Noguchi S, Burris III H, Gnant M, Hortobagyi GN. Final Progression-Free Survival Analysis of BOLERO-2: A Phase III Trial of Everolimus for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer [POSTER]. 2012.

³⁰ Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. Acessado em: 08/07/2013.