

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO  
07/03/2021**

Lapatinibe (Tykerb®) 250 mg para tratamento de Neoplasia de mama (CID10 – C50)

**ANÁLISE FARMACÊUTICA**

**1. O medicamento está registrado na ANVISA? ( ) Não ( X ) Sim**

Registro MS-- 1.0068.1137.

**2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?**

- Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2 - em combinação com capecitabina, é indicado no tratamento de pacientes com câncer de mama, avançado ou metastático, cujos tumores apresentem superexpressão da proteína HER2/neu (ErbB2) e que tenham progredido com terapia prévia inclusive com trastuzumabe, em tumores com metástase;
- Câncer de mama metastático hormônio sensível - em combinação com letrozol, é indicado para mulheres na pós-menopausa, com câncer de mama avançado ou metastático positivo para receptores de hormônios, cujos tumores superexpresssem HER2/neu (ErbB2) e para as quais a terapia hormonal é recomendada.

*Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 16/05/2019.*

**3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? ( ) Não ( ) Sim**

A prescrição não foi avaliada neste caso.

**4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? ( X ) Não ( ) Sim, \_\_\_\_\_**

Fabricante exclusivo - Tykerb® (Novartis)

**5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?**

( X ) Não ( ) Sim, \_\_\_\_\_

**6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.**

( ) Não ( X ) Sim, \_\_\_\_\_

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama – Portaria Conjunta MS/SAS/SCTIE nº 5, de 18 de abril de 2019.

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C50.0 Neoplasia maligna do Mamilo e aréola
- C50.1 Neoplasia maligna da porção central da Mama
- C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da Mama
- C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da Mama
- C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da Mama
- C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da Mama
- C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da Mama
- C50.8 Neoplasia maligna de Mama com lesão invasiva
- C50.9 Neoplasia maligna da Mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

II. Esquema Quimioterápico sugerido nesta DDT:

**O Ministério da Saúde oferta o Trastuzumabe e o Pertuzumabe (ver item 7).**

Transcrição de texto:

***“5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS***

*As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia)...*

No caso da quimioterapia paliativa (câncer de mama metastático), a DDT informa que *“Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico”*.

O trastuzumabe é fornecido para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral.

Pode ser associado ao paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos.

A associação de pertuzumabe deve ser reservada para a quimioterapia paliativa de 1ª linha, em caso de pacientes elegíveis e pode ser associado a trastuzumabe e docetaxel.

III. Procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia paliativa do carcinoma de mama:

**QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO**

03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1ª Linha;

03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2ª Linha;

03.04.02.041-9 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha;  
03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha;  
03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha;  
03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha;  
03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) – 1ª linha;  
03.04.02.033-8 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 2ª linha.

## **7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?**

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

- 1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;
- 2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);
- 3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;
- 4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;

- 5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.
- 6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

Em 2017, o **pertuzumabe** foi incorporado ao SUS para o tratamento do câncer de mama **HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento**, conforme estabelecido pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde e condicionado à negociação de preço - Portaria nº 57, de 4 de dezembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 233, 06 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 31.

**Nomes comerciais do trastuzumabe:** Xeloda® (Novartis); Kadcyła® (Roche); Zedora® (Libbs); Trazimera® (Wyeth); Kanjinti® (Amgen Biotecnologia do Brasil); Ontruzant® (Samsung Bioepis Br Pharmaceutical); Herzuma® (Celltrion Healthcare Distribuição De Farmacêuticos Dos Brasil); Perjeta HER® - trastuzumabe + pertuzumabe (Roche).

**Nome comercial do pertuzumabe:** Perjeta® (Roche).

**8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?**

( X ) Não ( ) Sim, \_\_\_\_\_

**9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?**

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
TYKERB (NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A) 250 MG – 70 COMPRIMIDOS REVESTIDOS	R\$ 4.905,94	R\$ 3.849,69	R\$ 6.782,17

Listas atualizadas em 01/02/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(\*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

**10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.**

No Reino Unido, o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) em seu guia resumido para o tratamento de câncer de mama avançado recomenda terapia endócrina, para os casos devidos, e a quimioterapia com docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gencitabina, atezolizumabe, paclitaxel, bevacizumabe, eribulina, pertuzumabe e trastuzumabe.

Estão em elaboração, sem data confirmada para publicação, as avaliações do NICE sobre o lapatinibe no câncer de mama avançado ou metastático e no câncer de mama avançado ou metastático sensível a hormônios. Importante salientar que o Reino Unido possui sistema de saúde mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso (NICE, 2020).

## **ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS - Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE**

1. Considerando a medicina baseada em evidências, há comprovada superioridade ou não inferioridade na eficácia do medicamento postulado em relação às eventuais alternativas oferecidas pelo SUS? Se positivo, em que sentido?

Não até o momento.

2. Há comprovações de que o uso do medicamento vindicado é, de alguma forma, superior do que os oferecidos pelo SUS em relação efetividade, qualidade de vida, sobrevida, melhor tolerabilidade, menor efeitos colaterais/adversos?

Não até o momento.

3. Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre câncer de mama metastático, em que já foi realizado tratamento prévio, foi conduzida por meio do PubMed em 05/03/2021. Dois estudos considerados nível 1A de evidência científica podem ser citados: a) Chen et al, 2020: revisão sistemática com 13 ensaios clínicos randomizados (ECR) envolvendo 4.313 pacientes e, meta-análise em rede com 12 ECR e 4.022 pacientes foram avaliados.

Para o desfecho clínico sobrevida global (SG) foram analisados 7 tratamentos em 7 estudos. Os resultados foram expressos estatisticamente como *Hazard Ratio* (Intervalo de credibilidade 95%) e observou-se que a associação de pertuzumabe + trastuzumabe + capecitabina foi associada a SG mais longa, em comparação com trastuzumabe + capecitabina (0,89, 0,80 a 0,99) e capecitabina (0,83, 0,69 a 0,99). O T-DM1 foi mais eficaz do que lapatinibe + capecitabina (0,88, 0,82 a 0,95), capecitabina (0,84, 0,75 a 0,94), e neratinibe (0,80, 0,66 a 0,97). Não houve diferença significativa entre trastuzumabe + capecitabina, lapatinibe + capecitabina, capecitabina e neratinibe.

b) Paracha et al, 2020: Foi conduzida revisão sistemática de ECR de tratamentos para CA irrissecáveis ou metastáticos, do tipo HER2-positivo, com recidiva precoce ( $\leq 6$  meses) após terapia adjuvante ou progressão após trastuzumabe (Tras) + taxano, publicados de janeiro de 1998 a janeiro de 2018. Foi conduzida meta-análise em rede (NMA) e para os desfechos sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (PFS) foram incluídos sete ensaios clínicos randomizados com: T-DM1 e combinações de Tras, capecitabina (Cap), lapatinibe (Lap), neratinibe ou pertuzumabe (Per). Para o desfecho SG, considerando análises por razão de risco (HR) e (intervalo de credibilidade de 95% [95% CrI]) observou-se incerteza entre as comparações para T-DM1 vs Cap 0,68 (0,39, 1,10), LapCap 0,76 (0,51, 1,07), TrasCap 0,78 (0,44, 1,19). Para o desfecho clínico PFS o T-DM1 demonstrou vantagem em relação a todos os outros tratamentos: HR (95% CrI) vs Cap 0,38 (0,19, 0,74), LapCap 0,65 (0,40, 1,10), TrasCap 0,62 (0,34, 1,18). O ranqueamento da NMA mostrou o T-DM1 como melhor opção em comparação com outros tratamentos aprovados: (1) T-DM1, (2) pertuzumabe mais trastuzumabe mais capecitabina, (3) trastuzumabe mais capecitabina, (4) lapatinibe mais capecitabina, (5) capecitabina e (6) neratinib.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 04/03/2021.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 319/2017 - Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_PertuzumabeTrastuzumabe\\_CA\\_Mama.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf)>. Acesso em 04/03/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. 2019. Disponível em: < [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama\\_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf)>. Acesso em 04/03/2021.

CHEN, F; CHEN, N; ZHENG, L; LINGYU, L; JIUWEI, C. Efficacy of second-line treatments for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer after trastuzumab-based treatment: a systematic review and bayesian network analysis. J Cancer. 2021 Jan 18;12(6):1687-1697. doi: 10.7150/jca.51845. eCollection 2021.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Managing advanced breast cancer. Nice Pathways. Published date: 07 October 2020. Disponível em: < <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/managing-advanced-breast-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-hrpos-and-her2pos>>Acesso em: 04/03/2021.

PARACHA, N; REYES, A; DIÉRAS, V; KROP, I; PIVOT, X; URRUTICOECHEA, A. Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2020 Apr;180(3):597-609. doi: 10.1007/s10549-020-05577-7. Epub 2020 Feb 25.

TYKERB®. Lapatinibe. Ditosilato de Lapatinibe. Comprimidos revestidos 250 mg. Bula de medicamento. Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Reino Unido. Importado por: Novartis Biociências S.A. - São Paulo - SP. 2019.

**Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica**

Declaramos não possuir conflitos de interesse