



**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO:
SUNITINIBE NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DO TUMOR
IRRESSECÁVEL OU METASTÁTICO DE RIM**

30/2013

Belo Horizonte

Junho/2013

Declaração de possíveis conflitos de interesse.

Nenhum dos autores ou revisores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possam caracterizar conflito.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade da recomendação: A.

Tecnologia: Sunitinibe

Indicação: Tratamento de primeira linha do tumor irresssecável ou metastático de rim.

Caracterização da tecnologia: O carcinoma de células renais é o tumor primário renal mais comum, ou seja, representa 80% a 85% de todos os tumores que se originam primariamente nos rins. Entre as variações histológicas deste tumor destaca-se a variante de células claras, que representa 70% a 80% de todos os casos. Os portadores de carcinoma em fase avançada, que apresentam recorrência e/ou metástases podem ser tratados com imunoterapia ou com medicamentos que são dirigidos para alvos moleculares. O sunitinibe pertence à classe de medicamentos capazes de interferir com a atividade de moléculas (terapia molecular).

Busca e análise de evidências científicas: Para responder sobre a pertinência do uso de sunitinibe no tratamento de primeira linha do tumor irresssecável ou metastático de rim foi realizada ampla revisão bibliográfica por meio de artigos científicos que abordam o tema. A busca por esse tema foi realizada junto ao banco de dados eletrônico MEDLINE e a base de dados da Cochrane. A pesquisa de referências foi conduzida em junho de 2013. Foram excluídos da pesquisa os textos que faziam alusão à pesquisa em modelos animais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Em 2007, Motzer RJ et al publicaram estudo clínico randomizado comparando sunitinibe com o interferon alfa, no tratamento do carcinoma de células renais em pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia. Nesse estudo observou-se superioridade do grupo tratado com sunitinibe quanto à sobrevida livre de progressão da doença (11 meses *versus* 5 meses; $p < 0,001$) e no parâmetro de qualidade de vida. Em 2009 Motzer RJ et al avaliaram os mesmos pacientes incluídos no estudo publicado em 2007, porém com foco na sobrevida global. Houve pequeno ganho no grupo sunitinibe (26,4 meses x 21,8 meses) com significância estatística questionável e impacto clínico, se existente, muito pequeno.

Recomendação: O uso do sunitinibe, em comparação com o interferon alfa, nos pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático em primeira linha foi avaliado em apenas um estudo clínico fase III. Esse estudo apresentou limitações metodológicas: a alocação dos pacientes não foi coberta e não houve cegamento. A sua primeira análise, em 2007, considerou como desfecho primário, um desfecho substituto, a sobrevida livre de progressão. Nesse desfecho o uso do sunitinibe ofereceu pequena vantagem (11 meses *versus* 5 meses). A segunda análise do estudo, em 2009, analisou o desfecho sobrevida global. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na mediana de sobrevida global. Dessa maneira, não se recomenda o uso dessa medicação.

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	3
CONTEXTO	5
1. PERGUNTA	6
2. INTRODUÇÃO(1).....	7
2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS.....	7
2.2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA ²	7
2.3. MECANISMO DE AÇÃO	7
2.4. INDICAÇÕES DE BULA.....	8
2.5. ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO.....	8
3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	8
4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	9
5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	9
6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	9
6.1. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS.....	9
6.1. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	11
7. RECOMENDAÇÕES.....	13
8. REFERÊNCIAS.....	14
9. ANEXO 1 – NÍVEL DE EVIDÊNCIA TABELA DE OXFORD	15
10. ANEXO 2 - PREÇO (CMED).....	Erro! Indicador não definido.
10.1. SIMULAÇÃO DE CUSTOS.....	Erro! Indicador não definido.
11. ANEXO 3 – REGISTRO NA ANVISA.....	16

CONTEXTO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da UFMG para avaliar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança da tecnologia em questão, visando subsidiar a tomada de decisão dos gestores em saúde.

1. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências científicas a respeito do uso do sunitinibe no tratamento de primeira linha do tumor irresssecável ou metastático de rim.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se apresentada no quadro 1:

Quadro 1: Pergunta estruturada para elaboração do PTC

População	Paciente portador de tumor irresssecável ou metastático de rim
Intervenção (tecnologia)	Sunitinibe
Comparação	interferon alfa
Desfechos (resultados em saúde)	Sobrevida livre de doença; sobrevida total

Pergunta: Qual a eficácia e segurança do uso de sunitinibe no tratamento do paciente portador de tumor irresssecável ou metastático de rim?

2. INTRODUÇÃO¹

2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS

O carcinoma de células renais é o tumor primário renal mais comum, ou seja, representa 80% a 85% de todos os tumores que se originam primariamente nos rins. Entre as variações histológicas deste tumor destaca-se a variante de células claras, que representa 70% a 80% de todos os casos. O carcinoma de células renais é mais comum entre a sexta e a oitava décadas de vida e é mais comum no sexo masculino.

O tumor pode evoluir de forma silenciosa e só provocar sintomas quando já houver metástases. O tratamento depende do estágio do tumor ao ser diagnosticado. Para os tumores localizados no interior do rim, sem invasão dos tecidos vizinhos e sem metástases à distância, a cirurgia pode levar à cura, mas muitos casos podem apresentar recorrência após a cirurgia.

Os portadores de carcinoma em fase avançada, ou seja, aqueles que apresentam recorrência e/ou metástases têm expectativa de sobrevida em cinco anos de 2,7% a 9%. Esses pacientes podem ser tratados com imunoterapia ou com medicamentos que são dirigidos para alvos moleculares.

2.2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA²

- Nome completo: Sutent®
- Princípio Ativo: Malato de Sunitinibe
- Fabricante: Pfizer
- Apresentação: Frascos com 28 cápsulas de 12,5mg, 25mg e 50 mg.

2.3. MECANISMO DE AÇÃO

O sunitinibe pertence à classe de medicamentos capazes de interferir com a atividade de moléculas (terapia molecular). Ele atua como anti-angiogênico, ou seja, inibindo a proliferação de vasos sanguíneos no tumor. Esta atividade é alcançada via inibição do receptor da enzima tirosina kinase, com consequente inibição do fator de crescimento angiogênico (cujá sigla em inglês é VEGFR).

2.4. INDICAÇÕES DE BULA

- Tumores do estroma gastrointestinal (GIST) resistentes ao Imatinibe (Glivec®).
- Carcinoma de células renais, avançado, metastático.
- Tumor neuroendócrino pancreático avançado, não passível de tratamento cirúrgico.

2.5. ESQUEMA TERAPÊUTICO PRECONIZADO

- Sunitinibe 50mg/dia durante quatro semanas. Intervalo de duas semanas sem a medicação.

3. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada ampla busca na base Medline (via Pubmed), objetivando-se encontrar estudos clínicos randomizados. Os termos utilizados nas buscas e o números de referências encontradas, selecionadas e disponíveis estão apresentados na tabela a seguir:

TABELA 1. Pesquisa em bases de dados eletrônicas

Base	Termos	Resultados	Referências selecionadas	Referências utilizadas
Medline (via Pubmed)	("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[All Fields]) AND ("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "renal cell carcinoma"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields])) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2007/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	31	5	1

4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

A revisão bibliográfica que fundamenta esse estudo foi realizada por meio de artigos científicos que abordam o tema. A busca por esse tema foi realizada junto ao banco de dados eletrônico MEDLINE. A pesquisa de referências foi conduzida em junho de 2013. Foram excluídos da pesquisa os textos que faziam alusão à pesquisa em modelos animais.

5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizaram-se os modelos para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados propostos por Guyatt et al³

Por se tratarem de ensaios clínicos randomizados, este parecer foi classificado como nível de evidência “A”^{*}.

6. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

6.1. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS

Os parâmetros utilizados para a avaliação dos ensaios clínicos selecionados estão resumidos na tabela 2.

TABELA 2 - Parâmetros da qualidade das evidências de ensaios clínicos randomizados

Parâmetros	Motzer RJ et al 2007 ^{4#}
O estudo foi randomizado?	Sim
A alocação dos pacientes foi encoberta?	Não
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados (a análise foi por intenção por tratar)?	Sim
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação aos fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim
O estudo foi cego?	Não [*]
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Não ^{**}
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?	Não ^{***}
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

como o estudo de Motzer 2009 foi uma análise tardia de Motzer 2007, ão repetimos a análise da qualidade metodológica para o segundo.

* Apenas os radiologistas que avaliaram o desfecho primário eram cegos.

Foi permitido cross over (portanto 7% do grupo interferon recebeu sunitinibe segundo a publicação(5)).*O desfecho escolhido “sobrevida livre de progressão” é um desfecho substituto e não há evidência suficiente que ele se converta em sobrevida global

^{*} Baseada na tabela de evidências do Oxford Centre for Evidence Based Medicine

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007 ; 356(2):115–24. ⁴

Trata-se de estudo clínico fase III, multicêntrico e randomizado. Neste estudo o sunitinibe foi comparado diretamente com o interferon alfa, no tratamento do carcinoma de células renais, do tipo células claras, metastático, em pacientes que não haviam recebido outra quimioterapia até então. Um total de 750 pacientes foi incluído, todos com idade superior a 18 anos. Foram excluídos pacientes com hipertensão mal controlada, metástase cerebral ou que tenham apresentado evento cardiovascular grave nos últimos 12 meses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão da doença. Os pacientes foram estratificados de acordo com os níveis de lactato desidrogenase (LDH < ou ≥1,5), com a história previa de nefrectomia e valor na escala ECOG (0 ou 1). Após a estratificação os pacientes foram randomizados pela técnica de blocos em 2 grupos: sunitinibe 50mg VO por 4 semanas consecutivas seguidas de 2 semanas de folga; ou interferon alfa subcutâneo 3 vezes por semana. O sunitinibe mostrou melhores resultados quanto à resposta objetiva (31% *versus* 6%; $p < 0,001$) e quanto à sobrevida livre de progressão da doença (11 meses *versus* 5 meses; $p < 0,001$). A qualidade de vida foi medida através das escalas “Functional Assessment of Cancer Therapy-General” (FACT-G), “FACT-Kidney Symptom” (FKSI). Estes questionários foram preenchidos nos dias 1 e 28 de cada ciclo de tratamento e ao final do tratamento. Pacientes que receberam sunitinibe obtiveram melhores resultados nas escalas de QOL ($p < 0,01$). Os autores concluíram que o tratamento com sunitinibe obteve maior tempo até a progressão da doença se comparado ao interferon alfa no tratamento de primeira linha do carcinoma renal metastático.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009.27:3584-3590. ⁵

Análise tardia dos pacientes do estudo anterior, agora avaliando sobrevida global, eficácia e segurança. Foi observada resposta objetiva em 47% do grupo sunitinibe (IC95% 42% a 52%) *versus* 12% (IC95% 9% a 16%) no grupo

interferon α . Sobrevida livre de progressão foi de 11 meses no grupo sunitinibe versus 5 meses no grupo interferon, $p < 0,001$. Na sobrevida global não houve diferença entre os dois tratamentos, com 26,4 meses para o grupo sunitinibe versus 21,8 meses no grupo interferon, com HR0,81 (IC95% 0,7 a 1,0).

Os eventos adversos ocorreram principalmente no grupo sunitinibe. Em ambos os grupos, a proporção de grau 3 e 4 de eventos adversos a alterações laboratoriais permaneceu baixa. A queda na fração de ejeção foi descrita em 50(13%) pacientes no grupo sunitinibe, comparado com 12(3%) pacientes no grupo interferon. Hipotireoidismo foi relatado em 51 pacientes (14%) do grupo sunitinibe, comparado a 6 pacientes (2%) no grupo interferon. Houve redução de dose em 50% dos pacientes no grupo sunitinibe versus 27% no grupo interferon.

6.1. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

A imunoterapia inclui o uso de interleucina 2 (IL2) ou interferon alfa (INF alfa) e geralmente está indicada no tratamento do carcinoma de células renais para os casos avançados que ainda não receberam outros medicamentos e para pacientes em bom estado geral, sem outras morbidades, uma vez que estes medicamentos são muito tóxicos e muitas vezes não são tolerados.

Apesar dos custos mais elevados, os agentes que visam à terapia molecular têm sido considerados promissores em substituição à imunoterapia no tratamento do carcinoma de células renais avançado. O sunitinibe é um destes medicamentos.

Em 2007, Motzer RJ et al⁴ publicaram estudo clínico randomizado comparando sunitinibe com o interferon alfa, no tratamento do carcinoma de células renais em pacientes que não haviam recebido outra quimioterapia. No estudo observou-se superioridade do grupo tratado com sunitinibe quanto à sobrevida livre de progressão da doença (11 meses *versus* 5 meses; $p < 0,001$). O estudo demonstrou também superioridade do grupo tratado com sunitinibe em relação ao parâmetro QOL. Neste trabalho, a alta toxicidade e consequente elevada incidência de efeitos colaterais produzidos pelo tratamento imunoterápico em comparação ao tratamento com sunitinibe foi considerada como responsável pelos melhores índices de qualidade de vida observados no grupo tratado com

sunitinibe. Em 2009 Motzer RJ et al avaliaram os mesmos pacientes incluídos no estudo publicado em 2007, porém neste caso, numa análise mais tardia, com foco na sobrevida global (originalmente descrita como desfecho secundário no estudo).⁵Houve maior sobrevida global no grupo tratado com sunitinibe, porém este resultado não foi estatisticamente significativo (26,4 meses *versus* 21,8 meses; HR 0,8 IC 95% 0,7 – 1,0; p=0,05) quando analisado conforme inicialmente planejado como teste de log rank . Desta forma, quanto à sobrevida global, houve pequeno ganho (4,6 meses) sem significância estatística. A tabela 3 resume a toxicidade de ambos os tratamentos.

TABELA 3- toxicidade do tratamento com sunitinibe ou com interferon.

Droga/ efeito adverso (%)	diarreia	vomit o	HAS	S. mão- pé	Neutropenia (GIII)	Linfopenia (GII)	trombocitopeni a	Queda FE	hipotireoidismo	fadiga
Sunitinibe	5	4	8	5	12	12	8	13	14	7
Interferon	0	1	1	0	7	22	0	3	2	12

TABELA 4. Resumo dos possíveis benefícios da intervenção

	Sunitinibe	Interferon
Resposta objetiva	a) 31% (26-36)	6% (4-9)
	b) 47% (42-52)	12% (9-16)
Sobrevida livre de progressão	a)11m (10-12)	5m (4-6)
	b)11m (10-13)	5m (4-6)
Sobrevida Mediana	a) não atingida	Não atingida
	b)26,4m (23.0-32.9)	21,8m (17,9-26,9)

1) Os números em parênteses representam os intervalos de confiança de 95%

2) Os números relacionados na linha “a)” correspondem aos descritos na primeira publicação. Os números descritos na linha “b)” correspondem à segunda publicação.

3) Existe diferença estatisticamente relevante para os desfechos sobrevida livre de progressão e resposta objetiva.

4) Para o desfecho sobrevida global, quando feita a análise primária não estratificada não foi encontrada diferença estatisticamente significativa. (HR 0,821; IC95%: 0,673-1,001; p=0,051). Quando realizada a análise pelo teste log rank estratificado encontrou-se diferença estatística com números na fronteira da relevância estatística (HR 0,818; IC 95%: 0,669-0,999; p=0,49)

Note-se que a “diferença estatística” somente foi alcançada quando se utilizou a intervalo de confiança com três decimais. Portanto, o medicamento não apresentou ganho de sobrevida, quando comparado com o uso de interferon alfa.

7. RECOMENDAÇÕES

O uso do sunitinibe em comparação com o interferon alfa nos pacientes com carcinoma de células renais avançado ou metastático em primeira linha foi avaliado em apenas um estudo clínico fase III. Esse estudo apresentou limitações metodológicas: a alocação dos pacientes não foi coberta e não houve cegamento. A sua primeira análise, em 2007, considerou como desfecho primário, um desfecho substituto, a sobrevida livre de progressão. Nesse desfecho o uso do sunitinibe ofereceu pequena vantagem (11 meses *versus* 5 meses). A segunda análise do estudo, em 2009, analisou o desfecho sobrevida global. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na mediana de sobrevida global. Dessa maneira, não se recomenda o uso dessa medicação.

8. REFERÊNCIAS

1. Pompeo ACL, Martins ACP, Souza Jr AEP, Buzaid AC, Dubeux AC, Carvalhal EF, Carrerette FB, et al. Câncer Renal: diagnóstico e estadiamento. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Conselho Federal de Medicina. 2006. [Acesso em 22 jun. 2013]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/6_volume/09-cancerrenldiagnestad.pdf
2. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitária - ANVISA. Sunitinibe [bula de medicamento]. [Acesso em 22 jun. 2013]. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[34663-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[34663-1-0].PDF)
3. Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para utilização de literatura médica: fundamentos para prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed. 2006;416p.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007 ; 356(2):115–24.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(22):3584–90.

9. ANEXO 1 – NÍVEL DE EVIDÊNCIA TABELA DE OXFORD

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001 ^{XX}			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção – Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) Ensaio Clínico Controlado e Randomizados	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Diagnósticos nível 1 Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos
	1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com Intervalo de Confiança Estreito	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico
	1C	Resultados Terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%
B	2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) Estudos de Coorte	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de Menor Qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados
	2C	Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research) Estudo Ecológico	
	3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-Controlle	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente
C	4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-Controlle de menor qualidade)	Estudo caso-controlle; ou padrão de referência pobre ou não independente
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)	

10. ANEXO 3 – REGISTRO NA ANVISA

Detalhe do Produto : SUTENT

Nome da Empresa:	LABORATORIOS PFIZER LTDA.		
CNPJ:	46.070.868/0001-69	Autorização:	1002166
Nome Comercial:	SUTENT		
Princípio Ativo:	malato de sunitinibe		
Categoria:	ANTINEOPLASICO		
Registro:	102160205		
Processo:	25351.362916/2005-14		
Vencimento do Registro:	05/2016		