



**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE
EVEROLIMUS NO TRATAMENTO DO CÂNCER METASTÁTICO DE MAMA
POSITIVO PARA RECEPTOR HORMONAL**

Belo Horizonte

Junho/2013

Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa ser incluído como conflito.

Resumo Executivo:

Intensidade das Recomendações: Nível de evidência 1B

Tecnologia: Everolimus

Indicação: Tratamento do câncer metastático de mama, receptor hormonal positivo (como segunda linha) em associação ao exemestano.

Caracterização da tecnologia:

Pergunta: Mulheres portadoras de neoplasia avançada ou metastática de mama, com receptor hormonal positivo e HER2 negativo, que recaíram ou progrediram após uso de inibidor de aromatase se beneficiariam com o uso everolimus associado a exemestano comparado ao exemestano isolado ou outro tratamento anti-hormonal em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e segurança?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca nas bases do *Medline* (via *Pubmed*) e na *Cochrane Library* com objetivo de encontrar revisões sistemáticas ou, na falta dessas, ensaios clínicos randomizados, considerados as evidências científicas de melhor qualidade. Buscaram-se também avaliações de tecnologias de agências internacionais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados:

Um ensaio clínico foi encontrado sobre este assunto e incluiu 724 mulheres randomizadas para receberem everolimus e exemestano ou placebo e exemestano, sendo 485 alocadas no grupo do everolimus e 239 no grupo placebo. Houve aumento da sobrevida livre de progressão da doença no grupo submetido ao tratamento de combinação com everolimus e exemestano, sem que fosse possível detectar qualquer melhora da sobrevida global. Em contrapartida, o ganho de sobrevida livre de progressão além de não ter impactado sobre a sobrevida global, ocorreu à custa de alta incidência de eventos adversos graves, inclusive com sete mortes por causas relacionadas ao tratamento.

Recomendações:

Foi encontrado apenas um estudo fase III, desenhado e financiado pelo fabricante, que, ainda, fez a coleta, o manejo e análise dos dados. A análise do desfecho sobrevida livre de progressão diferiu entre os investigadores centrais e locais. O estudo não mostrou ganho de sobrevida global e o ganho de sobrevida livre de progressão no grupo do everolimus pode ter sido superestimado, já que foi realizado em análise interina. O uso do everolimus esteve associado com muitos eventos adversos, inclusive fatais. Não foi avaliada a qualidade de vida de vida dos pacientes. Assim, como não há evidências de que os benefícios superem os riscos com o uso do everolimus, não se recomenda essa medicação.

SUMÁRIO

PERGUNTA	5
INTRODUÇÃO	6
Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	6
Descrição da Tecnologia.....	8
ESTRATÉGIA DE BUSCA	9
INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	12
Avaliação de agências internacionais	15
RECOMENDAÇÃO	16
REFERÊNCIAS.....	17

PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia e segurança do uso do everolimus associado ao exemestano no tratamento de segunda linha do câncer metastático de mama, positivo para o receptor hormonal.

Pergunta Estruturada

P – mulheres portadoras de neoplasia avançada ou metastática de mama, com receptor hormonal positivo e HER2 negativo, que recaíram ou progrediram após uso de inibidor de aromatase.

I – everolimus associado a exemestano.

C – exemestano isolado ou outro tratamento anti-hormonal.

D – sobrevida global; sobrevida livre de progressão da doença, segurança.

Nas mulheres após a menopausa, portadoras de neoplasia avançada de mama ou metastática, com receptor hormonal positivo e HER2 negativo, que recaíram ou progrediram após o uso de inibidor de aromatase, o uso de everolimus associado à terapia anti-hormonal apresenta ganho de sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global em relação ao tratamento apenas com terapia anti-hormonal?

INTRODUÇÃO

Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais:

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres, representando 23% do total de casos de câncer no mundo em 2008. É a quinta causa de morte por câncer em geral e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres.

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, exceto na região norte, onde o câncer do colo do útero ocupa a primeira posição. Para o ano de 2012 foram estimados 52.680 casos novos, que representam uma incidência de 52,5 casos por 100.000 mulheres.¹

O câncer de mama inclui um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos. A heterogeneidade deste câncer pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas, diferentes características genéticas e consequentes diferenças nas respostas terapêuticas.

Na medida em que as ações de rastreamento do câncer de mama são expandidas na população-alvo, espera-se que a apresentação da doença seja cada vez mais por imagem e menos por sintoma, ou seja, que a doença seja detectada ainda localizada, ampliando-se as possibilidades de intervenção conservadora e prognóstico favorável. No entanto, mesmo nos países com rastreamento bem organizado e boa cobertura, aproximadamente metade dos casos são detectados em fase sintomática, e 10% dos tumores já são metastáticos ao diagnóstico, o que aponta a necessidade de valorização do diagnóstico precoce.

O câncer metastático de mama geralmente não tem possibilidade de cura. A média de sobrevida deste grupo de pacientes é de dois anos, embora possa variar amplamente dependendo do tipo do tumor e da localização das metástases. Nenhum estudo randomizado comparou a sobrevida das portadoras de câncer avançado de mama que receberam tratamento com aquelas tratadas apenas com medidas de suporte. Apesar disto, tem sido observado um aumento da sobrevida destas pacientes, o que tem sido

atribuído a possíveis melhorias na terapêutica como o uso de taxanos, inibidores da aromatase ou trastuzumabe.

O objetivo do tratamento do câncer avançado de mama inclui o alívio dos sintomas, o prolongamento da sobrevida e a manutenção da qualidade de vida. O status do tumor, quanto a expressão de receptores hormonais e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico (HER 2), tem importância prognóstica e determina a melhor escolha terapêutica.

Assim, o status de positividade para os receptores hormonais (estrógeno e/ou progesterona) é a condição determinante para o uso de terapia endócrina (ou hormonal) enquanto que o status de positividade para o receptor HER2 determina terapias específicas para esta condição.

A quimioterapia no contexto do câncer de mama metastático geralmente é utilizada em pacientes que não apresentam os receptores hormonais ou mesmo naquelas que apresentam, mas que necessitam de uma resposta mais rápida ou que tenham se tornado resistente à manipulação hormonal.³

A terapia endócrina constitui o tratamento de primeira linha para o câncer de mama metastático positivo para receptores hormonais para a maioria das mulheres após a menopausa. Os inibidores da aromatase (letrozol e anastrozol) que são capazes de inibir a conversão periférica de andrógenos em estrógenos são os agentes de escolha. Em caso de resistência a estes agentes ou de recidiva após o uso dos mesmos tem sido preconizado o uso de inibidores da aromatase não esteroidais (como exemestano) ou o uso antagonistas dos receptores de estrógenos (tamoxifeno e fulvestranto).³

Estudos pré-clínicos e de fase II indicaram que o everolimus (inibidor da mTOR) em associação com inibidores da aromatase promovem um índice de resposta tumoral maior que o uso isolado dos inibidores da aromatase nas mulheres com câncer de mama metastático, positivo para receptor hormonal.

O objetivo deste parecer é analisar as evidências quanto à eficácia e segurança da combinação do everolimus com um inibidor da aromatase na abordagem do câncer de mama metastático, positivo para receptores hormonais em mulheres após a menopausa.

Descrição da Tecnologia

O everolimus é química e estruturalmente semelhante ao sirolimus (rapamicina), mas tem meia vida mais curta. O everolimus, como o sirolimus, inibe uma proteína cinase, denominada *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que é uma enzima chave na progressão do ciclo celular. A ação terapêutica do sirolimus e do everolimus requer a formação de um complexo com uma imunofilina, neste caso a FKBP-12.

É usado como antineoplásico e imunossupressor, sobretudo, devido a sua ação inibitória da ativação e proliferação dos linfócitos T, regulação do receptor da IL-2 e outros receptores de fatores de crescimento das células T.

Apresenta toxicidade, particularmente hematológica.

O exemestano inibe irreversivelmente a aromatase, que é uma enzima importante para a produção de estrógenos. Desta forma, é capaz de produzir privação de estrogênio às células do câncer de mama, cuja proliferação depende deste hormônio. Pode provocar efeitos adversos significantes, que ocorrem em 10% dos casos, sendo os mais comuns a elevação da pressão arterial (5 a 10%), sintomas neurológicos como fadiga, insônia e depressão, fogachos em até 33% dos casos etc.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

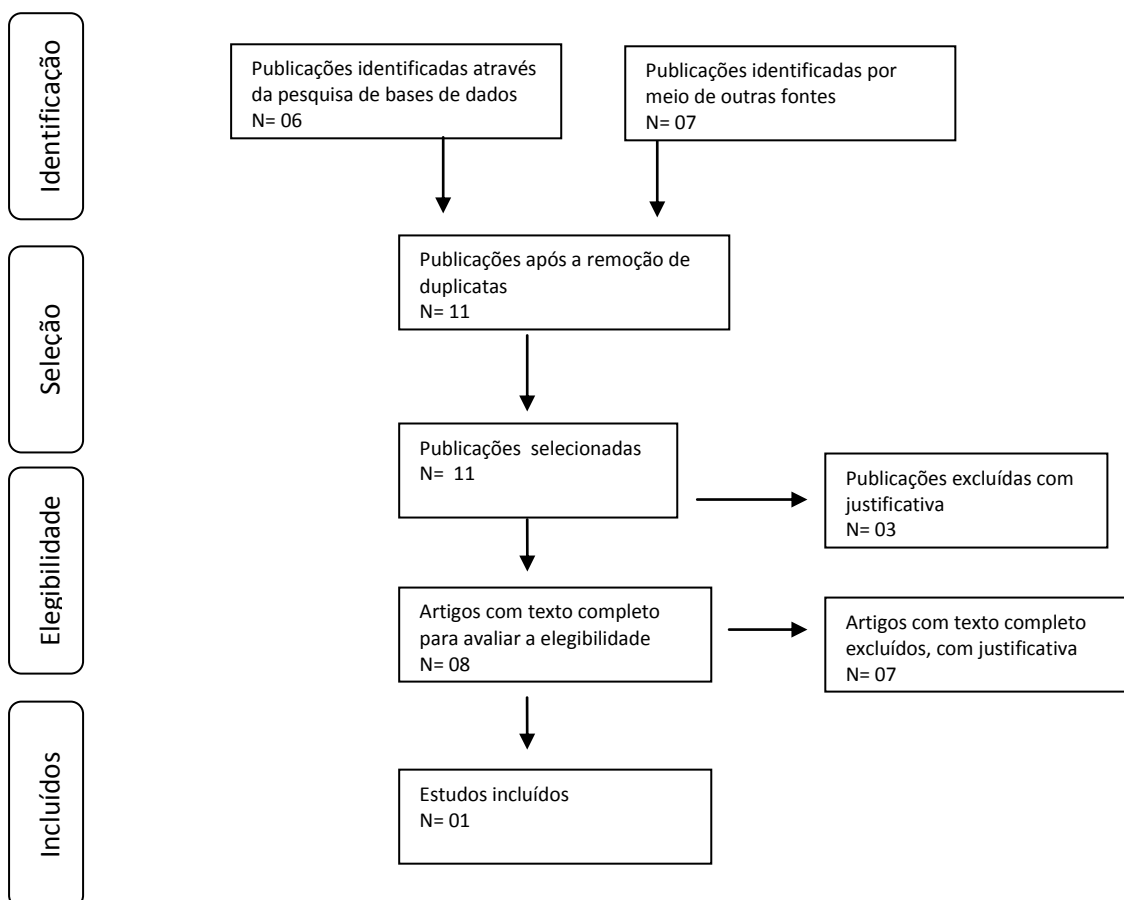
Foi realizada busca nas bases do *Medline* (via *Pubmed*) e na *Cochrane Library* com objetivo de encontrar revisões sistemáticas ou, na falta dessas, ensaios clínicos randomizados, considerados as evidências científicas de melhor qualidade. E, na falta destes, buscaram-se estudos observacionais.

Os termos utilizados nas buscas e os números de referências encontradas, selecionadas e disponíveis estão apresentados na tabela abaixo:

Os termos utilizados nas buscas e os números de referências encontradas, selecionadas e disponíveis estão apresentados na tabela abaixo:

Bases	Termos	Resultados	Estudos Selecionados
Colaboração Cochrane	Everolimus and breast cancer	07	00
MEDLINE (via PubMed) www.ncbi.nlm.nih.gov	[everolimus breast cancer postmenopausal AND clinical trial]	06	01

Fluxograma para demonstrar a seleção dos estudos



Foram recuperados do Medline (PubMed) seis estudos e sete trabalhos da Colaboração *Cochrane*. Dois estudos eram duplicatas do estudo Bolero resumido abaixo, alguns eram estudos fase II e outros ou não se referiam ao câncer de mama ou incluíram pacientes em fases diferentes do grupo de interesse, ou seja, com tumor não metastático. Não foram encontradas revisões sistemáticas.

Apenas um estudo randomizado, fase III que avaliou o tratamento de mulheres pós-menopausa, portadoras de tumor metastático de mama utilizando everolimus + exemestano ou placebo + exemestano foi encontrado (Estudo Bolero).

TABELA 1 - Parâmetros sobre como avaliar a qualidade da evidência de ensaios clínicos controlados para terapia.

Parâmetros	Baselga J. et al. 2012
O estudo foi randomizado?	Sim
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	Não informado
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção de tratar)?	Não informado
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente	Sim
O estudo foi cego?	Sim
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim
As perdas foram significativas?	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim
Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Não

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

1) Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366:520-9.⁴

Ensaio clínico randomizado, duplo cego, multicêntrico financiado pela Novartis (fabricante do Afinitor® – everolimus).

Incluiu mulheres após a menopausa, com câncer avançado de mama, positivo para receptor de estrógeno, que apresentaram progressão ou recorrência da doença durante ou até 12 meses após o uso de inibidor de aromatase (letrozol ou anastrozol). As pacientes deveriam ter pelo menos uma lesão mensurável ou predominantemente lesões líticas ósseas na ausência de lesões mensuráveis; *performance status* medido pelo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) igual ou menor que dois; com demais funções orgânicas e hematológica adequadas.

Foram excluídas as portadoras de metástases cerebrais e as pacientes que haviam se submetido a tratamento prévio com exemestano ou inibidores da mTOR.

As pacientes foram randomizadas para receberem everolimus por via oral, 10 mg/dia associado ao exemestano(25mg/dia) ou placebo associado ao exemestano, nas mesmas doses.

Desfecho primário: sobrevida livre de progressão da doença, baseada em avaliações radiográficos analisados por radiologistas não cientes do grupo a que a paciente pertencia.

Desfechos secundários: sobrevida global, índice de resposta total, índice de benefício clínico, *performance status* medido pelo ECOG, segurança e qualidade de vida.

O tratamento foi mantido até que se detectasse progressão da doença ou toxicidade inaceitável ou suspensão do consentimento.

A aferição do tamanho das lesões foi feita por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética do tórax, abdome e pelve antes do início do tratamento e a cada seis semanas. Um estudo cintilográfico dos ossos foi realizado seis semanas após a randomização e, no caso de se localizar alguma

lesão lítica, buscava-se o acesso à mesma pelos métodos radiológicos acima citados.

Calculou-se que seria necessária uma amostra com 705 pacientes, para se detectar uma razão de chance (HR) de 0,74 com poder de 90% para detectar um prolongamento da sobrevida livre de doença no grupo intervenção significativamente maior que o calculado para o grupo controle que seria de 3,7 meses.

Um total de 724 mulheres em mais de 180 centros, distribuídos em 24 países, foram randomizadas para receberem everolimus e exemestano ou placebo e exemestano, sendo 485 alocadas no grupo do everolimus e 239 no grupo placebo. A média de idade nos dois grupos foi 62 anos; 56% das pacientes tinham metástases viscerais e 76% tinham metástases ósseas. Sessenta e nove por cento apresentava doença mensurável e todas as demais tinham, pelo menos, uma lesão óssea lítica.

Todas as pacientes eram portadoras de tumores positivos para receptores de estrógeno, a maioria (72%) era também positiva para receptores de progesterona, praticamente todas eram negativas para o receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER 2) e conforme os critérios pré definidos, 84% das pacientes manifestaram sensibilidade à terapia endócrina prévia.

Resultados:

Na análise interina, planejada para quando se alcançasse 359 eventos de sobrevida livre de progressão, a sobrevida média livre de progressão baseada em dados radiográficos com avaliador local foi de 6,9 meses para a terapia combinada (everolimus + exemestano) versus 2,8 meses para o grupo que recebeu placebo e exemestano (HR para progressão ou morte =0,43; IC95% 0,35 a 0,54; $p < 0,001$). Quando foi feita a avaliação central, a sobrevida livre de progressão foi de 10,6 meses para o grupo tratado com a combinação experimental e 4,1 meses para o grupo que recebeu monoterapia. Essa variação do desfecho “sobrevida livre de progressão” conforme o analisador demonstra a fragilidade da escolha desse desfecho para se determinar a eficácia da medicação.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida global nos dois grupos (total de 83 óbitos, sendo 10,7% no grupo da terapia

combinada *versus* 13% no grupo que recebeu apenas o exemestano). A mediana de sobrevida ainda não havia sido alcançada.

Os efeitos adversos graves foram mais comuns no grupo que recebeu terapia combinada do que entre aqueles que receberam apenas exemestano (23% *versus* 12%, respectivamente; NNH=9, o que significa que para cada 9 pacientes tratadas com a combinação de everolimus e exemestano 1 irá apresentar evento adverso grave). A preocupação com a toxicidade do tratamento experimental encontra consistência com os dados de suspensão da medicação por toxicidade. Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo do everolimus suspendeu o tratamento devido a efeitos adversos em relação ao grupo que recebeu placebo (19% *versus* 4%). No grupo submetido à terapia combinada (everolimus + exemestano) ocorreram sete mortes atribuídas aos efeitos adversos (1%) durante o tratamento ou até 28 dias após a interrupção do mesmo (duas mortes por sepsis e uma morte para cada uma das seguintes causas: pneumonia, hemorragia tumoral, acidente cerebrovascular, insuficiência renal e suicídio). No grupo do exemestano isolado houve apenas uma morte por pneumonia durante o tratamento. As outras diferenças em toxicidades, sempre com prejuízo para o tratamento experimental estão resumidas na tabela abaixo:

	estomatite	anemia	Dispneia	pnemonite	hiperglicemia	fadiga
Intervenção	8	6	4	3	4	4
controle	1	1	1	0	1	1
RAR	7	5	3	3	3	3
NNH	15	20	34	34	34	34

Quanto ao tempo gasto para piora da performance física (ECOG) bem como a qualidade de vida geral ou específica, a associação não demonstrou qualquer ganho.

Comentários do Revisor:

Este é o único estudo fase III sobre o papel do everolimus em associação à terapia hormonal no tratamento do câncer avançado (metastático) de mama em mulheres após a menopausa. Outros dois estudos citados pelos autores são fase II.

Quanto à metodologia, esse único estudo apresenta limitações sérias. Apesar de randomizado e cego, as medidas tomadas para manter a alocação encoberta não foram descritas. O desfecho escolhido como principal não parece adequado, por ser um desfecho substitutivo e impreciso (como demonstrado acima, o mesmo desfecho - sobrevida livre de progressão - quando analisado por investigadores locais foi de 6,9 meses e foi de 10,6 meses quando realizada análise por investigadores centrais). Além disso, foi grande a participação do patrocinador (Novartis) no estudo: aos patrocinadores coube o desenho do estudo, a coleta, o manejo e análise dos dados. Talvez o maior limitante do estudo seja sua precocidade. Como foi realizado em análise interina, esse pequeno benefício descrito em sobrevida livre de progressão tende a ser superestimado.

O estudo mostra algum benefício quanto à sobrevida livre de progressão da doença, sem conseguir demonstrar benefício quanto à sobrevida global, do esquema combinado (everolimus + exemestano) em relação ao esquema placebo + exemestano, mas com incidência significativamente maior de eventos adversos graves (23% versus 11%) e com maior incidência de morte provocada pelo tratamento. Uma vez que o objetivo do tratamento não é a cura, é muito importante destacar que não foi demonstrada melhora na qualidade de vida ou na performance física dos pacientes.

Avaliação de agências internacionais

National Institute for Health and Care Excellence – NICE Reino Unido, 2013

Everolimus em combinação com exemestano não é recomendado para tratamento de mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado (HER2 negativo e receptores hormonais positivos) que progrediu com o uso de inibidor de aromatase.^{5,6}

O Comitê reconhece a incerteza associada com a estimativa de ganho de sobrevida. O Comitê conclui que o everolimus associado ao exemestano não preenche os critérios para uma terapia para palição.⁷

RECOMENDAÇÃO

Foi encontrado apenas um estudo fase III, desenhado e financiado pelo fabricante, que, ainda, fez a coleta, o manejo e análise dos dados. A análise do desfecho sobrevida livre de progressão diferiu entre os investigadores centrais e locais. O estudo não mostrou ganho de sobrevida global e o ganho de sobrevida livre de progressão no grupo do everolimus pode ter sido superestimado, já que foi realizado em análise interina. O uso do everolimus esteve associado com muitos eventos adversos, inclusive fatais. Não foi avaliada a qualidade de vida de vida dos pacientes. Assim, como não há evidências de que os benefícios superem os riscos com o uso do everolimus, não se recomenda essa medicação.

Em setembro de 2014 foi publicado:

Annals of Oncology Advance Access published September 17, 2014

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

Everolimus plus exemestane for hormone-receptor–positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2.

Patrocinador: Novartis

BOLERO-2 é um estudo fase 3, duplo-cego, estudo internacional randomizado comparando Everolimus + Exemestane em mulheres pós-menopáusicas com HR+câncer de mama avançado com exposição prévia a AINEs.

O resultado do estudo não alterou a recomendação feita por este parecer:

O NATS não recomenda o uso Everolimus mais exemestane para o câncer de mama avançado

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama. [Acesso em 20 jun. 2013]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/fad72d004eb684b68b379bf11fae00ee/pncc_mama.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=fad72d004eb684b68b379bf11fae00ee
2. Hayes, DF. Systemic treatment for metastatic breast cancer: General principals. [Last literature review: Dez. 2012]. [Acesso em 21 jun. 2013]. Disponível em: www.uptodate.com.
3. Ellis M, Naughton MJ, Ma CX. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive breast cancer: endocrine therapy. [Last literature review: Dez. 2012]. [Acesso em 21 jun. 2013]. Disponível em: www.uptodate.com.

4. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-9.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Everolimus in combination with exemestane for treating advanced HER2 negative hormone-receptor-positive breast cancer after endocrine therapy. [Acesso em 21 jun. 2013]. Disponível: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=63215>
6. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Blundell M, Dwan K, Pilkington G, et al. Everolimus in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of breast cancer after prior endocrine therapy: a single technology appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2013
7. National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Breast cancer (HER2 negative, oestrogen receptor positive, locally advanced or metastatic) - everolimus (with an aromatase inhibitor): appraisal consultation document. [Acesso em 21 jun. 2013]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=63215>