

Brasília, DF | Setembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.035

Sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe

2025 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Natalia Brandão – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Vinicius Lins Ferreira – UATS/HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Dyana Helena de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de sobrevida particionada.	28
Figura 2. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do do sunitinibe.	14
Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.	16
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	17
Quadro 4. Características basais dos pacientes do estudo Demetri et al. (2012).	19
Quadro 5. Desfechos reportados na evidência disponível para sunitinibe.	21
Quadro 6. Eventos adversos não hematológicos e anormalidades laboratoriais hematológicas.	22
Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível.	25
Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	27
Quadro 9. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe.	39
Quadro 10. Recomendações de agências internacionais de ATS de Sunitinibe para GIST.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).	32
Tabela 2. Estimativa da população elegível	34
Tabela 3. Market share: cenário referência.	34
Tabela 4. Market share: cenário alternativo 1 (análise principal).	34
Tabela 5. Market share: cenário alternativo 2.	34
Tabela 6. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal).	35
Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.	35
Tabela 8. Resultado do Impacto orçamentário (análise de cenário 2).	36

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	12
4.2	Tratamento recomendado.....	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	Características gerais	13
5.2	Preços e custo da tecnologia	16
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1	Caracterização do estudo e participantes incluídos.....	17
6.2	Efeitos desejáveis.....	20
6.3	Efeitos indesejáveis.....	22
7	AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	24
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	26
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	27
9.1	Resultados.....	32
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	33
10.1	Resultados.....	35
11	ACEITABILIDADE	37
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	37
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	38
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	42
15	PERSPECTIVA DO PACIENTE	43
16	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
17	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	45
18	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	45
19	CONSULTA PÚBLICA	46
19.1	Método de análise de dados qualitativos	46
19.2	Análise.....	46
19.3	Análise das contribuições técnico-científicas.....	47
20	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL.....	48
21	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	48
22	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	55
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	61
	APÊNDICE 3– Lista de estudos excluídos na elegibilidade	62
	APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos	67
	APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas.....	68
	APÊNDICE 6 - Resultados detalhados dos estudos.....	70
	APÊNDICE 7– Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	75
	APÊNDICE 8- Curvas utilizadas para extração dos dados para as análises econômicas..	76
	APÊNDICE 9 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica	77

APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	79
APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica	82
APÊNDICE 12 – Patentes vigentes.....	83

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da proposta de incorporação do sunitinibe em 2ª linha para o tratamento de adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário relativos ao tratamento com sunitinibe para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Sunitinibe.

Indicação: Adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: Os tumores do estroma gastrointestinal ("*gastrointestinal stromal tumors – GIST*") são um grupo molecularmente heterogêneo de neoplasias mesenquimais originadas no trato gastrointestinal, em qualquer de suas porções. A maioria expressa KIT (receptor transmembrana da tirosina quinase CD117; 95%), sendo que aproximadamente 80% dos casos têm uma mutação no gene que codifica a tirosina quinase do receptor KIT. O sunitinibe é um inibidor oral de tirosina quinase multidirecionado com atividade contra o receptor do fator de células tronco (KIT) e os receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRs), bem como os receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFRs), receptor de fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais (reorganizado durante a transfecção; RET), receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e receptor de tirosina quinase-3 similar ao FMS (FLT3).

Pergunta de pesquisa: Sunitinibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, comparado com melhores cuidados suporte ou placebo?

Síntese das evidências científicas: Foram identificadas duas publicações referentes a um ECR de fase III, sendo um deles um estudo de extensão. Nos estudos demonstrou-se, após tratamento com sunitinibe, um aumento relativo na sobrevida livre de progressão (SLP) (mediana foi de 24,1 semanas para sunitinibe e 6,0 semanas para placebo (HR: 0,33 (IC 95%, 0,24–0,47; $p < 0,0001$)). Houve também um aumento relativo significativo na sobrevida global (SG) (HR 0,49, IC 95% 0,29–0,83; $p = 0,007$). O tempo mediano até a progressão do tumor foi de 27,3 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,33; IC 95% 0,23–0,47; $p < 0,0001$). A taxa de resposta objetiva (TRO) foi significativamente maior no grupo sunitinibe do que no grupo placebo (7% [14] vs 0%; IC 95% 3,7–11,1%; $p = 0,006$). Quanto à segurança, foram relatados eventos adversos severos (grau ≥ 3) relacionados ao tratamento em 83% e 59% dos pacientes no grupo sunitinibe e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em 20% e 5% dos pacientes em cada grupo, respectivamente.

Avaliação econômica: Uma análise de sobrevida particionada foi escolhida para avaliação de custo-efetividade do sunitinibe + melhores cuidados em saúde, com horizonte temporal *lifetime*; comparado a melhores cuidados em saúde. Nesta análise, observou-se que sunitinibe apresentou uma maior efetividade incremental em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV) ganhos (respectivamente, 0,62 e 0,97), porém esteve associado a um maior custo incremental (R\$ 13 mil), o que resultou em RCEI de R\$ 21 mil/AVAQ ganho e R\$ 13 mil/AV ganho; resultados estes considerados custo-efetivos, estando abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido para o Sistema Único de Saúde do Brasil.

Análise de impacto orçamentário: No cenário atual foi considerado apenas o uso dos melhores cuidados em saúde, enquanto o cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do sunitinibe + melhores cuidados em saúde. O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos, sendo em torno de 550 pacientes por ano. O *market share* considerado para o cenário alternativo com a incorporação do sunitinibe variou de 30% a 70% ao longo dos cinco anos. Como resultados, observou-se que uma possível incorporação do sunitinibe no SUS foi associada a um incremento de R\$ 1,4 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 4,1 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 13 milhões em cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe. São eles: Masitinib, Ripretinib, Nivolumabe e Inlexisertib. Nenhum deles possui registro sanitário ou recomendação de ATS para a condição deste relatório.

Recomendações de agências internacionais de ATS: NICE, SMC, CDA e PBAC recomendam o uso de sunitinibe para pacientes com GIST irresssecáveis ou recorrente/metastáticos, cujo tratamento com imatinibe falhou devido a resistência ou intolerância.

Considerações finais: Pela avaliação da síntese de evidência clínica se observou que o sunitinibe pode ser preferível ao placebo. O tratamento com sunitinibe demonstrou ser eficaz em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo até a progressão do tumor em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Quanto à segurança, o perfil de toxicidade do sunitinibe é gerenciável, no entanto, deve haver cautela quanto aos eventos adversos hematológicos e cardíacos. Pela análise dos resultados da avaliação de custo-efetividade foram observados valores de RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ ganho, de modo que o tratamento com sunitinibe foi considerado custo-efetivo para o SUS. Além disso, pela análise do impacto orçamentário incremental, estimou-se um gasto, em média, de 2,7 milhões de reais por ano.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 27/2025, para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, esteve aberta durante o período de 11 a 20 de março de 2025, mas não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações e grupos de pacientes. Durante seu relato, a representante compartilhou sua experiência com o imatinibe, o sunitinibe e o regorafenibe no tratamento de GIST. Na ocasião, informou que tanto o imatinibe quanto o regorafenibe apresentaram falha terapêutica e destacou o impacto positivo do uso do sunitinibe no controle da doença.

Discussão da Conitec na recomendação preliminar: O Comitê de Medicamentos considerou, sobre as evidências clínicas, que o tratamento com sunitinibe, em relação aos melhores cuidados de suporte, estaria relacionado a um aumento de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. Considerou que, apesar da imprecisão relacionada à medida de efeito relativo na sobrevida global na análise ajustada, houve uma diferença expressiva nas medianas de sobrevida global entre os grupos comparados, de 18 meses para 9 meses. Considerou que a imprecisão da medida ajustada de sobrevida global estaria relacionada à extensão do *crossover* do grupo placebo para o grupo controle com perda de poder estatístico para a detecção do evento. O Comitê considerou, somando-se a essa característica de eficácia favorável, a lacuna de

assistência terapêutica medicamentosa formalizada em segunda linha para a doença no Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente, a gravidade da doença e a complexidade da jornada do paciente. Considerou-se que o medicamento é aprovado para tratamento de segunda linha de tumor estromal gastrointestinal desde 2006, já está incorporado ao SUS para tratamento de câncer renal, e que compõe um mercado não monopolista, com vários fabricantes. Observou o impacto positivo do custo de aquisição e tratamento mais acessíveis na razão de custo efetividade incremental, estimada abaixo do limiar de R\$ 40.000 reais. Considerou-se que o medicamento seria uma opção custo-efetiva para o SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do sunitinibe para adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe. Para esta recomendação foram considerados: os benefícios clínicos, incluindo ganho de sobrevida livre de progressão, e resultados favoráveis de razão de custo-efetividade incremental.

Consulta pública: Na Consulta Pública nº 40/2025, todos os cinco participantes manifestaram-se de forma favorável à incorporação da tecnologia avaliada. Para justificar tal posicionamento, foram mencionados o controle da doença em casos de progressão e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Dois participantes relataram experiência com a tecnologia em avaliação, mencionando o controle do GIST como efeito positivo. Dois respondentes relataram experiência prévia com o imatinibe, em primeira linha com ajuste de dose, e com o regorafenibe, em terceira linha. O efeito negativo mencionado do imatinibe foi a progressão da doença sem opções terapêuticas, resultando em pior prognóstico. Em relação as contribuições técnico-científicas, foram recebidas duas, favoráveis à incorporação do sunitinibe. Um profissional de saúde destacou o ganho de sobrevida livre de progressão observado em estudo de fase 3, com toxicidade manejável. A Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) atribuiu prioridade intermediária a alta, com base em critérios de benefício clínico, necessidade não atendida, carga da doença, custo-efetividade e impacto orçamentário.

Discussão da Conitec na recomendação final: O Comitê de Medicamentos entendeu que se manteve, após a consulta pública, um cenário favorável à incorporação do tratamento de segunda linha com sunitinibe. Em relação aos aspectos clínicos, percebeu como central a necessidade de se preencher a lacuna de tratamento de segunda linha, dadas inclusive as restrições relacionadas ao aumento de doses após a falha do tratamento de primeira linha com imatinibe em doses regulares. Manteve-se a perspectiva de aumento da sobrevida livre de progressão dos pacientes e aumento da eficiência do sistema de saúde pela adoção de tratamento associado a uma razão de custo-efetividade incremental abaixo do limiar de R\$ 40.000 por ano de vida ajustado pela qualidade. Considerou-se também como favorável a projeção de impacto orçamentário incremental associada à utilização do tratamento no Sistema Único de Saúde.

Recomendação final da Conitec: Aos 3 (três) dias do mês de setembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma

gastrointestinal avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.035/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO			
Preço da Tecnologia	Apresentação dos comprimidos	Menor preço em compras públicas	Preço CMED – PMVG 18%
	12,5 mg	R\$ 52,00	R\$ 138,43
	25 mg	R\$ 95,00	R\$ 276,86
	50 mg	R\$ 67,39	R\$ 553,73
Preço final para incorporação	Malato de sunitinibe 12,5 mg (comprimido): R\$ 52,00. Malato de sunitinibe 25 mg (comprimido): R\$ 95,00. Malato de sunitinibe 50 mg (comprimido): R\$ 67,39.		
Diferença em relação ao preço CMED PMVG 18% (valor (porcentagem%))	Malato de sunitinibe 12,5 mg (comprimido): R\$ 86,43 (62,4%) Malato de sunitinibe 25 mg (comprimido): R\$ 181,86 (645%) Malato de sunitinibe 50 mg (comprimido): R\$ 486,34 (87%)		
Desconto sobre preço CMED PMVG 18%	Não houve proposta de desconto		
Custo de tratamento por paciente (PMVG 18%, comprimido 50 mg)	Custo anual: R\$ 134.371,81.		
RCEI final	R\$ 21 mil por QALY ganho; R\$13 mil por ano de vida ganho		
População estimada	2026: 525 2027: 516 2028: 507 2029: 499 2030: 490		
Impacto orçamentário incremental estimado	Cenário com <i>market share</i> de 30%-70%: 1º ano R\$ 1.411.468; total em 5 anos: R\$ 13.788.088 Cenário com <i>market share</i> de 50%-100%: 1º ano R\$ 2.352.447; total em 5 anos: R\$ 21.617.234		

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os tumores do estroma gastrointestinal (“*gastrointestinal stromal tumors – GIST*”) são um grupo molecularmente heterogêneo de neoplasias mesenquimais originadas no trato gastrointestinal, em qualquer de suas porções (1). São neoplasias raras, tipicamente subepiteliais que compreendem vários subtipos molecularmente distintos de sarcomas que coletivamente representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal. Afetam, em 75% dos casos, o estômago e intestino delgado proximal, mas podem ocorrer em qualquer segmento do trato digestivo, como cólon, reto e apêndice. Os GIST extragastrointestinais são raros e podem se originar no omento, mesentério ou retroperitônio (2–4)).

A maioria dos GIST expressa KIT (receptor transmembrana da tirosina quinase CD117; 95%), sendo que aproximadamente 80% dos casos têm uma mutação no gene que codifica esse receptor; outros 5% a 10% dos GIST têm uma mutação no gene que codifica o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA - *Platelet Derived Growth Factor Receptor- α*). Cerca de 10% a 15% dos GIST não têm mutações KIT ou PDGFRA detectáveis. Os testes genéticos moleculares para identificar mutações KIT e/ou PDGFRA são úteis no diagnóstico de GIST (5).

MicroGIST são observados em até 20% dos indivíduos em séries de autópsias, mas sua história natural ainda não está clara e a maioria não evolui para um câncer abertamente progressivo com risco de vida (6). Os micro- e mini-GIST têm sido imputados como lesões precursoras para os GISTs maiores. Essas lesões foram identificadas e relatadas em até 30% dos indivíduos idosos, tendo características biológicas semelhantes aos GISTs maiores, mas tamanho <1cm (micro-GIST) e 1–2 cm (Mini-GIST) e comportamento clínico indolente (7).

A incidência anual de GIST varia de 10 a 15 casos por milhão. A maioria dos casos ocorre em adultos de meia-idade (idade média de 60 a 65 anos), sem predominância de gênero (8).

Não há fatores de risco conhecidos para os GIST esporádicos (9). Mas algumas síndromes hereditárias podem predispor ao GIST (10), a maioria das quais ocorre principalmente na população pediátrica. As principais síndromes são a Síndrome da tríade de Carney (11), a Síndrome de Carney-Stratakis (12) e a Neurofibromatose 1 (13).

4.2 Tratamento recomendado

As opções terapêuticas para o GIST em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico. As opções de tratamento variam

de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os fatores prognósticos (14).

No PCDT do Ministério da Saúde vigente se recomenda (15) a terapia medicamentosa para o tratamento de GIST com mesilato de imatinibe abrangendo:

a) a quimioterapia adjuvante, após o tratamento cirúrgico com ou sem ressecção microscópica completa do tumor primário, e

b) a quimioterapia paliativa da doença avançada primariamente irressecável (que pode, ou não, tornar-se ressecável e operável) e da doença metastática ou recidivada.

Considerando o cenário da doença metastática ou recidivada, o PCDT vigente cita que “o aumento da dose-padrão (400 mg, duas vezes ao dia) pode ser prescrito se houver progressão da doença em pacientes com boa tolerância ao tratamento, ou seja, na ausência de reações adversas graves ao imatinibe”.

Há evidências de que continuar o tratamento com um inibidor de tirosina quinase (TKI) em vez de interrompê-lo, mesmo no caso de doença progressiva, pode retardar a progressão (se nenhuma outra opção estiver disponível), pelo menos em uma proporção de pacientes com uma progressão lenta. Portanto, manter ou reiniciar o tratamento com imatinibe (ao qual o paciente já foi exposto) além da progressão são opções melhores do que a interrupção (16)

No caso de progressão confirmada ou rara intolerância ao imatinibe (após tentativas de controlar os efeitos colaterais por meio de aconselhamento especializado, explorando reduções de dose e interações que podem afetar os níveis plasmáticos do imatinibe), o tratamento padrão de segunda linha recomendado internacionalmente é com sunitinibe (16).

Embora o aumento da dose de imatinibe seja uma opção para pacientes com resistência primária e secundária (tardia) às doses padrão de imatinibe, os pacientes que são intolerantes ao imatinibe seriam melhores atendidos com a mudança para um TKI alternativo, como sunitinibe.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase que implicam crescimento tumoral, angiogênese patológica e progressão metastática do câncer. O sunitinibe foi identificado como um inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), dos receptores VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), do receptor do fator de células tronco (KIT), da tirosina quinase-3 similar a Fms (FLT3), do receptor do fator de estimulação de colônias Tipo 1 (CSF-1R) e do receptor do

fator neurotrófico derivado de linhagem celular glial (RET). A inibição da atividade de tirosina-quinase destes receptores pelo sunitinibe foi demonstrada em ensaios bioquímicos e celulares, e a inibição da função foi demonstrada em ensaios de proliferação celular. O principal metabólito exibe uma potência similar ao sunitinibe nos ensaios bioquímicos e celulares (20). O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica do sunitinibe.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do do sunitinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Malato de sunitinibe
Apresentação	Malato de sunitinibe 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg em embalagens contendo 1 frasco com 28, 30, 200 ou 500 cápsulas duras
Detentores do registro	Em consulta ao site da Anvisa em dezembro de 2024, foram identificados os seguintes detentores de registro: Laboratórios Pfizer® Ltda Dr. Reddys® Farmacêutica do Brasil Ltda (genérico e similar) Sun® Farmacêutica do Brasil (genérico e similar) Natcofarma® do Brasil (genérico e similar)
Fabricantes	Em consulta ao site da Anvisa em dezembro de 2024, foram identificados dois fabricantes: Pfizer® Italia S.R.L (Località Marino Del Tronto – 63100, Ascoli Piceno – Itália) Dr. Reddy's® Laboratories Limited - Unit VII (Plot No. P1 To P9. Phase III. Duvvada, Vsez, Vishakhapatnam, Andhra Pradesh 530 046 – Índia) Sun® Pharmaceutical Industries Limited Natco pharma® limited. (Kothur, Ranga Reddy District, Telangana, Índia)
Indicação aprovada na Anvisa	Malato de sunitinibe é indicado para o tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.
Indicação proposta	Tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) em adultos após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de malato de sunitinibe é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2), totalizando um ciclo completo de 6 semanas. Malato de sunitinibe deve ser utilizado por via oral, com ou sem alimentos. A modificação da dose, em incrementos ou reduções de 12,5 mg, é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual; as doses não devem ser superiores a 75 mg ou inferiores a 25 mg diariamente.
Patentes	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação, novo uso ou produto deste medicamento.*

Fonte: Bulas do medicamento registradas na Anvisa (20). *Para mais informações, consultar o apêndice 12.

Contraindicações (20): De acordo com a bula do medicamento, malato de sunitinibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao malato de sunitinibe ou a qualquer componente da fórmula.

Advertências e precauções (20): A alteração da cor da pele, possivelmente devido à presença da substância ativa colorida (amarelo), foi uma reação adversa muito comum relatada em estudos clínicos. Os pacientes devem ser informados que pode ocorrer despigmentação dos cabelos ou coloração da pele com o uso de sunitinibe. Outros efeitos dermatológicos possíveis de ocorrer incluem secura, espessamento ou rachadura da pele, bolhas ou exantema ocasional na palma das mãos e na planta dos pés.

Esses eventos não são cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não necessitam de descontinuação do tratamento.

Reações cutâneas graves foram relatadas, incluindo casos de eritema multiforme (EM) e casos que sugerem síndrome de *Stevens-Johnson* (SJS), alguns dos quais fatais. Se os sinais ou sintomas de SJS ou EM (por exemplo, erupções cutâneas progressivas, frequentemente com bolhas ou lesões da mucosa) estiverem presentes, o tratamento com sunitinibe deve ser descontinuado. Se o diagnóstico de SJS for confirmado, o tratamento não deve ser reiniciado. Em alguns casos de suspeita de EM, os pacientes toleraram a reintrodução do tratamento com sunitinibe em uma dose mais baixa depois da resolução da reação; alguns desses pacientes também receberam tratamento concomitante com corticosteroides ou anti-histamínicos.

Eventos hemorrágicos relatados através da experiência pós-comercialização, alguns dos quais foram fatais, incluíram hemorragias gastrointestinais (GI), respiratórias, tumorais, do trato urinário e cerebrais. Em estudos clínicos, hemorragia tumoral ocorreu em aproximadamente 2% dos indivíduos com GIST. Esses eventos podem ocorrer repentinamente, e no caso de tumores de pulmão, podem apresentar-se como hemoptise grave e de risco de morte ou hemorragia pulmonar.

Complicações gastrointestinais graves, algumas vezes fatais, incluindo perfuração GI, ocorreram em indivíduos com malignidades intra-abdominais tratados com sunitinibe.

Náusea, diarreia, estomatite, dispepsia e vômito foram os eventos gastrointestinais mais comumente relatados relacionados ao tratamento. As medidas de suporte para eventos adversos gastrointestinais podem incluir medicação antiemética ou antidiarreica.

Hepatotoxicidade foi observada em pacientes tratados com sunitinibe. Casos de insuficiência hepática, alguns com desfecho fatal, foram observados em < 1% dos pacientes com tumores sólidos tratados com sunitinibe.

Foi relatada diminuição na contagem absoluta de neutrófilos e diminuição na contagem de plaquetas nos estudos clínicos. Tais eventos anteriores não foram cumulativos, foram tipicamente reversíveis e geralmente não resultaram na descontinuação do tratamento. Além disso, alguns casos de hemorragia fatal associados com trombocitopenia foram relatados na experiência pós-comercialização.

Eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, isquemia miocárdica e infarto do miocárdio, alguns dos quais fatais, foram relatados na experiência pós-comercialização.

A hipertensão foi uma reação adversa muito comum relatada em estudos clínicos com indivíduos com tumores sólidos, incluindo principalmente GIST e câncer colorretal refratário a citocinas.

Hipotireoidismo adquirido foi observado em 6,2% dos indivíduos com GIST tratados com sunitinibe *versus* 1% dos tratados com placebo.

Nos estudos clínicos com sunitinibe, foram observadas convulsões nos indivíduos com evidências radiológicas de metástases cerebrais.

Casos de debilidade na cicatrização de feridas foram relatados durante a terapia com sunitinibe. A interrupção temporária da terapia com sunitinibe é recomendada por precaução em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande importância.

Raros casos de fascite necrosante, incluindo casos com acometimento do períneo, foram relatados, algumas vezes fatais. A terapia com sunitinibe deve ser descontinuada nos pacientes que desenvolvem fascite necrosante e o tratamento adequado deve ser iniciado imediatamente.

Foram relatados casos de proteinúria e síndrome nefrótica.

Reduções na glicose sanguínea, em alguns casos clinicamente sintomáticos, foram relatadas durante o tratamento com sunitinibe. Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Não foram conduzidos estudos em mulheres grávidas usando sunitinibe. Sunitinibe é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Ainda é desconhecido se sunitinibe ou seu principal metabólito ativo é excretado no leite humano.

Com base nas observações não clínicas, a fertilidade em ambos os sexos pode ser comprometida pelo tratamento com sunitinibe.

Reações adversas (20): As reações adversas graves mais importantes relacionadas ao tratamento de pacientes com tumores sólidos (estudos clínicos iniciais incluindo principalmente indivíduos com GIST e câncer colorretal metastático refratário a citocina) recebendo sunitinibe foram: embolia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensão.

As reações adversas mais comuns de qualquer grau incluíram: fadiga; distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas, estomatite, dispepsia e vômitos; manchas na pele; exantema; eritrodisestesia plantar e palmar; pele seca; alterações da cor do cabelo; inflamação das mucosas; astenia; disgeusia; anorexia e hipertensão. Fadiga, hipertensão e neutropenia foram as reações adversas de gravidade máxima Grau 3 mais comuns e o aumento da lipase foi a reação adversa de gravidade máxima Grau 4 que mais frequentemente ocorreu em indivíduos com tumores sólidos.

Epistaxe foi a reação adversa hemorrágica mais frequente, tendo sido relatada por aproximadamente metade dos indivíduos com tumores sólidos* que apresentaram eventos hemorrágicos.

Nos estudos clínicos com sunitinibe, foram observadas convulsões nos indivíduos com evidências radiológicas de metástases cerebrais. Além disso, houve relatos (< 1%), alguns fatais, de indivíduos apresentando crises e evidências radiológicas de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (21). Foram considerados os menores preços em compras públicas para cada apresentação (entre junho de 2023 e dezembro de 2024). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed) (22) em dezembro de 2024. O custo anual foi calculado, considerando a posologia em bula (dose recomendada é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas = 252 doses em um ano) e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas ¹		CMED - PMVG 18% ²	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Malato de sunitinibe 12,5 mg	50mg/dia (via oral) Esquema 4/2	R\$ 52,00	R\$ 50.474,67	R\$ 138,43 (caixa com 28 R\$ 3.876,16,33)	R\$ 134.369,39
Malato de sunitinibe 25 mg	50mg/dia (via oral) Esquema 4/2	RS 95,00	R\$ 46.106,67	R\$ 276,86 (caixa com 28 – R\$ 7.752,33)	R\$ 134.369,39
Malato de sunitinibe 50 mg	50mg/dia (via oral) Esquema 4/2	R\$ 67,39	R\$ 16.982,28	R\$ 553,73 (caixa com 28 – R\$ 15.504,62)	R\$ 134.371,81

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 06/06/2023 e 06/12/2024); ² Extraído da CMED atualizada em dezembro de 2024 (publicada em 05/12/2024). **Cálculo base para determinação do custo anual de acordo com a bula do medicamento:** dose recomendada é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas = 252 doses em um ano.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a elaboração do parecer técnico-científico (PTC) se utilizou a seguinte pergunta de pesquisa: “sunitinibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, comparado a melhores cuidados suporte ou placebo?”. A pergunta foi elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no **Quadro 3**. A metodologia utilizada para a elaboração do PTC está apresentada no Apêndice 1. O processo de seleção dos estudos e a relação de estudos excluídos na elegibilidade são apresentados nos Apêndices 2 e 3, respectivamente.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento)
Intervenção	Sunitinibe
Comparador	Melhores cuidados de suporte ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários:</u> Sobrevida global (SG) Sobrevida livre de progressão (SLP) Tempo de progressão do tumor (TPT) Taxa de resposta objetiva (TRO) <u>Secundários:</u> Evento adverso grave ^a
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 . **Legenda:** GIST: tumor estromal gastrointestinal (do inglês *gastrointestinal stromal tumors*).

Foram identificadas duas publicações referentes a um ECR de fase III (23,24) elegíveis à pergunta de pesquisa deste PTC (Apêndice 4). Em ambos os registros se avaliou o tratamento com sunitinibe com o esquema posológico de 50 mg ao dia, via oral, em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento, 2 semanas de intervalo).

Todas as revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica baixa ou criticamente baixa (AMSTAR-2, Apêndice 5) e por isso seus resultados não foram analisados. A síntese e análise do ECR foi realizada pelos autores deste PTC e é apresentada na sequência.

6.1 Caracterização do estudo e participantes incluídos

No ensaio clínico randomizado, fase III, duplo-cego e controlado por placebo se avaliou o tratamento com sunitinibe, após falha (por progressão da doença ou toxicidade inaceitável) ao tratamento com imatinibe, na população com GIST avançado ou metastático. A publicação de Demetri *et al.*, 2006 (23) é um estudo multicêntrico, realizado em 56 centros em 11 países, no qual se avaliaram como desfechos a sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), tempo até progressão do tumor (TPT) (desfecho primário) e taxa de resposta objetiva (TRO). O estudo de extensão de Demetri *et al.*, 2012 (24) refere-se às análises de SG e SLP em longo prazo (estudo de extensão). O resumo das características desses estudos pode ser consultado no Apêndice 4.

No estudo de Demetri *et al.* (2006) (23) foram incluídos pacientes não elegíveis à cirurgia, radioterapia ou combinação de diferentes abordagens com intenção curativa, e confirmada falha objetiva à terapia anterior com imatinibe. Os critérios de inclusão adicionais foram os seguintes: evidência de doença mensurável unidimensionalmente com tomografia computadorizada ou ressonância magnética; falha do tratamento com imatinibe - com base na progressão da doença (de acordo com os Critérios de Avaliação

de Resposta em Tumores Sólidos [do inglês, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* – [RECIST]) ou em efeitos tóxicos graves que impediram tratamento adicional; resolução de todos os efeitos tóxicos resultantes do tratamento com imatinibe ou outra terapia; função hepática, renal e cardíaca adequadas; e um desempenho funcional segundo a *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1. Todos os pacientes também receberam os melhores cuidados de suporte. Os pacientes foram estratificados por melhor resultado do tratamento anterior com imatinibe (progressão da doença dentro de 6 meses *versus* além de 6 meses do início do tratamento ou intolerância ao imatinibe) e pontuação inicial do *McGill Pain Questionnaire* (0 vs 1 ou mais).

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receberem sunitinibe ou placebo, respectivamente, diariamente durante 4 semanas consecutivas, seguido por um período de 2 semanas sem tratamento, compreendendo um ciclo de 6 semanas. Sunitinibe foi administrado numa dose diária inicial de 50 mg. A administração cega do medicamento do estudo foi continuada até a progressão da doença, ocorrência de toxicidade inaceitável ou retirada do paciente do estudo. Os pacientes no grupo placebo receberam a oportunidade de passar para o tratamento com sunitinibe, sem cegamento, desde que atendessem aos critérios de elegibilidade. Reduções de dose de sunitinibe foram realizadas no caso de eventos adversos de grau 3 clinicamente relevantes ou grau 4 (até 37,5 mg por dia e, se a redução fosse justificada, para 25 mg por dia).

Entre dezembro de 2003 e janeiro de 2005, 312 pacientes foram randomizados para receber sunitinibe em ocultação (n=207) ou placebo (n=105). Todas as características estavam bem equilibradas entre os grupos. O tempo de acompanhamento mediano do estudo controlado randomizado foi de aproximadamente 48 semanas. A análise final foi feita quando os critérios pré-determinados de 149 eventos de progressão da doença definidos pelos critérios do RECIST ou morte foram alcançados. Os motivos mais frequentes para a descontinuação foram progressão da doença e eventos adversos.

A fase duplo-cega foi encerrada em janeiro de 2005, quando se realizou uma análise interina planejada, cujo resultado revelou um tempo até a progressão do tumor (TPT) significativamente mais longo para aqueles randomizados para receber sunitinibe em relação ao grupo placebo.

Após a análise interina, as inscrições continuaram até maio de 2005, com 361 pacientes de 56 locais randomizados para receber sunitinibe (n = 243) ou placebo (n = 118). Os grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos de características demográficas e de tratamento anterior com imatinibe (**Quadro 4**). Sessenta e três por cento dos pacientes alocados para o grupo placebo receberam sunitinibe em rótulo aberto.

Ao final do estudo, entre os 255 pacientes que receberam sunitinibe em rótulo aberto (139 do braço sunitinibe cego para aberto; 13 do braço sunitinibe aberto; 99 do

braço placebo cego para aberto e 4 do braço placebo aberto), 246 interromperam o tratamento, principalmente devido à progressão da doença (68%) ou à ocorrência de eventos adversos (20%), sendo que os mais comuns foram dor abdominal, fadiga e trombocitopenia.

Quadro 4. Características basais dos pacientes do estudo Demetri et al. (2012).

Características		População (ITT)	
		Sunitinibe (n = 243)	Placebo (n = 118)
Idade mediana, anos (intervalo)		57 (23–84)	55 (23–81)
Sexo, n (%)	Masculino	152 (63)	71 (60)
	Feminino	91 (37)	47 (40)
Status de desempenho ECOG, n (%)	0	109 (45)	53 (45)
	1	131 (54)	63 (53)
	2	3 (1)	2 (2)
Carga tumoral mediana, *em mm (intervalo)		227 (18–722)	240 (29–749)
Locais das metástases mais comuns, n (%)	Massa/nódulo hepático	138 (57)	68 (58)
	Massa/nódulo peritoneal	100 (41)	45 (38)
	Adenopatia mesentérica	26 (11)	15 (13)
Terapia anterior com imatinibe	Dose diária máxima mediana, mg (intervalo)	800 (300–1.600)	800 (400–1.600)
	Duração cumulativa mediana do tratamento, semanas (intervalo)	107 (0,3–206)	108 (11–231)
Resultado do tratamento, n (%)	Progressão ≤6 meses	42 (17)	20 (17)
	Progressão >6 meses	188 (77)	94 (80)
	Intolerância	13 (5)	4 (3)
Melhor resposta, n (%)	Resposta completa	9 (4)	1 (1)
	Resposta parcial	62 (26)	43 (36)
	Doença estável	97 (40)	40 (34)
	Doença progressiva	68 (28)	32 (27)
	Não aplicável/ausente	7 (3)	2 (2)
Tempo mediano, em anos, desde o diagnóstico (intervalo)		3,2 (0,2–26,8)	3,3 (0,2–16,4)

Fonte: traduzido de Demetri et al. 2012 (24). **Nota:** * Soma dos maiores diâmetros das lesões-alvo. **Legenda:** ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

O tratamento foi administrado nas fases duplo-cego e aberto do estudo por uma mediana de 22 semanas (variação de 0,4 a 170) entre os 241 dos 243 pacientes que foram randomizados para o braço do sunitinibe e receberam sunitinibe cego e/ou aberto. Foram necessárias interrupções e/ou reduções de dose neste grupo em 42% e 28% dos pacientes, respectivamente. Nos dois grupos, para cerca de 80% dos pacientes houve interrupção/redução da dose devido a ocorrência de eventos adversos.

6.2 Efeitos desejáveis

Os principais achados para efeitos desejáveis foram sumarizados, a saber: SLP, SG, TPT e TRO. A análise dos desfechos foi realizada na população por intenção de tratar (ITT). Resultados mais detalhados do estudo são apresentados no Apêndice 6.

No estudo de Demetri *et al.* (2006) (23), o tratamento com sunitinibe foi mais eficaz que o placebo em relação à SLP (mediana de 24,1 semanas [IC 95% 11,1–28,3] para sunitinibe e 6,0 semanas [IC 95% 4,4–9,9] para placebo; HR 0,33; IC 95%, 0,24–0,47; $p < 0,0001$). Dos pacientes analisados, 16% (33) e 1% (um) estavam livres de progressão por pelo menos 26 semanas, nos grupos sunitinibe e placebo respectivamente.

O risco relativo de morte foi maior no grupo placebo (HR 0,49, IC 95% 0,29–0,83; $p = 0,007$), entretanto como mais da metade dos pacientes do grupo sunitinibe ainda estavam vivos na época da análise interina, não foi possível calcular a mediana de SG.

O tempo mediano até a progressão do tumor, desfecho primário, na população por intenção de tratar foi de 27,3 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,33; IC 95% 0,23–0,47; $p < 0,0001$), de acordo com a avaliação do laboratório central de radiologia.

O impacto de fatores prognósticos da linha de base sobre o efeito do tratamento foi analisado posteriormente usando um modelo de riscos proporcionais de Cox. Para todos os subgrupos, o HR foi inferior a 0,5, indicando que todos se beneficiaram da terapia com sunitinibe comparado com placebo. Os benefícios do tratamento com sunitinibe no controle da doença medido pelo tempo até a progressão do tumor foram observados independentemente da idade, peso, raça, pontuação de dor, desempenho funcional, tempo desde o diagnóstico, duração ou dose do tratamento inicial com imatinibe, ou local de estudo. O efeito do tratamento foi significativo em toda a população do estudo e nos subgrupos definidos por fatores prognósticos na linha de base.

Em relação à atividade antitumoral, 7% (14) dos pacientes do grupo sunitinibe apresentaram resposta parcial como a melhor resposta, 58% (120) apresentavam doença estável, e 19% (39) doença progressiva, em comparação com taxas de 0%, 48% (50) e 37% (39), respectivamente, no grupo placebo grupo. Embora relativamente baixo, a TRO foi significativamente maior no grupo sunitinibe do que no grupo placebo (7% [14] vs 0%; IC 95% 3,7–11,1%; $p = 0,006$).

No estudo de extensão de Demetri *et al.* (2012) (24), com acompanhamento mediano de 41,7 meses (IC 95%, 40,3–43,8), as SG medianas para os braços sunitinibe ($n = 243$) e placebo ($n = 118$) foram de 72,7 semanas (IC 95%, 61,3– 83,0) e 64,9 semanas (IC 95%, 45,7–96,0), respectivamente. Ao longo do tempo houve convergência das curvas e a diferença não foi estatisticamente significativa (HR 0,876; IC 95%, 0,679–1,129; $p =$

0,306). É importante observar que os resultados do braço placebo incluíram dados de sobrevida de pacientes que receberam sunitinibe na fase aberta do estudo (87%).

Para corrigir o impacto de confundimento esperado pelo crossover, se realizou uma análise exploratória da SG usando o método RPSFT (*rank-preserving structural failure time*), por meio do qual se calculou uma sobrevida global com mediana para o braço placebo de 39,0 semanas (IC95% 28,0–54,1). Nesta análise exploratória, o tratamento com sunitinibe reduziu pela metade o risco de morte em relação ao placebo, sem significância estatística (HR, 0,505; IC95%, 0,262–1,134; p=0,306).

Quanto à SLP mediana para os braços sunitinibe e placebo, essas foram de 22,9 semanas (IC 95% 10,9–28,0) e 6,0 semanas (IC 95% 4,4–9,7), respectivamente, apresentando diferença estatisticamente significativa (HR, 0,347; IC 95% 0,253–0,475; p<0,001).

O tempo mediano até a progressão do tumor foi de 26,6 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,339; IC 95% 0,244–0,472; p<0,001).

Em relação à atividade antitumoral, 7% dos pacientes do grupo sunitinibe apresentaram resposta parcial como a melhor resposta, 53% apresentavam doença estável, e 19% doença progressiva, em comparação com taxas de 0%, 42% e 37%, respectivamente, no grupo placebo. A TRO foi significativamente maior no grupo sunitinibe do que no grupo placebo (7% vs 0%; IC 95% 3–10%; p=0,004).

O resumo dos resultados dos desfechos de interesse está descrito no **Quadro 5**.

Quadro 5. Desfechos reportados na evidência disponível para sunitinibe.

Desfecho	Sunitinibe+ cuidados de suporte (IC 95%)	Placebo + cuidados de suporte (n)	Estimativa comparativa (IC 95%; valor-p)
Demetri et al. (2006)			
Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana ^a (ITT)	24,1 semanas (11,1–28,3) - n = 207	6,0 semanas (4,4–9,9) - n = 105	HR 0,33 (IC 95%, 0,24–0,47; p<0,0001)
Sobrevida global (SG), mediana ^a (ITT)	Não alcançada	Não alcançada	HR 0,49 (IC 95% 0,29–0,83; p = 0,007)
Taxa de resposta Objetiva (TRO) ^a (ITT)	7,0% (n = 14)	0% (n = 0)	IC 95% 3,7–11,1; p=0,006
Tempo de progressão do tumor (TPT) ^a (ITT)	27,3 semanas (16,0–32,1) - n = 207	6,4 semanas (4,4–10,0) - n = 105	HR 0,33 (IC 95% 0,23–0,47; p<0,0001)
Demetri et al. (2012)			
Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana ^a (ITT)	22,9 semanas (10,9–28,0) - n = 243	6,0 semanas (4,4–9,7) - n = 118	HR 0,347 (0,253–0,475; p<0,001)
Sobrevida global (SG), mediana ^a (ITT)	72,7 semanas (61,3–83,0) - n = 243	64,9 semanas (45,7–96,0) - n = 118	HR 0,876 (0,679–1,129; p = 0,306)
Taxa de resposta Objetiva (TRO) ^a (ITT)	7 semanas (4–11)	0%	IC 95% 3–10; p=0,004
Tempo de progressão do tumor (TPT) ^a (ITT)	26,6 (16,0–32,1) - n = 243	6,4 semanas (4,4–10,0) - n = 118	HR 0,339 (0,244–0,472; p<0,001)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** a - Período de até 234 semanas; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; ITT: intenção de tratar; n: número de participantes avaliados; NR: não reportado.

6.3 Efeitos indesejáveis

Aqui resumizamos os principais achados para efeitos indesejáveis, neste caso eventos adversos de grau ≥ 3 .

Eventos adversos

Como as publicações selecionadas na RS foram referentes ao mesmo ensaio clínico, priorizou-se a apresentação dos resultados de segurança do estudo de extensão de Demetri *et al.* (2012) (24). Os resultados estão apresentados no **Quadro 6**. Os resultados apresentados para a fase duplo-cega diferem da análise interina apenas pela inclusão de resultados para pacientes randomizados após essa análise. Os 241 pacientes que foram randomizados e receberam tratamento cego e/ou aberto com sunitinibe representam o grupo com maior exposição longitudinal ao sunitinibe (mediana de 22 semanas de uso do medicamento). Nesse grupo, os eventos adversos não hematológicos mais comuns relacionados ao tratamento foram: fadiga (47%), diarreia (43%) e náusea (37%). As frequências dos eventos não hematológicos nesses pacientes que receberam terapia prolongada com sunitinibe foram ligeiramente maiores do que aquelas relatadas no braço do sunitinibe durante a fase duplo-cega.

Quadro 6. Eventos adversos não hematológicos e anormalidades laboratoriais hematológicas.

EA ou anormalidade laboratorial	Fase duplo-cega				Fase aberta		Fases duplo-cego e aberto	
	Sunitinibe* (n=228)		Placebo* (n=114)		Todos os pacientes† (n=255)		Sunitinibe (n=241)	
	Grau 1/2	Grau 3/4	Grau 1/2	Grau 3/4	Grau 1/2	Grau 3/4	Grau 1/2	Grau 3/4
Não hematológicas relacionadas ao tratamento								
Fadiga	67 (29)	18 (8)	23 (20)	2 (2)	102 (40)	26 (10)	88 (37)	25 (10)
Diarreia	69 (30)	8 (4)	8 (7)	0 (0)	81(32)	12 (5)	91 (38)	13 (5)
Náusea	60 (26)	3 (1)	14 (12)	2 (2)	74 (29)	9 (4)	82 (34)	6 (3)
Descoloração da pele	62 (27)	0 (0)	5 (4)	0 (0)	77 (30)	0 (0)	72 (30)	0 (0)
Anorexia	46 (20)	0 (0)	5 (4)	1 (1)	58 (23)	6 (2)	66 (27)	2 (1)
Disgeusia	50 (22)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	54 (21)	1 (0,4)	60 (25)	1 (0,4)
Vômito	38 (17)	1 (0,4)	7 (6)	1 (1)	44 (17)	5 (2)	51 (21)	3 (1)
Inflamação da mucosa	32 (14)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	42 (17)	6 (2)	44 (18)	4 (2)
Hipertensão	18 (8)	9 (4)	4 (4)	1 (1)	39 (15)	21(8)	29 (12)	18 (8)
Irritação na pele	34 (15)	2 (1)	6 (5)	0 (0)	37 (15)	1 (0,4)	43 (18)	3 (1)
Estomatite	35 (15)	1 (0,4)	1 (1)	0 (0)	36 (14)	4 (2)	42 (17)	3 (1)
Dispepsia	33 (14)	1 (0,4)	1 (1)	0 (0)	45 (18)	2 (1)	44 (18)	1 (0,4)
Dor de cabeça	24 (11)	1 (0,4)	7 (6)	0 (0)	43 (17)	3 (1)	41 (17)	3 (1)
Astenia	25 (11)	6 (3)	2 (2)	2 (2)	31 (12)	12 (5)	30 (13)	13 (5)
Síndrome mão-pé	16 (7)	8 (4)	1 (1)	0 (0)	44 (17)	12 (5)	29 (12)	13 (5)
Mudanças na cor do cabelo	19 (8)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	50 (20)	0 (0)	37 (15)	0 (0)
Hipotireoidismo	6 (3)	1 (0,4)	1 (1)	0 (0)	35 (14)	5 (2)	26 (11)	6 (2)
Distúrbios cardíacos	22 (10)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	14 (5)	3 (1)	25 (10)	3 (1)
Fração de ejeção diminuída	15 (7)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	16 (7)	2 (1)
Disfunção de ventrículo esquerdo	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	1 (0,4)	5 (2)	0 (0)
Hematológicas								

Hemoglobina	124 (54)	9 (4)	60 (53)	2 (2)	ND	ND	132 (55)	11 (5)
Leucócitos	126 (55)	8 (4)	7 (6)	0 (0)	ND	ND	136 (56)	8 (3)
Neutrófilos	105 (46)	23 (10)	4 (4)	0 (0)	ND	ND	113 (47)	28 (12)
Linfócitos	85 (37)	26 (11)	34 (30)	2 (2)	ND	ND	58 (38)	28 (12)
Plaquetas	87 (38)	10 (4)	3 (3)	0 (0)	ND	ND	90 (37)	10 (4)

Fonte: Traduzido de Demetri et al. 2012(24). **Notas:** * População por protocolo; † Tratamento: sunitinibe; ‡ Os eventos da 5ª série estão descritos no texto; § Relatado em ≥15% dos pacientes com base no braço do sunitinibe durante todo o estudo ou de interesse clínico particular. **Legenda:** ND: não determinado.

A frequência de hipertensão relacionada ao tratamento (qualquer grau) com sunitinibe aumentou de 12% durante o tratamento cego para 20% em todo o estudo. Em contraste, a frequência geral dos eventos adversos cardíacos relacionados ao tratamento foi de 11% durante a fase duplo-cega e de 12% durante todo o estudo. Ao longo do estudo, um paciente apresentou insuficiência cardíaca congestiva (grau 2) que foi considerada relacionada ao tratamento com sunitinibe.

A taxa de hipotireoidismo relacionado ao tratamento (todos os graus) aumentou com o tratamento prolongado com sunitinibe de 3% durante a fase duplo-cega para 13% durante todo o estudo. O hipotireoidismo não resultou em descontinuação do tratamento.

As anormalidades laboratoriais hematológicas entre os pacientes que receberam sunitinibe durante todo o estudo incluíram níveis reduzidos de hemoglobina (60%), neutrófilos (59%) e plaquetas (41%). A maioria dessas anomalias foram de grau 1/2 e semelhantes em frequência às observadas durante o tratamento cego com sunitinibe.

De forma geral, quanto à segurança, foram relatados no ensaio clínico randomizado de Demetri *et al.* (2006) (23) eventos adversos de qualquer grau de gravidade relacionados ao tratamento em 83% e 59% dos pacientes no grupo sunitinibe e placebo, respectivamente.

Pelo menos um evento adverso grau ≥ 3 (i.e., eventos severos) ou graves

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em 20% dos pacientes tratados com sunitinibe e em 5% dos pacientes do grupo placebo no ensaio clínico randomizado de Demetri *et al.* (2006) (23).

A incidência de fadiga de grau 3 foi semelhante entre os grupos de tratamento; não houve casos de fadiga grau 4.

Outros eventos adversos não hematológicos graves relacionados com o tratamento com sunitinibe incluíram síndrome mão-pé, diarreia e hipertensão. Os eventos adversos hematológicos graves observados também foram mais frequentes com o uso de sunitinibe do que com placebo.

Nove por cento pacientes no grupo sunitinibe e 8% nos grupos placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Foram necessárias reduções de dose em 23 (11%) pacientes que receberam sunitinibe e em nenhum paciente que recebeu placebo. Interrupções na dosagem do medicamento em estudo ocorreram em 28% pacientes com sunitinibe e 20% pacientes com placebo.

No estudo de longo prazo de Demetri *et al.* (2012)(24), durante o tratamento cego, foram relatadas quatro mortes relacionadas ao tratamento no braço do sunitinibe (2%; parada cardíaca, isquemia cerebral, insuficiência ventricular esquerda e falência de múltiplos órgãos) e duas (2%; parada cardíaca, hemorragia gastrointestinal) no grupo placebo. Além disso, quatro mortes relacionadas ao tratamento foram relatadas durante o tratamento ou acompanhamento aberto com sunitinibe (encefalopatia hepática, insuficiência hepática, melena e pneumonia).

7 AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A certeza da evidência foi avaliada para os desfechos primários do presente PTC (tempo até progressão do tumor e taxa de resposta objetiva, sobrevida global e livre de progressão) utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (25).

De maneira geral, a certeza da evidência para os todos os desfechos avaliados foi classificada como alta.

Quadro 7. Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível.

Avaliação da certeza									
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Impacto	Certeza	Importância
Sobrevida livre de progressão (SLP)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	O tratamento com sunitinibe foi mais eficaz que o placebo em relação ao desfecho SLP (HR 0,33; IC 95% 0,24–0,47; p<0,0001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida global (SG)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A SG obtida com o tratamento inicial com sunitinibe foi maior que aquela obtida com placebo (HR 0,49, IC 95% 0,29–0,83; p=0,007).	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	A TRO foi significativamente maior no grupo sunitinibe do que no grupo placebo (7% [14] vs 0%; IC 95% 3,7–11,1%; p=0,006).	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Tempo até progressão do tumor (TPT) (desfecho primário do ECR)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	O tempo mediano até a progressão do tumor foi de 27,3 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,33; IC 95% 0,23–0,47; p<0,0001).	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Legenda: HR: Hazard ratio, IC: Intervalo de confiança 95%, SLP: Sobrevida livre de progressão, SG: Sobrevida global, TRO: Taxa de resposta objetiva, TPT: tempo até progressão do tumor, EAs: eventos adversos.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Pela análise do estudo incluído neste parecer se observou após mediana de tempo de 42 meses um aumento relativo da sobrevida livre de progressão e do tempo até a progressão do tumor em pacientes tratados com sunitinibe em relação aos tratados com placebo. A SLP mediana foi de 22,9 semanas no grupo que recebeu sunitinibe em relação a 6,0 semanas no grupo placebo (HR 0,34 IC 95%, 0,25–0,47; $p < 0,001$). O tempo mediano até a progressão do tumor foi de 26,6 semanas no grupo sunitinibe e 6,4 semanas no grupo que recebeu placebo (HR 0,33 (IC 95% 0,24 – 0,47; $p < 0,001$). A melhor resposta tumoral observada no braço sunitinibe foi a de estabilização da doença (em 53% dos casos). Embora relativamente baixa, a TRO foi significativamente maior no grupo sunitinibe do que no grupo placebo (7% [14] vs 0%; IC 95% 3–10%; $p = 0,004$).

Observou-se um menor risco de morte entre os tratados com sunitinibe a (SG HR 0,49, IC 95% 0,29–0,83; $p = 0,007$) na fase randomizada do estudo, que, entretanto, não se manteve em longo prazo. Entretanto, é importante observar que os resultados do braço placebo incluíram dados de sobrevida de pacientes que receberam sunitinibe na fase aberta do estudo (87%).

Foram relatadas quatro mortes relacionadas ao tratamento no braço do sunitinibe (2%; parada cardíaca, isquemia cerebral, insuficiência ventricular esquerda e falência de múltiplos órgãos) e duas (2%; parada cardíaca, hemorragia gastrointestinal) no grupo placebo. Além disso, quatro mortes relacionadas ao tratamento foram relatadas durante o tratamento ou acompanhamento aberto com sunitinibe (encefalopatia hepática, insuficiência hepática, melena e pneumonia). As anormalidades laboratoriais hematológicas entre os pacientes que receberam sunitinibe durante todo o estudo incluíram níveis reduzidos de hemoglobina (60%), neutrófilos (59%) e plaquetas (41%).

Os riscos e benefícios devem ser ponderados, e as toxicidades hematológicas (mielosupressão) e cardíacas, de alto grau, devem ser abordadas com cautela. O monitoramento rotineiro dos parâmetros hematológicos e da função da tireoide em pacientes com GIST que recebem sunitinibe parece inevitável. Os ajustes de dose podem ser cruciais durante a terapia para melhorar a tolerabilidade ao medicamento.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (26). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (27), conforme apresentado a seguir.

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Tratamento paliativo com sunitinibe em segunda linha: 50 mg por via oral, uma vez ao dia, em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento, 2 semanas de intervalo). + melhores cuidados de suporte
Comparador	Melhores cuidados de suporte
Horizonte temporal	20 anos (<i>Lifetime</i>).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensibility Assessment – PSA</i>).

Fonte: Elaboração própria.

População-alvo

Foram avaliados adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento). A idade de entrada no modelo foi de 57 anos, conforme idade mediana observada na população do ensaio clínico (23).

Intervenções e comparadores

O tratamento paliativo com sunitinibe em segunda linha foi avaliado como intervenção, sendo comparado com melhores cuidados de suporte (MCS). No entanto, ambos os grupos receberam os MCS (referente ao acompanhamento e manejo de complicações do paciente), o que está condizente com a atual prática clínica no SUS.

Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para avaliar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas. As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão (tempo de progressão do tumor), pós-progressão e óbito.

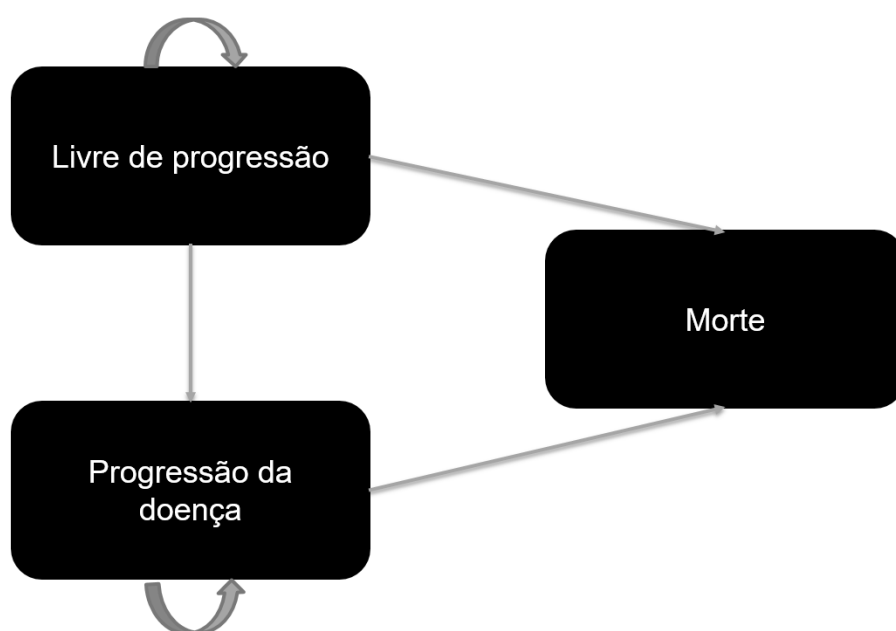


Figura 1. Modelo de sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo primário (2006) (Apêndice 8) e do estudo de extensão (2012) do grupo de Demetri por meio de digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6), como explicado a seguir. Para a comparação entre sunitinibe *versus* MCS, as curvas de sobrevida do sunitinibe e do placebo foram extraídas a partir do estudo pivotal.

Para o estado de saúde livre de progressão, consideraram-se as curvas de Kaplan-Meier do tempo para progressão do tumor extraídas da fase duplo-cega do estudo do grupo de Demetri de 2006 (pivotal) (23). Isso porque, nesse estudo, a mediana foi alcançada para ambas as alternativas ao final do período duplo-cego, e no gráfico Kaplan-

Meier havia dados de seguimento de todos os pacientes até a progressão. Dessa forma, para essas curvas não houve necessidade de extrapolação.

Para as curvas de sobrevida global consideraram-se as estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida global do estudo de extensão do grupo de Demetri. Para o grupo que recebeu apenas MCS foi considerada a curva RPSFT (*rank-preserving structural failure time method*) (24), resultante de ajuste para possíveis confundidores em função do *crossover*.

Como parte dos pacientes ainda estavam vivos ao final do seguimento e dentro do horizonte temporal programado para este estudo, houve a necessidade de extrapolação das curvas de SG. Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas foram gerados a partir das curvas de Kaplan-Meier extraídas, utilizando o software RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 9).

Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio das distribuições exponencial, weibull, lognormal, loglogística, e gama generalizada, para cada tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avaliou a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante. Para a extrapolação das curvas de SG, a distribuição exponencial foi selecionada para ambas as alternativas.

Para as análises de sensibilidade, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (o estado de saúde livre de progressão: 0,23-0,47; SG 0,26-1,13; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição lognormal) (23) (24).

Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O ciclo considerado foi de 42 dias e o horizonte temporal foi de 20 anos (correspondendo a *lifetime*). Destaca-se que após cinco anos, mais de 90% das pessoas já haviam ido a óbito. Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos na literatura internacional (28–30). O valor de utilidade do estado livre de progressão foi de 0,78 (mín 0,71; máx 0,86; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,57 (mín 0,52; máx 0,64; distribuição beta). Esses dados utilizados nestas análises econômicas foram provenientes do estudo pivotal. Por se tratar de um estudo multicêntrico em diferentes

países, não foi possível a realização de ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador (31).

Estimativa de recursos e custos

Foram considerados os custos médicos diretos relacionados com o consumo de medicamentos, eventos adversos e complicações, e de acompanhamento, nos estados sobrevida livre de progressão e pós-progressão.

No estado sobrevida livre de progressão foram considerados os custos de cada intervenção em avaliação.

Para o sunitinibe foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula. O custo foi obtido no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em dezembro de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Além disso, como melhores cuidados em saúde, aplicados em ambos os braços, foram considerados custos de tratamento clínico (03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO).

Ainda foram considerados custos de acompanhamento (estes custos foram considerados nos estados de saúde pré e pós progressão), sendo estes relacionados com consulta médica, exames de imagem e laboratoriais. O racional seguiu as recomendações atuais do PCDT de GIST que está vigente e recursos consumidos por meio de consulta no DATASUS.

Também foi considerado os custos por evento adverso grave. Para o sunitinibe, o dado de incidência de eventos graves do estudo Demetri, 2006 (23) (20% ao longo de 52 semanas) foi convertido para o ciclo de 42 dias (2,5%; min 2%, max 3%). Para o comparador, a incidência por ciclo, após conversão, foi de 0,5% (min 0,4%, max 0,6%). Nesses casos, considerou-se o uso do procedimento 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO.

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos relacionados aos melhores cuidados de saúde e de complicação da doença. Além disso, foram considerados o uso do procedimento 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO e/ou quimioterapia paliativa (proporção respectivamente de 88% e 12%) (32).

No APÊNDICE 10 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (42 dias) para os estados de saúde livre de progressão e pós-progressão.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em dezembro de 2024. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, onde foram variados os parâmetros e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentadas ao longo do texto. Destaca-se que nos custos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8x para os valores máximos.

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Uma validação externa foi realizada pela busca na literatura de estudos de custo-efetividade avaliando sunitinibe para a indicação proposta.

Pressupostos do modelo

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Os dados de tempo para progressão e SG foram obtidos a partir de um único ECR;
- No estado de sobrevida livre de progressão foram considerados apenas os custos dos medicamentos, eventos adversos graves e de acompanhamento, por entender que os demais custos seriam semelhantes para todos os braços, e por consequência não teriam um impacto representativo no resultado;
- Dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais.

9.1 Resultados

Os resultados do caso-base da comparação entre sunitinibe versus melhores cuidado de suporte estão apresentados a seguir. Observou-se que sunitinibe apresentou uma maior efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 21 mil e R\$ 13 mil por unidade de desfecho ganho, respectivamente.

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
MCS	R\$ 5.029,64	0,74	1,18
Sunitinibe + MCS	R\$ 18.106,45	1,36	2,15
Incremental	R\$ 13.076,80	0,62	0,97
RCEI		R\$ 21.100,17	R\$ 13.450,42

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram na razão de custo-efetividade incremental foram os custos do sunitinibe, os custos imputados para o estado de progressão e custo dos melhores cuidados em saúde, conforme apresentado na sequência. Destaca-se que, utilizando o valor máximo do sunitinibe (preço equivalente a média ponderada BPS), a RCEI foi de R\$ 70 mil/AVAQ ganho).

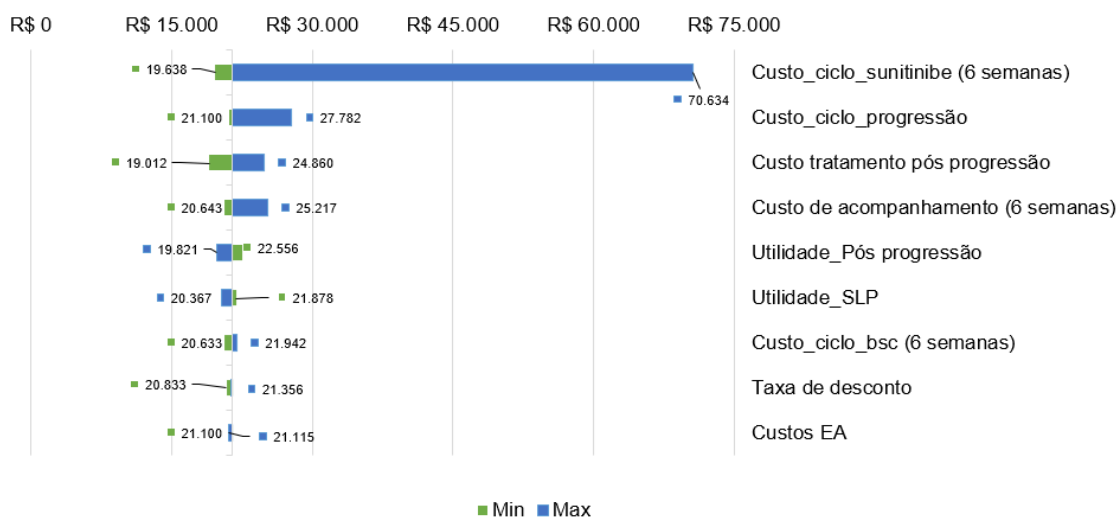


Figura 2. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais, de modo que para a maioria das iterações sunitinibe foi associado a um maior custo e efetividade incremental (APÊNDICE 11). Além disso, em 98% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência (120 mil reais por AVAQ ganho) e 88% abaixo do limiar do valor de referência (40 mil reais por AVAQ ganho) recomendado pela Conitec (38).

Ainda, a validação externa identificou quatro registros, sendo três artigos completos e uma avaliação de ATS. De modo geral, os resultados de efetividade incremental (sunitinibe vs MCS) foram próximos aos identificados na presente avaliação, sendo que uma pequena variação é esperada, conforme resumido a seguir:

- Avaliação de ATS realizada pelo NICE (33): 0,77 de AV incremental e 0,50 de AVAQ incremental.
- Paz-Ares, 2008 (34): 0,71 de AV incremental e 0,45 de AVAQ incremental.
- Chabot, 2008 (35): 0,69 de AV incremental e 0,43 de AVAQ incremental.
- Contreras-Hernández, 2008 (36): 0,32 de AV incremental (AVAQ não identificado).

Corroborando com essas informações, esses estudos completos também foram identificados em uma revisão sistemática (37) publicada sobre análises de custo-efetividade para GIST, e avaliando sunitinibe.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário incremental de uma possível incorporação do tratamento com sunitinibe, conforme a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (39).

No cenário atual foi considerado o uso dos melhores cuidados em saúde. O cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do sunitinibe em associação com os melhores cuidados em saúde.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida combinado à epidemiológica. Inicialmente, com base nos dados do DATASUS obteve-se o número de pacientes e que realizaram o procedimento 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO, entre os anos de 2019 e 2023. Na sequência, por meio de análise de tendência linear, estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes. Além disso, estimou-se que 30% (min 24%; max 36%) desses pacientes falhariam ao tratamento com imatinibe (i.e., 2ª linha de

tratamento) (40), sendo essa a população elegível. O número de pacientes elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 2. Estimativa da população elegível

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adultos com GIST avançado ou metastático	1.750	1.721	1.691	1.662	1.632
Adultos com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento)	525	516	507	499	490

Fonte: elaboração própria.

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista. As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas abaixo.

Tabela 3. Market share: cenário referência.

Cenário Atual	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	100%	100%	100%	100%	100%
Sunitinibe + MCS	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4. Market share: cenário alternativo 1 (análise principal).

Cenário alternativo	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	70%	60%	50%	40%	30%
Sunitinibe + MCS	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5. Market share: cenário alternativo 2.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	50%	35%	20%	10%	0%
Sunitinibe + MCS	50%	65%	80%	90%	100%

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de 5 anos (também considerando a possibilidade e óbito (APÊNDICE 10).

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados conforme os valores mínimos e máximos anteriormente descritos.

10.1 Resultados

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação do sunitinibe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 1,4 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 4 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 13 milhões em cinco anos.

Tabela 6. Resultado do Impacto orçamentário (análise principal)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 1.479.147	R\$ 2.162.081	R\$ 2.399.608	R\$ 2.464.721	R\$ 2.470.063	R\$ 10.975.621
Cenário alternativo 1	R\$ 2.890.616	R\$ 4.252.889	R\$ 5.221.995	R\$ 5.741.155	R\$ 6.657.055	R\$ 24.763.709
Impacto incremental	R\$ 1.411.468	R\$ 2.090.808	R\$ 2.822.387	R\$ 3.276.434	R\$ 4.186.992	R\$ 13.788.088

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 553.671	R\$ 746.189	R\$ 855.864	R\$ 915.649	R\$ 951.475	R\$ 4.022.848
Cenário alternativo 1	R\$ 2.042.913	R\$ 2.790.653	R\$ 3.429.279	R\$ 3.917.104	R\$ 4.481.717	R\$ 16.661.666
Impacto incremental	R\$ 1.489.242	R\$ 2.044.464	R\$ 2.573.415	R\$ 3.001.455	R\$ 3.530.241	R\$ 12.638.818
ic95% inf	R\$ 1.416.937,99	R\$ 1.948.606,80	R\$ 2.455.170,73	R\$ 2.861.623,32	R\$ 3.369.686,34	-
ic95% sup	R\$ 1.564.798,88	R\$ 2.144.874,89	R\$ 2.697.456,98	R\$ 3.148.333,22	R\$ 3.698.950,40	-

Fonte: Elaboração própria.

O resultado do cenário alternativo 2, isto é, considerando um *market share* mais agressivo, está apresentado a seguir.

Tabela 8. Resultado do Impacto orçamentário (análise de cenário 2)

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 1.479.147	R\$ 2.162.081	R\$ 2.399.608	R\$ 2.464.721	R\$ 2.470.063	R\$ 10.975.621
Cenário alternativo 1	R\$ 3.831.595	R\$ 5.559.643	R\$ 6.915.427	R\$ 7.721.169	R\$ 8.565.021	R\$ 32.592.855
Impacto incremental	R\$ 2.352.447	R\$ 3.397.562	R\$ 4.515.819	R\$ 5.256.448	R\$ 6.094.958	R\$ 21.617.234

Fonte: Elaboração própria

11 ACEITABILIDADE

Pela perspectiva do paciente e profissionais de saúde, a aceitabilidade poderia ser favorecida, visto que o ECR demonstra o benefício na melhoria da qualidade de vida, apesar dos riscos dos eventos adversos. No entanto, considerando a via de administração, sunitinibe pode ter boa aceitabilidade pelo paciente, cuidadores e profissionais de saúde por ser de administração por via oral.

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que o SUS não dispõe de alternativas para pacientes que progridem após falha ao uso de imatinibe, o que pode afetar positivamente a aceitabilidade da alternativa avaliada. Ademais, essa foi uma demanda priorizada para avaliação, por especialistas na área.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Por se tratar de um medicamento de uso oral, considera-se que a implementação do sunitinibe para a indicação proposta não será um fator limitante de implementação.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica mostraram que sunitinibe é uma alternativa custo-efetiva ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe. A busca foi realizada em 31 de março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C269 - localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo (1)
- (2) ClinicalTrials: Gastrointestinal stromal tumor | Other terms: GIST | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (2)
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Gastrointestinal stromal tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (7, 8).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para o tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe (**Quadro 9**).

Quadro 9. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Masitinib	Inibidor de tirosina quinase e antagonista de alguns receptores	VO	Fase 3 ^a (9)	-	-
Ripretinib (Qinlock®)	Inibidor de tirosina quinase Kit e antagonista alfa do receptor PDGF	VO	Fase 3 ^b (10) Fase 3 ^c (11)	-	-
Nivolumab e (Opdivo®)	Inibidor da proteína 1 de morte celular programada	IV	Fase 2 ^a (12)	-	-
Inlxisertib	Inibidor da proteína quinase Ulk-1 e Ulk-2	VO	Fase 1 e 2 ^c (13)	-	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency.

^a Completo

^b Ativo, não recrutando

^c Recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas:

Masitinib é uma molécula pequena, cujo mecanismo de ação está relacionado a inibição da tirosina quinase Fyn, Lyn, Kit e antagonista dos receptores FGF3; CSF-1, PDGF e inibição da protease semelhante ao SARS-CoV-2 3C. A tecnologia foi testada em ensaio clínico de fase 3 completo em 2020 (NCT01694277). O medicamento não possui registro sanitário para nenhuma indicação. Uma análise pelo NICE foi iniciada em 2014 para a indicação deste relatório, mas ela foi descontinuada devido ao não interesse do fabricante (14).

Ripretinib é uma molécula pequena, com ação inibidora da tirosina quinase Kit e antagonista do receptor alfa PDGF. A tecnologia está sendo testada em dois ensaios clínicos de fase 3 (NCT03673501 e NCT05734105) com previsão de finalização no final de 2025 e 2027, respectivamente. A tecnologia está registrada na FDA (2020) e EMA (2021) para a condição de tumor estromal gastrointestinal (GIST) mas para a condição de pacientes que já foram tratados com três ou mais medicamentos da classe dos inibidores da quinase, incluindo o imatinibe. Uma recomendação do NICE foi aprovada em 2023 e do CDA em 2022 para a condição de uso prévio de três ou mais medicamentos (16, 17). Não foi identificado registro na Anvisa para nenhuma indicação.

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano, sendo testado sozinho ou em associação ao ipilimumabe para o tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático ou que não pode ser removido por cirurgia. O medicamento possui registro para outras condições na Anvisa, EMA e FDA mas nenhum registro foi identificado para a condição deste relatório. Não foram identificadas recomendações para a condição do relatório.

Inlexisertib é uma molécula pequena, sendo testada em ensaio clínico de fase 1 e 2 (NCT05957367) com previsão de finalização em 2029. Não foram identificados registros sanitários ou recomendações de ATS.

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C269>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Gastrointestinal%20stromal%20tumor&term=GIST&studyComp=2020-01-01_&aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
8. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01694277>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03673501>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05734105>.
12. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02880020>.

13. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957367>.
14. Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-tag360>.
15. Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta881>.
16. CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/ripretinib>

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina). A pesquisa foi realizada em julho de 2024 utilizando as palavras *sunitinib AND (GIST OR "gastrointestinal stromal tumours")*. Os resultados encontrados, estão descritos no **Quadro 10**.

Quadro 10. Recomendações de agências internacionais de ATS de Sunitinibe para GIST.

Agência	Recomendação
NICE	Sunitinibe é recomendado como uma opção de tratamento para pessoas com GIST malignos irressecáveis e/ou metastáticos se: -o tratamento com imatinibe falhou devido à resistência ou intolerância, e; -o custo do medicamento sunitinibe (excluindo quaisquer custos relacionados) para o primeiro ciclo de tratamento será atendido pelo fabricante. -o uso de sunitinibe deve ser supervisionado por especialistas em câncer com experiência no tratamento de pessoas com tumores estromais gastrointestinais malignos irressecáveis e/ou metastáticos após falha do tratamento com imatinibe devido à resistência ou intolerância (41).
CDA-AMC	Sunitinibe é recomendado para pacientes com GIST irressecáveis ou recorrente/metastáticos comprovado histologicamente que atendam os critérios de elegibilidade para imatinibe para o tratamento de GIST, mas que tenham falhado ou sejam intolerantes ao tratamento com imatinibe. A resposta ao tratamento com sunitinibe deve ser avaliada pelo menos a cada seis meses e o tratamento deve ser descontinuado quando houve evidência objetivo de progressão da doença. Sunitinibe não pode ser financiado concomitantemente com imatinibe (42).
SMC	Sunitinibe é aceito para o tratamento GIST após falha do tratamento com mesilato de imatinibe devido à resistência ou intolerância. O sunitinibe, comparado ao placebo, atrasou a progressão do tumor em aproximadamente cinco meses. O tratamento com sunitinibe não deve ser continuado se houver evidência de toxicidade inaceitável ou progressão da doença. Este conselho da SMC tem em conta os benefícios de um Esquema de Acesso do Paciente (PAS) que melhora a relação custo-eficácia do sunitinibe (43).
PBAC	Recomendado para pacientes com GIST. A condição não deve ser ressecável, o tratamento deve ser a única terapia anticâncer sistêmica subsidiada pela PBS para esta condição, o paciente deve ter um desempenho funcional da OMS de 2 ou menos, o paciente deve ter falhado anteriormente ou ser intolerante ao mesilato de imatinibe (44).
ANMAT	Não identificado.

Fonte: extraído de NICE, CDA, SMC, PBAC e ANMAT (julho/2024). **Legenda:** GIST: estromais gastrointestinais malignos;

15 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 27/2025, para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, esteve aberta durante o período de 11 a 20 de março de 2025, mas não houve inscrições. Assim, a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações e grupos de pacientes.

Durante a sua apresentação, a representante informou que foi diagnosticada em 2021, quando, na época, não sentia nenhum sintoma. No entanto, após passar mal no trabalho, ela precisou ir à emergência, onde foi descoberto um tumor com quase sete centímetros localizado na região do estômago. A biópsia deste tumor confirmou que se tratava de um tumor do estroma gastrointestinal (GIST).

O tratamento inicial foi com imatinibe. Sua oncologista explicou que ela utilizaria esse medicamento antes de realizar a cirurgia para remoção do tumor. De acordo com o seu relato, o imatinibe foi eficaz, reduzindo o tumor de sete para quatro centímetros, o que permitiu que ela realizasse a cirurgia para remoção dele. Porém, no pós-cirúrgico enfrentou algumas complicações e seis meses após o procedimento houve uma recidiva: o tumor reapareceu no peritônio. Considerando a agressividade do tumor, foi necessária uma cirurgia de emergência. Além disso, ela fez alguns exames que constatou que ela estava resistente ao imatinibe. Diante da falha desse medicamento, foi indicado o uso do sunitinibe.

A dosagem inicial de sunitinibe foi de 50 mg, mas a representante informou que apresentou eventos adversos graves, como pressão alta. Como resultado, a dosagem foi reduzida para 37,5 mg e, posteriormente, para 25 mg, uma vez que ela demonstrou melhor tolerância com essa nova dose do medicamento. Ela utilizou o sunitinibe por dois anos consecutivos. Neste intervalo, enfrentou eventos adversos como pressão alta e diarreia, mas ambos foram manejáveis ao longo do tempo.

Em 2024, houve uma nova recidiva: o tumor retornou no peritônio, e, em abril daquele ano, foi necessária mais uma cirurgia. Na ocasião, a médica decidiu alterar o tratamento medicamentoso para regorafenibe, que começou a usar em novembro de 2024. A participante relatou que, com o uso deste medicamento, teve muitos eventos adversos graves, como muitas dores, e, além disso, o tumor continuou a crescer. Como resultado, o uso do regorafenibe foi suspenso em janeiro de 2025, e ela retomou o uso de sunitinibe. Desde então, embora não tenha realizado exames de imagem, informou que as taxas tumorais nos exames de sangue estão controladas e dentro da normalidade.

A participante foi questionada sobre a ocorrência de eventos adversos durante este segundo período de uso do sunitinibe. Ela informou que teve pressão alta, mas que atualmente também faz uso de medicamento para hipertensão, o que tem ajudado a manter sua pressão controlada. Por fim, foi perguntada sobre a dosagem, e relatou que

continua fazendo uso de sunitinibe de 25 mg, porém de forma ininterrupta, sem a pausa de uma semana indicada no uso do medicamento.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

16 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, o tratamento paliativo com sunitinibe foi associado a aumentos significativos na SLP e TPT. Houve um aumento mediano absoluto de 20,9 meses no tempo até a progressão do tumor no grupo que recebeu sunitinibe, com uma diminuição de risco relativo de progressão de 67%. No grupo do sunitinibe, 16% dos pacientes ficaram livres de progressão por pelo menos 26 semanas, em comparação com 1% no grupo do placebo (26 semanas, aproximadamente 6 meses).

Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em 20% e 5% dos pacientes no grupo do sunitinibe e placebo, respectivamente. Nove por cento dos pacientes no grupo sunitinibe e 8% nos grupos placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. O perfil de segurança do sunitinibe parece gerenciável. No entanto, deve haver cautela quanto aos eventos adversos hematológicos, pressóricos e de funcionamento da tireoide. Ademais, foram relatadas quatro mortes relacionadas ao tratamento no braço do sunitinibe e duas no grupo placebo.

Os ajustes de dose podem ser cruciais durante a terapia para melhorar a tolerabilidade do medicamento. Os riscos e benefícios devem ser ponderados, e as toxicidades hematológicas e cardíacas, de alto grau, devem ser abordadas com cautela.

Considerando o contexto do SUS, no qual atualmente não há uma opção terapêutica para os pacientes com GIST na segunda linha de tratamento, a incorporação do sunitinibe surgiria como uma opção de tratamento para essa população.

A revisão sistemática elaborada apresenta algumas limitações: como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído. Além disso, estudo observacionais não foram incluídos.

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI abaixo do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ ganho, de modo que o sunitinibe foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 2,7 milhões de reais por ano poderia ser gerado.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente, os valores de utilidade não são provenientes de população brasileira devido à indisponibilidade de dados nessa população. Além disso, os dados de tempo para progressão e SG foram obtidos a partir de um único ECR. Por fim, devido ao *crossover* após a fase duplo-cega, a sobrevida global do braço comparador foi extrapolada a partir da curva RPSFT, já ajustada para os efeitos do *crossover*.

17 DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos considerou, sobre as evidências clínicas, que o tratamento com sunitinibe, em relação aos melhores cuidados de suporte, estaria relacionado a um aumento de sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva. Considerou que, apesar da imprecisão relacionada à medida de efeito relativo na sobrevida global na análise ajustada, houve uma diferença expressiva nas medianas de sobrevida global entre os grupos comparados, de 18 meses para 9 meses. Considerou que a imprecisão da medida ajustada de sobrevida global estaria relacionada à extensão do crossover do grupo placebo para o grupo controle com perda de poder estatístico para a detecção do evento. O Comitê considerou, somando-se a essa característica de eficácia favorável, a lacuna de assistência terapêutica medicamentosa formalizada em segunda linha para a doença no Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente, a gravidade da doença e a complexidade da jornada do paciente. Considerou-se que o medicamento é aprovado para tratamento de segunda linha de tumor estromal gastrointestinal desde 2006, já está incorporado ao SUS para tratamento de câncer renal, e que compõe um mercado não monopolista, com vários fabricantes. Observou o impacto positivo do custo de aquisição e tratamento mais acessíveis na razão de custo efetividade incremental, estimada abaixo do limiar de R\$ 40.000 reais. Considerou-se que o medicamento seria uma opção custo-efetiva para o SUS.

18 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do sunitinibe para adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe. Para esta recomendação foram considerados: os benefícios clínicos, incluindo ganho de sobrevida livre de progressão, e resultados favoráveis de razão de custo-efetividade incremental.

19 CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 40/2025 ficou vigente no período entre 04/06/2025 e 23/06/2025, período em que foram recebidas 5 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos de espaço de contribuições quanto: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

19.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 40/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *software* Microsoft Excel®.

19.2 Análise

No âmbito da CP nº 40/2025, disponibilizada no sítio eletrônico da Conitec entre 4 e 23 de junho de 2025, foram recebidas cinco contribuições, provenientes de interessados no tema (n=2), familiares, amigos ou cuidadores (n=1), profissionais de saúde (n=1) e representantes de organizações da sociedade civil (n=1). Entre os participantes, dois se autodeclararam de raça/cor branca, dois de cor parda e um de cor amarela. Três residem na região Sudeste e dois na região Sul. Quanto à faixa etária, três participantes têm entre 40 e 59 anos, um entre 25 e 39 anos e um entre 18 e 24 anos. Em relação ao gênero, três se identificaram como homens cisgênero e dois como mulheres cisgênero.

Todos os respondentes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada, em alinhamento com a recomendação preliminar da Conitec. Entre os principais argumentos utilizados, destacam-se a importância de garantir o acesso ao

medicamento para todos os pacientes que dele necessitam, a melhora da saúde e da qualidade de vida dos usuários, bem como o controle da doença em casos de progressão.

Dois respondentes informaram experiência prévia com a tecnologia em avaliação. A respeito da experiência prévia com outras tecnologias, dois participantes relataram experiência como profissionais de saúde. Foram mencionados o uso do imatinibe no tratamento de primeira linha do GIST- com necessidade de ajuste para dose dobrada - e do regorafenibe, no tratamento em terceira linha. Um efeito negativo atribuído ao uso do imatinibe diz respeito à ocorrência de progressão da doença durante o tratamento, na ausência de alternativas terapêuticas. Dessa forma, sua utilização estaria associada a um prognóstico desfavorável.

19.3 Análise das contribuições técnico-científicas

A seguir estão apresentadas as contribuições (n=2; ambas para evidências clínicas e econômicas; ambas favoráveis a incorporação) relacionadas aos aspectos técnicos científicos (evidências clínicas e estudos econômicos).

Um profissional de saúde realizou contribuição na qual mencionou que o estudo publicado fase 3 (já incluído no PTC) demonstrou “um ganho de sobrevida livre de progressão com o uso do Sunitinibe, com toxicidade manejável”.

A Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) submeteu uma contribuição na qual reportou ser favorável à incorporação do medicamento para a indicação proposta com categoria de priorização “intermediária a alta”. A SBOC aplicou os critérios do documento técnico “Implementação de Índice de Priorização de Medicamentos para Incorporação no SUS e na Saúde Suplementar” (critérios avaliados: 1. benefício clínico, 2. necessidade clínica não atendida, 3. carga de doença, 4. observância à lista de medicamentos essenciais da OMS, 5. parâmetros de custo-efetividade e 6. impacto orçamentário). Entre os motivos para a posição estão:

- Escala de Benefício Clínico da ESMO (ESMO-MCBS) confere ao sunitinibe um escore 4, em uma escala de 1 a 5, em que 5 é considerado o benefício máximo.
- Após falha a imatinibe, a Sociedade considera que há alto nível de evidência e recomendação forte para o emprego de sunitinibe como tratamento preferencial.
- A SBOC considera que o sunitinibe preenche o critério “necessidade clínica não atendida” no cenário em análise. Não há tratamento disponível no SUS para pacientes em falha após o uso de imatinibe.
- população restrita, dada a baixa prevalência da doença, limita o impacto orçamentário da incorporação e oferece opção terapêutica a um público órfão, e atende aos critérios de custo-efetividade.

Diante disso, as contribuições clínicas e econômicas não trouxeram novas evidências que levassem a novas análises para a revisão sistemática. As contribuições reforçaram as análises apresentadas previamente.

20 DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL

O Comitê de Medicamentos entendeu que se manteve, após a consulta pública, um cenário favorável à incorporação do tratamento de segunda linha com sunitinibe. Em relação aos aspectos clínicos, percebeu como elemento central a necessidade de se preencher a lacuna de tratamento de segunda linha, dadas inclusive as restrições relacionadas ao aumento de doses após a falha do tratamento de primeira linha com imatinibe em doses regulares. Manteve-se a perspectiva de aumento da sobrevida livre de progressão dos pacientes e aumento da eficiência do sistema de saúde pela adoção de tratamento associado a uma razão de custo-efetividade incremental abaixo do limiar de R\$ 40.000 por ano de vida ajustado pela qualidade. Considerou-se também como favorável a projeção de impacto orçamentário incremental associada à utilização do tratamento no Sistema Único de Saúde.

21 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 3 (três) dias do mês de setembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.035/2025.

22 REFERÊNCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Vol. 42, Gastroenterology Clinics of North America. 2013. p. 399–415.
2. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors - UpToDate [Internet]. [citado 26 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors>
3. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 1º de novembro de 2022 [citado 26 de julho de 2023];20(11):1204–14. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/11/article-p1204.xml>
4. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆. Annals of Oncology [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 26 de julho de 2023];33(1):20–33. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S092375342104480X/fulltext>
5. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. Vol. 11, Nature Reviews Cancer. 2011. p. 865–78.
6. Agaimy A, Wu“nschwu“nsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Ru“mmele PR, Gaumann A, et al. Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) Are Common in Adults and Frequently Show c-KIT Mutations. 2006.
7. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. Vol. 13, Journal of Cancer Research and Therapeutics. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 889–900.
8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Vol. 40, Cancer Epidemiology. Elsevier Ltd; 2016. p. 39–46.
9. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
10. Familial Gastrointestinal Stromal Tumors and Germ-Line Mutations [Internet]. Disponível em: www.nejm.org
11. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. Em: Journal of Internal Medicine. 2009. p. 43–52.

12. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, et al. SDHB immunohistochemistry: A useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Modern Pathology*. janeiro de 2011;24(1):147–51.
13. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: A single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013.
14. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1º de dezembro de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];32(6):557–65. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2710.2007.00852.x>
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. 2014;
16. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 24 de outubro de 2023];33(1):20–33. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S092375342104480X/fulltext>
17. Raut CP, Wang Q, Manola J, Morgan JA, George S, Wagner AJ, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 7 de fevereiro de 2010 [citado 26 de outubro de 2023];17(2):407–15. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-009-0784-y>
18. Sun JS, Ryu MH, Lee JL, Heung MC, Kim TW, Hee CK, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* [Internet]. 1º de julho de 2008 [citado 26 de outubro de 2023];98(1):27–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.21065>
19. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de maio de 2006;24(15):2325–31.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Sutent (malato de sunitinibe) [Internet]. [citado 28 de abril de 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100466>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
22. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

23. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. outubro de 2006;368(9544):1329–38.
24. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor following Imatinib Failure. *Clinical Cancer Research*. 1º de junho de 2012;18(11):3170–9.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Vol. 33, Brasília: Ministério da Saúde. 2014. 924–926 p.
26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
27. Husereau D, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *BMJ*. 2022;376:e067975.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. 2009.
29. Li, J., Ren, H. Y., Zhang, J., Dong, P., Wang, Y., Stevens, A. L., ... Huang, M. (2017). Cost-effectiveness of sunitinib as second-line treatment for gastrointestinal stromal tumor in the People's Republic of China. *Comparative Effectiveness Research*, 7, 1–9. .
30. Paz-Ares L, García del Muro X, Grande E, González P, Brosa M, Díaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol*. 2008 .
31. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas versão 18 de dezembro de 2023.
32. Toulmonde M, Dinart D, Brahmi M, et al. Evolution of Patterns of Care and Outcomes in the Real-Life Setting for Patients with Metastatic GIST Treated in Three French Expert Centers over Three Decades. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 28;15(17):4306.
33. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Technology appraisal guidance Published: 23 September 2009.
34. Paz-Ares L, Garcia del Muro X, Grande E, Gonzalez P, Brosa M, Diaz S. Cost-effectiveness analysis of sunitinib in patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stroma tumours (GIST) after progression or intolerance with imatinib. *Clin Transl Oncol*. (2008) 10:831–9.

35. Chabot I, LeLorier J, Blackstein ME. The challenge of conducting pharmacoeconomic evaluations in oncology using crossover trials: the example of sunitinib for gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. (2008) 44:972–7.
36. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasís-Keever MA, Granados-García V, Dávila-Loaiza G, Petersen JA, Garduño-Espinosa J. A pharmacoeconomic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2008 Jun 3;98(11):1762-8.
37. Feng M, Yang Y, Liao W, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumor: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2022 Jan 10;9:768765. .
38. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
40. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002.
41. Overview | Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours | Guidance | NICE [Internet]. [citado 28 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta179>
42. CADTH (Canada’s Drug and Health Technology Agency) Sunitinib. 2007. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sunitinib>.
43. Scottish Medicines Consortium. Sunitinib (Sutent). 2009. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sunitinib-sutent-resubmission-27506/>.
44. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Sunitinib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10010W-11250D-2837H-9419R-9422X-9490L>.
45. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
46. Home | Beta ClinicalTrials.gov.
47. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. setembro de 2017;j4008.

48. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. agosto de 2019;4898.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e T. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada decisão.

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	61
Figura A 2. Fluxograma do ECR de Demetri et al. (2006).	70
Figura A 3. Sobrevida global.	71
Figura A 4. Tempo mediano para progressão tumoral.	72
Figura A 5. Sobrevida global.	73
Figura A 6. Risco de viés do ensaio clínico randomizado - RoB 2.0.	75
Figura A 7. Tempo para progressão: sunitinibe versus placebo.	76
Figura A 8. SG: sunitinibe versus placebo	76
Figura A 9. Curvas de extrapolação (sunitinibe; SG)	77
Figura A 10. Curvas de extrapolação (placebo; SG)	78
Figura A 11. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica	82

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégia de busca.	57
Quadro A 2. Lista de estudos excluídos na elegibilidade.	62
Quadro A 3. Características dos estudos incluídos.	67
Quadro A 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.	68
Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação	79
Quadro A 6. Custos de acompanhamento.	80

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (sunitinibe; SG)	77
Tabela A 2. Parâmetros AIC/BIC após extrapolação das curvas (sunitinibe; SG).	77
Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (placebo; SG)	78
Tabela A 4. Parâmetros AIC/BIC após extrapolação das curvas (placebo; SG)	78
Tabela A 5. Valor unitário dos medicamentos avaliados (fonte: BPS).	79
Tabela A 6. Custo dos medicamentos em avaliação por ciclo.	79
Tabela A 7. Custos do estado pós-progressão por ciclo.	79
Tabela A 8. Custo anual por braço de tratamento (AIO)	81
Tabela A 9. Patentes vigentes para a tecnologia malato de sunitinibe depositadas no INPI.	83

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe.

Em reunião de priorização realizada entre grupo gestor e grupo elaborador foi definida que a população corresponderia a todos os pacientes que poderiam ser atendidos ao considerar as linhas de tratamento do GIST avançado ou metastático. Sendo assim, além do presente dossiê que avalia o tratamento do sunitinibe para a segunda linha de tratamento de pacientes com GIST, após falha ao imatinibe, um segundo relatório avaliando adultos com GIST para o tratamento de terceira linha, após falha ao imatinibe e sunitinibe, foi conduzido em paralelo.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o tratamento paliativo com sunitinibe 50 mg por via oral, uma vez ao dia, em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento, 2 semanas de intervalo).

Comparadores

Os comparadores foram considerados melhores cuidados de suporte e placebo. No entanto, foram consideradas situações nas quais os melhores cuidados de suporte poderiam estar associados a intervenção e ao controle (placebo).

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, taxas de resposta objetiva, tempo até progressão do tumor, e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

Sobrevida global, SG: definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

Sobrevida livre de progressão, SLP (RECIST 1.1): considerado como uma medida definida pelo tempo até a progressão da doença conforme achados radiológicos ou morte.

Taxa de resposta Objetiva, TRO: considerado como a soma das repostas parciais mais as respostas completas, sendo a proporção de pacientes com redução do tumor.

Tempo até a progressão do tumor, TPT: considerado como uma medida definida pelo tempo até a progressão da doença conforme achados radiológicos.

Desfechos secundários:

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

A gravidade dos eventos adversos foi avaliada pelos investigadores do ECR usando o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 3.0. Segundo a ferramenta, os eventos adversos de grau 3 seriam aqueles graves ou clinicamente significativos, mas não imediatamente com risco de vida, hospitalização ou prolongamento de internação indicada, limitando o autocuidado das atividades do dia a dia. O grau 4 corresponde a consequências com risco de vida e intervenção urgente indicada. E o grau 5 seria morte relacionada a evento adverso.

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

Critérios de exclusão

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;

- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em outubro de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A 1. Estratégia de busca.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	("gastrointestinal stromal tumors"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal stromal"[Title/Abstract] OR "GIST"[Title/Abstract]) AND ("Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[Title/Abstract] OR "sunitinib maleate"[Title/Abstract] OR "Sutent"[Title/Abstract]) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR (("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR (("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]))))
EMBASE	('gastrointestinal stromal tumor'/exp OR 'gastrointestinal stromal':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal stromal tumor cell line':ti,ab,kw OR 'gist':ti,ab,kw) AND ('sunitinib'/exp OR sunitinib:ti,ab,kw OR 'sunitinib maleate':ti,ab,kw OR sutent:ti,ab,kw) AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6

	(alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) OR (('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review:it)) NOT (letter:it OR editorial:it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
CENTRAL Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees #2 (GIST):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Sunitinib] explode all trees #5 (Sunitinib Maleate):ti,ab,kw #6 (Sutent):ti,ab,kw #7 #3 OR #4 OR #5 #8 #3 AND #7

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan® (45) e, posteriormente, de modo manual. A triagem e a elegibilidade dos estudos foram realizadas utilizando software Rayyan® (45). Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

As revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECRs de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus

resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por apresentarem qualidade metodológica baixa ou criticamente baixa, este PTC foi conduzido considerando um ECR identificado.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados nas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov*(46) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com confirmação por um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: fase do ECR; país de realização; descrição da população incluída (sexo, idade); alternativas comparadas e suas respectivas posologias; carga tumoral mediana (mm); locais metastáticos mais comuns; dose diária máxima mediana da terapia anterior com imatinibe (mg); desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade e desempenho funcional segundo escala ECOG.

iii) Desfechos e resultados: para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo até progressão do tumor): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC) e/ou p-valor.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2)(47), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (48) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos.

Revisões sistemáticas com qualidade alta teriam seus resultados sintetizados e analisados no lugar dos resultados dos estudos primários.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (49).

Os desfechos foram classificados segundo a relevância para paciente e/ou gestores e foram julgados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

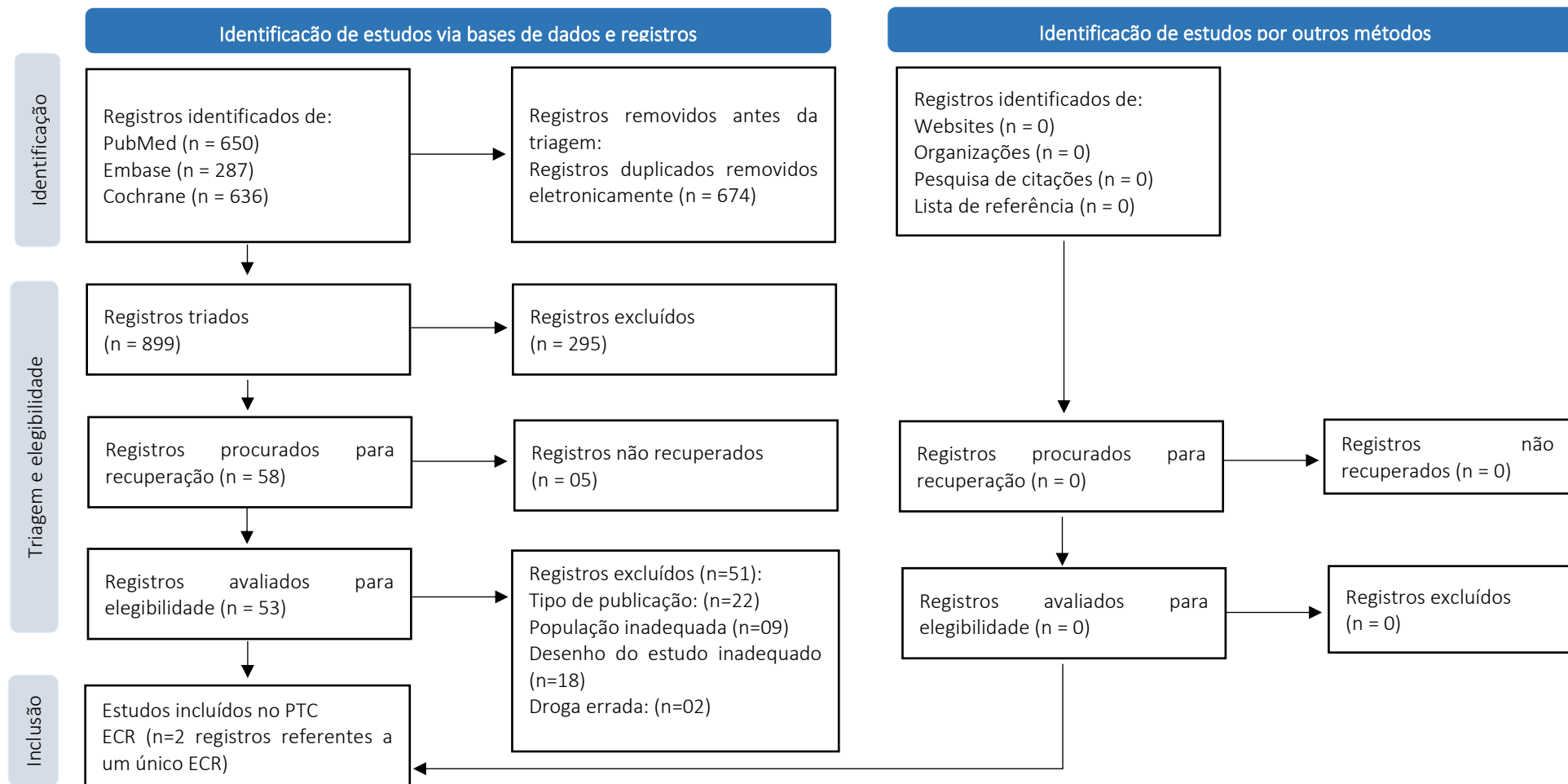


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3– Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Quadro A 2. Lista de estudos excluídos na elegibilidade.

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Evaluation of and Current Trends in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review	2022	Cureus	Arzoun, H. and Srinivasan, M. and Adam, M. and Thomas, S. S. and Kuta, A. and oval, S.	Droga (intervenção) errada
Treatment of non-resectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors: Experience with the use of tyrosine kinase inhibitors in a third level hospital in Mexico	2016	Journal of Gastrointestinal Oncology	Borunda, A. K. D. and Renteria, A. P. and Jiménez, M. P. and Martínez, M. P. and Martínez, G. M. and Rivera, S. R. and Grajales-Alvarez, R. and Aragón, Y. B. and Quintana, M. Q. and Silva, J. A.	Desenho do estudo inadequado: TKI agrupados
Survival in advanced GIST has improved over time and correlates with increased Access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: results from Life Raft Group Registry	2019	Clin Sarcoma Res	Call, J. W. and Wang, Y. and Montoya, D. and Scherzer, N. J. and Heinrich, M. C.	Desenho do estudo inadequado: observacional
Sunitinib for Taiwanese patients with gastrointestinal stromal tumor after imatinib treatment failure or intolerance	2011	World J Gastroenterol	Chen, Y. Y. and Yeh, C. N. and Cheng, C. T. and Chen, T. W. and Rau, K. M. and Jan, Y. Y. and Chen, M. F.	Desenho do estudo inadequado
Sunitinib (SU)-related hypertension in a randomized placebo (P)-controlled trial of GIST patients (pts)	2010	Journal of Clinical Oncology	Ewer, M. and Suter, T. M. and Lenihan, D. J. and Niculescu, L. and Breazna, A. and Motzer, R. J. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Cost-Effectiveness Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumor: A Systematic Review	2021	Front Public Health	Feng, M. and Yang, Y. and Liao, W. and Li, Q.	Desenho do estudo inadequado: estudos de interesse não incluídos
Hypertension monitoring as a tool to predict congestive heart failure (CHF) during sunitinib (SU) therapy in GIST and renal cell carcinoma (RCC)	2011	Journal of Clinical Oncology	Galizia, D. and Ortega, C. and Palesandro, E. and Prati, V. and Gallo, S. and D'Ambrosio, L. and Bonzano, A. and Rota Scalabrini, D. and Aliberti, S. and Grignani, G. and Aglietta, M.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor	2011	Cancer Chem other Pharmacol	Gounder, M. M. and Maki, R. G.	Tipo de publicação inadequada
PKPD Modeling of VEGF, sVEGFR-2, sVEGFR-3, and sKIT as Predictors of Tumor Dynamics and Overall Survival Following Sunitinib Treatment in GIST	2013	CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	Hansson, E. K. and Amantea, M. A. and Westwood, P. and Milligan, P. A. and Houk, B. E. and French, J. and Karlsson, M. O. and Friberg, L. E.	Desenho do estudo inadequado
Overall survival in advanced GIST over time and correlation with Access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: Results from the Life Raft Group Registry	2018	Journal of Clinical Oncology	Heinrich, M. C. and Call, J.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or Best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose	2012	J Gastrointest Cancer	Hislop, J. and Mowatt, G. and Sharma, P. and Fraser, C. and Elders, A. and Jenkinson, D. and Vale, L. and Petty, R.	Droga (intervenção) errada
Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 41 randomized controlled trials	2014	Onco Targets and Therapy	Hong, S. and Fang, W. and Liang, W. and Yan, Y. and Zhou, T. and Qin, T. and Wu, X. and Ma, Y. and Zhao, Y. and Yang, Y. and Hu, Z. and Xue, C. and Hou, X. and Huang, Y. and Zhao, H. and Zhang, L. and Chen, Y.	População inadequada: agrupada
Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumours (GISTs)	2008	Eur J Surg Oncol	Hopkins, T. G. and Marples, M. and Stark, D.	Tipo de publicação: revisão de literatura
A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients	2009	Clin Cancer Res	Houk, B. E. and Bello, C. L. and Kang, D. and Amantea, M.	População inadequada
Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis	2010	Cancer Chemother Pharmacol	Houk, B. E. and Bello, C. L. and Pol and B. and Rosen, L. S. and Demetri, G. D. and Motzer, R. J.	Desenho do estudo inadequado
Sunitinib for imatinib-resistant GIST	2006	Lancet	Joensuu, H.	Tipo de publicação inadequada
Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Sunitinib by Dosing Schedule in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma or Gastrointestinal Stromal Tumor	2016	Clin Pharmacokinet	Khosravan, R. and Motzer, R. J. and Fumagalli, E. and Rini, B. I.	População inadequada: agrupada e sem desfecho de interesse
We couldn't resist comparing central with local RECIST1.1 and with Choi assessment: Exploratory analysis of tumor imaging in EORTC STBSG Phase 2 trial 1317 "CaboGIST"	2020	Journal of Clinical Oncology	Kyriazoglou, A. and Jaspers, P. and Cavaye, V. and Mir, O. and Kasper, B. and Papai, Z. and Blay, J. Y. and Italiano, A. and Zaffaroni, F. and Litere, S. and Nizkorantevye, A. and Schoffski, P.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Increased risk of severe infections in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis	2015	Onco Targets and Therapy	Ma, Q. and Gu, L. Y. and Ren, Y. Y. and Zeng, L. L. and Gong, T. and Zhong, D. S.	População inadequada: agrupada
Clinical efficacy and safety of sunitinib after imatinib failure in Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor	2011	Jpn J Clin Oncol	Matsumoto, K. and Sawaki, A. and Mizuno, N. and Hara, K. and Hijioka, S. and Niwa, Y. and Tajika, M. and Kawai, H. and Kondo, S. and Yamao, K.	Desenho do estudo inadequado: braço único
New tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Imatinib resistant GIST: Na updated meta-analysis	2017	Journal of Clinical Oncology	Pendola, F. and Guirguis, J. and Ripat, C. and Yakoub, D. and Hoffman, J. E. and Dabage, N.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor	2009	J Clin Oncol	Prior, J. O. and Montemurro, M. and Orcurto, M. V. and Michielin, O. and Luthi, F. and Benhattar, J. and Guillou, L. and Elsig, V. and Stupp, R. and Delaloye, A. B. and Leyvraz, S.	Desenho do estudo inadequado: braço único

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Evaluation of hand-foot syndrome (HFS) as a potential biomarker of sunitinib (SU) efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and gastrointestinal stromal tumour (GIST)	2011	European Journal of Cancer	Puzanov, I. and Michaelson, D. and Cohen, D. and Li, S. and Burnett, P. and Desai, J.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Na exploratory association of polymorphisms in angiogenesis-related genes with susceptibility, clinical response and toxicity in gastrointestinal stromal tumors receiving sunitinib after imatinib failure	2017	Angiogenesis	Ravegnini, G. and Nannini, M. and Zenesini, C. and Simeon, V. and Sammarini, G. and Urbini, M. and Gatto, L. and Saponara, M. and Biasco, G. and Pantaleo, M. A. and Venturoli, N. and Hrelia, P. and Angelini, S.	Desenho do estudo inadequado
Correlation of KIT and PDGFRA mutational status with clinical benefit in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib in a world wide treatment-use trial	2016	BMC Cancer	Reichardt, P. and Demetri, G. D. and Gelderblom, H. and Rutkowski, P. and Im, S. A. and Gupta, S. and Kang, Y. K. and Schöffski, P. and Schuetz, J. and Soulières, D. and Blay, J. Y. and Goldstein, D. and Fly, K. and Huang, X. and Corsaro, M. and Lechuga, M. J. and Martini, J. F. and Heinrich, M. C.	Desenho do estudo inadequado
Continued sunitinib treatment after progressive disease (PD) in a world wide treatment-use Trial of patients (PTS) with gastrointestinal stromal tumor (GIST)	2012	Annals of Oncology	Reichardt, P. and Kang, Y. and Rutkowski, P. and Schuetz, J. and Rosen, L. S. and Seddon, B. and Yalcin, S. and Chen, L. and Fly, K. and Demetri, G.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Optimizing management of sunitinib treatment in a worldwide treatment-Use Trial of patients (PTS) with advanced Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST)	2011	European Journal of Cancer	Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Rutkowski, P. and Schuetz, J. and Rosen, L. S. and Seddon, B. and Yalcin, S. and Chen, L. and Fly, K. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure—one institution study	2012	BMC Cancer	Rutkowski, P. and Bylina, E. and Klimczak, A. and Switaj, T. and Falkowski, S. and Kroc, J. and Lugowska, I. and Brzeskwiniewicz, M. and Melerowicz, W. and Osuch, C. and Mierzejewska, E. and Wasielewski, K. and Woźniak, A. and Grzesiakowska, U. and Nowecki, Z. I. and Siedlecki, J. A. and Limon, J.	Desenho do estudo inadequado
Sunitinib as the second-line therapy for advanced GISTs after failure of imatinib in Korean patients	2010	Journal of Clinical Oncology	Ryu, M. and Yoon, D. and Ryoo, B. and Beck, M. and Choi, D. and Cho, Y. and Lee, J. and Chang, H. and Kim, T. and Kang, Y.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials	2014	Int J Cancer	Santoni, M. and Conti, A. and De Giorgi, U. and Iacovelli, R. and Pantano, F. and Burattini, L. and Muzzonigro, G. and Berardi, R. and Santini, D. and Cascinu, S.	População inadequada
Tumor response and clinical outcome in metastatic gastrointestinal stromal tumors under sunitinib therapy: comparison of RECIST, Choi and volumetric criteria	2013	Eur J Radiol	Schramm, N. and Englhart, E. and Schlemmer, M. and Hittinger, M. and Aebels, C. and Becker, C. R. and Reiser, M. F. and Berger, F.	Desenho do estudo inadequado
A systematic review of post first-line treatments for advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): Direct pairwise meta-analyses and indirect comparisons	2015	Journal of Clinical Oncology	Shah, K. and Chan, K. K. and Ko, Y. J.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases: An 18-year experience from the GIST cooperation group in North China	2017	Medicine (Baltimore)	Shi, Y. N. and Li, Y. and Wang, L. P. and Wang, Z. H. and Liang, X. B. and Liang, H. and Zhang, L. and Li, B. and Fan, L. Q. and Zhao, Q. and Ma, Z. X. and Zhao, X. F. and Zhang, Z. D. and Liu, Y. and Tan, B. B. and Wang, D. and Wang, L. L. and Hao, Y. J. and Jia, N.	Desenho do estudo inadequado
EFFICACY OF THIRD LINE TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR TREATMENT OF ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2018	Value in Health	Shohet, S.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Systematic review of the side effects associated with tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of gastrointestinal stromal tumours on behalf of the EORTC Quality of Life Group	2014	Crit Rev Oncol Hematol	Sodergren, S. C. and White, A. and Efficace, F. and Sprangers, M. and Fitzsimmons, D. and Bottomley, A. and Johnson, C. D.	População inadequada: agrupada
Genomic Subtypes of GISTs for Stratifying Patient Response to Sunitinib following Imatinib Resistance: A Pooled Analysis and Systematic Review	2018	Dis Markers	Tan, S. and Chen, P. and Ji, J. and Guo, S. and Yu, D. and Asakawa, T. and Zhou, Y. and Abe, M. and Zong, L.	Desenho do estudo inadequado
Cardiovascular toxicity risks of sunitinib in cancer patients: A meta-analysis	2023	Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents	Wang, W. and Feng, Z. and Bai, J.	População inadequada: agrupada
Relationship between efficacy of sunitinib and KIT mutation of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: A systematic review	2019	Medicine (Baltimore)	Xie, F. and Xiao, W. and Jiang, Y. and Xia, X. and Wang, Y.	Desenho do estudo inadequado: estudos de interesse não incluídos
Renal adverse reactions of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of tumours: A Bayesian network meta-analysis	2022	Frontiers in Pharmacology	Xiong, Y. and Wang, Q. and Liu, Y. and Wei, J. and Chen, X.	População inadequada: agrupada
Sunitinib as a second-line therapy for advanced GISTs after failure of imatinib: relationship between efficacy and tumor genotype in Korean patients	2012	Invest New Drugs	Yoon, D. H. and Ryu, M. H. and Ryoo, B. Y. and Beck, M. and Choi, D. R. and Cho, Y. and Lee, J. L. and Chang, H. M. and Kim, T. W. and Kang, Y. K.	Desenho do estudo inadequado: coorte
Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence	2010	Curr Oncol	Younus, J. and Verma, S. and Franeck, J. and Coakley, N.	Tipo de publicação inadequada
Risk of hypertension and renal dysfunction with antiangiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis	2009	Acta Oncol	Zhu, X. and Stergiopoulos, K. and Wu, S.	População inadequada: agrupada GIST e CCR
A systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of third-line and over third-line therapy after imatinib and TKI resistance in advanced gastrointestinal stromal tumor	2022	Frontiers	Xianhao Xiao, Weiye Yuan, Chong Wang and He Song	População: falha a pelo menos 2 TKIs

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: Safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib	2015	Cancer	Reichardt, Peter Kang, Yoon-Koo Rutkowski, Piotr Schuette, Jochen Rosen, Lee S. Seddon, Beatrice Yalcin, Suayib Gelderblom, Hans Williams, Charles C. Fumagalli, Elena Biasco, Guido Hurwitz, Herbert I. Kaiser, Pamela E. Fly, Kolette Matczak, Ewa Chen, Liang Lechuga, Maria José Demetri, George D.	Desenho do estudo: braço único

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Quadro A 3. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	País	População	Alternativas ¹ / posologia	Follow up	Desfechos reportados no estudo
Demetri et al.(2006) e Demetri et al.(2012) NCT00075218	17 países (Áustria, Bélgica, Canadá, China, Finlândia, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Holanda, Polónia, Singapura, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA)	Adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe	Sunitinibe vs Placebo 50 mg/dia em ciclos de 6 semanas com 4 semanas de tratamento e 2 semanas sem tratamento.	Mediana: Demetri et al. (2006) –aproximadamente 48 semanas Demetri et al. (2012) –41,7 meses Máximo do gráfico de sobrevida: Demetri et al. (2006) – 60 semanas Demetri et al. (2012) - 243 semanas (~ 56 meses)	SLP, SG, TRO, TPT e ocorrência de EAs graves.

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Pacientes também receberam melhores cuidados suporte nos dois braços do estudo. **Legenda:** EAs: eventos adversos; NCT: número no Clinical Trials; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; TPT: tempo de progressão do tumor.

APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas

Quadro A 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínios	Wu et al. 2014	Abdel- Rahman et al. 2015	Shah et al. 2017	Zhang et al. 2020	Van de Wal et al. 2022	Jiang et al. 2022	Hu et al. 2023
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim

12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não	Meta-análise não conduzida	Não	Sim	Meta-análise não conduzida	Não	Sim
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim	Meta-análise não conduzida	Não	Não	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade metodológica geral (Criticamente baixa, Baixa, Moderada ou Alta)	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Fonte: Adaptado de Shea et al. 2017

APÊNDICE 6- Resultados detalhados dos estudos

Demetri et al. (2006)

Entre dezembro de 2003 e janeiro de 2005, 312 pacientes foram inscritos e randomizados para receber sunitinibe (n=207) ou placebo (n=105). Um paciente randomizado para o grupo regorafenibe não recebeu tratamento. As características basais e os tratamentos anteriores foram semelhantes entre os dois grupos. Dos pacientes originalmente inscritos, 134 (65%) do grupo sunitinibe e 34 (32%) do grupo placebo continuaram a receber tratamento duplo-cego no momento da análise interina; 19 (9%) e 59 (56%), respectivamente, passaram para o tratamento de rótulo aberto, após progressão radiográfica. Setenta e dois (35%) pacientes em uso de sunitinibe e 71 pacientes (68%) que receberam placebo interromperam o tratamento duplo-cego e os motivos mais frequentes foram a progressão da doença e ocorrência de eventos adversos.

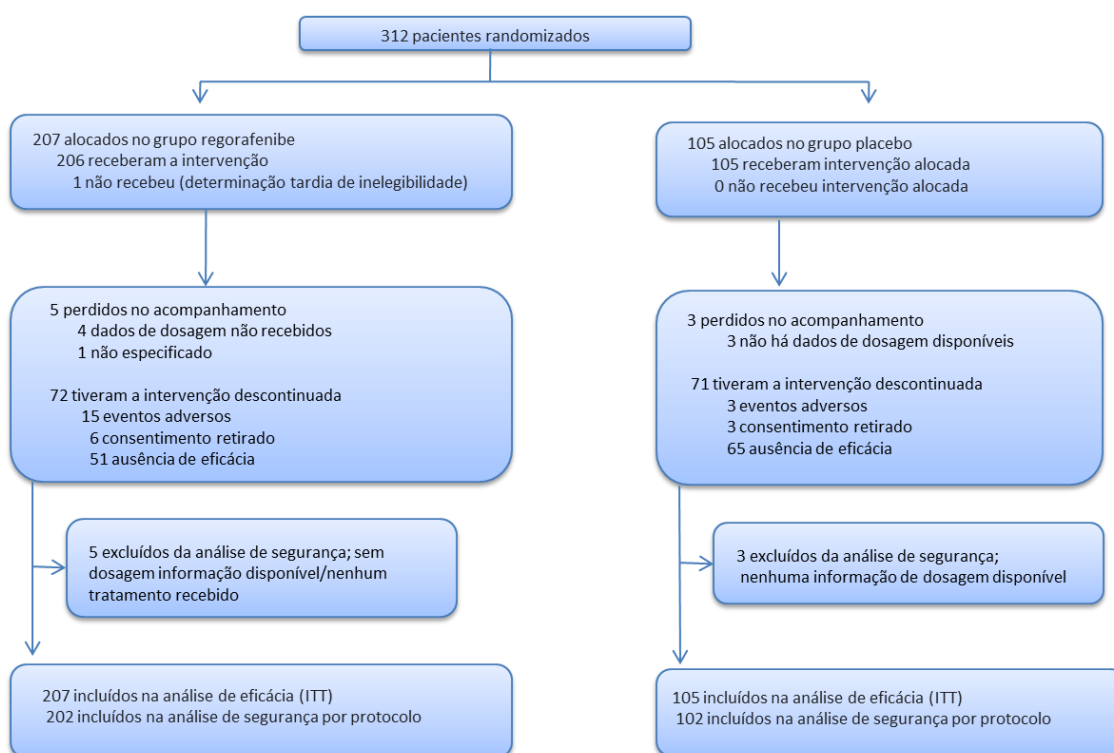


Figura A 2. Fluxograma do ECR de Demetri et al. (2006).

Fonte: Demetri et al. (2006).

Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG)

O tratamento com sunitinibe foi mais eficaz que placebo em relação ao desfecho SLP (mediana de 24,1 semanas [IC 95% 11,1–28,3] para sunitinibe, 6,0 semanas [IC 95%

4,4–9,9] placebo, respectivamente HR 0,33; IC 95%, 0,24–0,47; $p < 0,0001$). No artigo não se apresentou o gráfico com as curvas da SLP.

Após tempo de seguimento mediano de 48 semanas, o risco relativo de morte no grupo tratado com sunitinibe foi menor (HR 0,49, IC 95% 0,29–0,83; $p = 0,007$), embora mais da metade dos pacientes do grupo sunitinibe ainda estivessem vivos na época da análise interina. Dessa forma não foi possível calcular um valor mediano para a SG

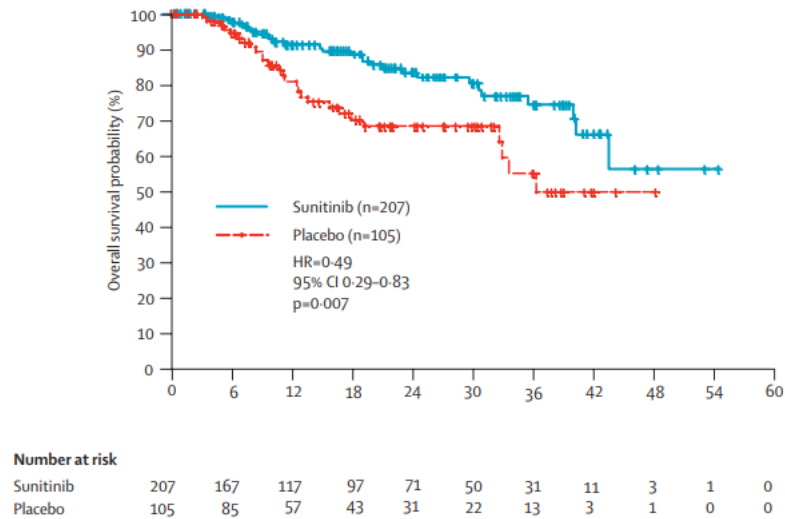


Figura A 3. Sobrevida global.

Fonte: Demetri et al. (2006).

Tempo até progressão do tumor (TPT)

O tempo mediano para progressão do tumor foi de 27,3 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,33; IC 95% 0,23–0,47; $p < 0,0001$).

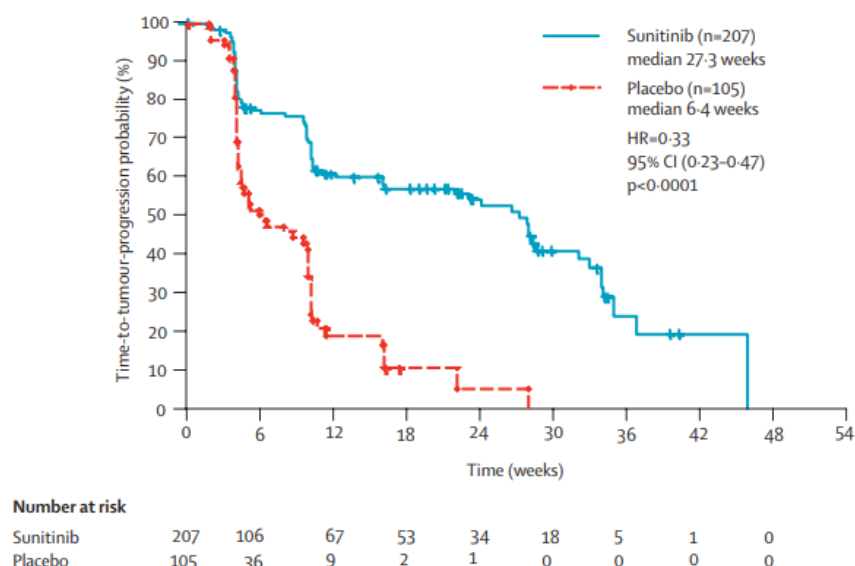


Figura A 4. Tempo mediano para progressão tumoral.

Fonte: Demetri et al. (2006).

Eventos Adversos severos e graves

Quanto à segurança, foram relatados no ensaio clínico randomizado de Demetri *et al.* (2006) eventos adversos severos relacionados ao tratamento em 83% e 59% dos pacientes no grupo sunitinibe e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram relatados em 20% e 5% dos pacientes em cada grupo, respectivamente. A gravidade dos eventos adversos foi avaliada pelos investigadores usando o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 3.0.

A incidência de fadiga de grau 3 foi semelhante entre os grupos de tratamento e não houve casos de fadiga grau 4. Outros eventos adversos não hematológicos graves relacionadas com o tratamento com sunitinibe incluíam síndrome mão-pé, diarreia e hipertensão. Eventos adversos hematológicos graves também pareceram ser mais frequentes com sunitinibe do que com placebo.

Nove por cento pacientes no grupo sunitinibe e 8% nos grupos placebo descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. Foram necessárias reduções de dose em 23 (11%) pacientes que receberam sunitinibe e nenhum paciente que recebeu placebo. Interrupções na dosagem do medicamento em estudo ocorreram em 28% pacientes com sunitinibe e 20% pacientes com placebo.

Demetri et al. (2012)

No estudo de Demetri et al. (2012) se avaliou a eficácia do sunitinibe em longo prazo na população com GIST.

A fase duplo-cega foi encerrada em janeiro de 2005, quando uma análise interina planejada revelou um TPT significativamente mais longo para aqueles randomizados para receber sunitinibe em relação a placebo. Após a análise interina, as inscrições continuaram até maio de 2005, com 361 pacientes de 56 locais randomizados para receber sunitinibe ($n = 243$) ou placebo ($n = 118$). Os grupos de tratamento estavam bem equilibrados em termos de características demográficas e de tratamento anterior com imatinibe. O tempo de acompanhamento mediano foi de 41,7 meses (IC 95%, 40,3–43,8).

Os pacientes randomizados que receberam o medicamento de acordo com o protocolo incluíram 228 no grupo sunitinibe e 114 no placebo. Sessenta e três por cento dos pacientes que receberam placebo, receberam sunitinibe em regime aberto após progressão da doença. Todos os pacientes interromperam o tratamento cego. Do total dos pacientes de cada grupo, 63% e 87% dos grupos sunitinibe e placebo, respectivamente, receberam sunitinibe em rótulo aberto. Ao final do estudo, entre os 255 pacientes que receberam sunitinibe em rótulo aberto, 246 interromperam o tratamento, principalmente devido à progressão da doença (68%) ou à ocorrência de eventos adversos (20%), sendo que os mais comuns foram dor abdominal, fadiga e trombocitopenia.

Sobrevida Livre de Progressão (SLP) e Sobrevida Global (SG)

A SG mediana (figura abaixo) para os braços sunitinibe versus placebo foi de 72,7 semanas (IC 95%, 61,3–83,0) versus 64,9 semanas (IC 95%, 45,7–96,0), respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa (HR, 0,876; IC 95%, 0,679–1,129; $p = 0,306$). Na análise exploratória (método RPSFT), já mencionada anteriormente, o sunitinibe reduziu pela metade o risco de morte versus placebo (HR, 0,505; IC95%, 0,262–1,134).

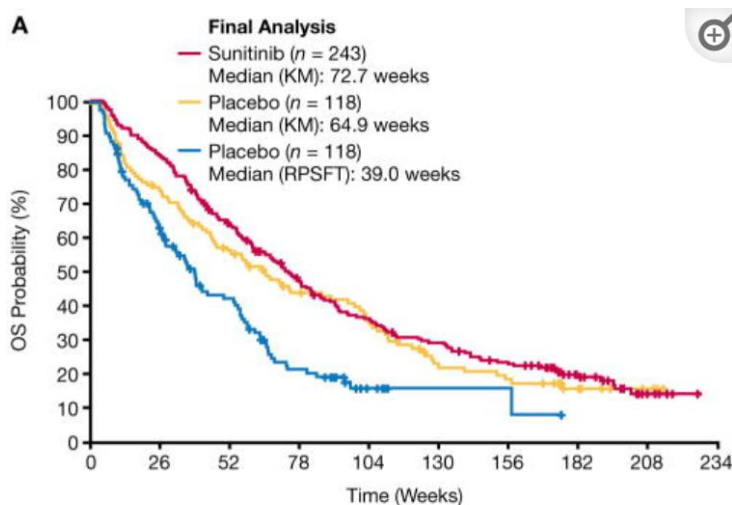


Figura A 5. Sobrevida global.

Fonte: Demetri et al. (2012).

A SLP mediana foi de 22,9 semanas (IC 95% 10,9–28,0) para o grupo sunitinibe versus versus 6,0 semanas (IC 95% 4,4–9,7) para o grupo placebo. A diferença foi estatisticamente significativa (HR, 0,347; IC 95% 0,253–0,475; $p<0,001$). No artigo não se apresentou o gráfico das curvas da SLP.

Tempo até progressão do tumor (TPT)

O tempo mediano até a progressão do tumor foi de 26,6 semanas (IC 95% 16,0–32,1) em pacientes que receberam sunitinibe e 6,4 semanas (4,4–10,0) naqueles que receberam placebo (HR 0,339; IC 95% 0,244–0,472; $p<0,0001$).

Eventos Adversos graves

No estudo de longo prazo de Demetri et al. (2012), durante o tratamento cego, foram relatadas quatro mortes relacionadas ao tratamento no braço do sunitinibe (2%; parada cardíaca, isquemia cerebral, insuficiência ventricular esquerda e falência de múltiplos órgãos) e duas (2%; parada cardíaca, hemorragia gastrointestinal) no grupo placebo. Além disso, quatro mortes relacionadas ao tratamento foram relatadas durante o tratamento ou acompanhamento aberto com sunitinibe (encefalopatia hepática, insuficiência hepática, melena e pneumonia).

APÊNDICE 7– Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O estudo fase III incluído (Demetri, 2006) apresentou baixo risco de viés para os desfechos primários deste PTC (SLP, SG, TRO, TPT), considerando a avaliação do risco de viés pela ferramenta *Risk of Bias* 2.0, e baixo risco de viés para o desfecho de sobrevida global (SG).

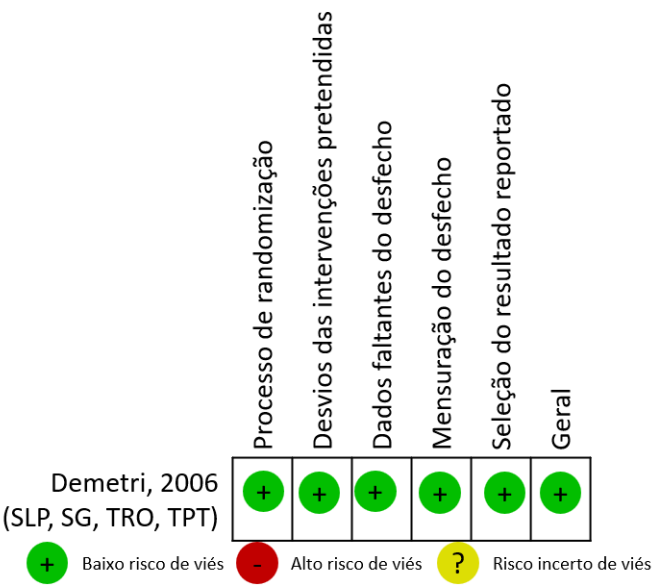


Figura A 6. Risco de viés do ensaio clínico randomizado - RoB 2.0.

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 8- Curvas utilizadas para extração dos dados para as análises econômicas

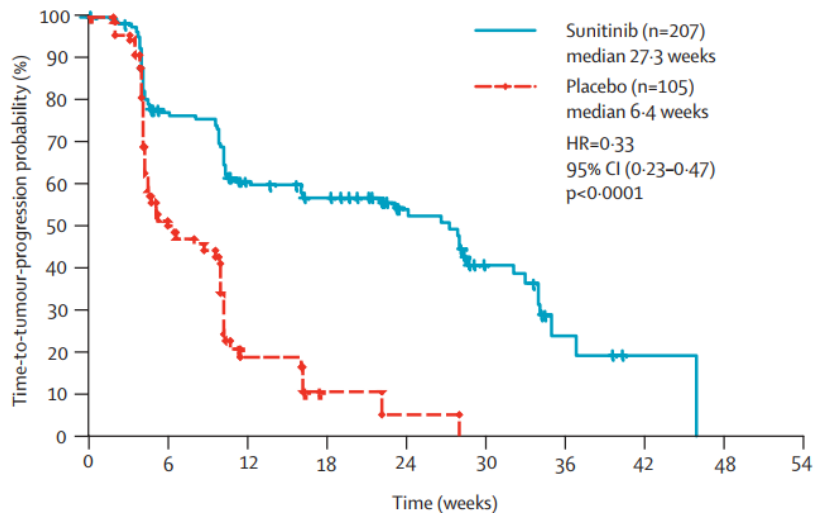


Figura A 7. Tempo para progressão: sunitinibe versus placebo.

Fonte: Demetri, 2006

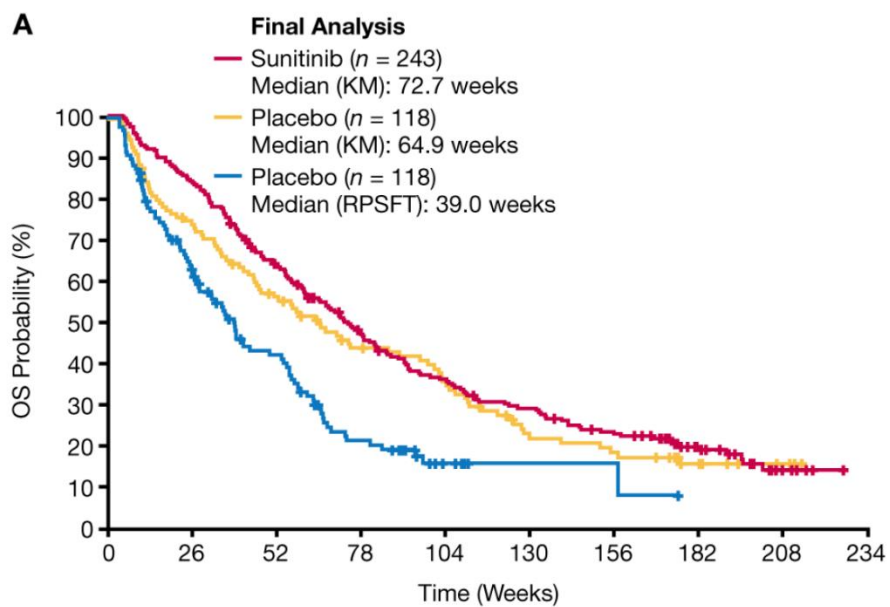


Figura A 8. SG: sunitinibe versus placebo

Fonte: Demetri, 2006

APÊNDICE 9 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (sunitinibe; SG)

Exponencial	Valores
lambda	0,009201
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	2,129083
σ	1,015384
Log-logística	Valores
alfa	0,001022
gama	1,6038
Weibull	Valores
lambda	0,005824
gama	1,100079
Gama generalizada	Valores
σ	1,029796
μ	4,339842
Q	0,123867

Tabela A 2. Parâmetros AIC/BIC após extrapolação das curvas (sunitinibe; SG)

		AIC		BIC
reg_exp	2,00	- 592,9336	2,0000	- 587,0937
reg_wei	3,00	- 650,37	3,00	- 641,61
reg_logl	3,00	- 917,32	3,00	- 908,56
reg_lnorm	3,00	- 847,98	3,00	- 839,22
reg_gam_gen	4,00	- 853,63	4,00	- 841,95

Figura A 9. Curvas de extrapolação (sunitinibe; SG)

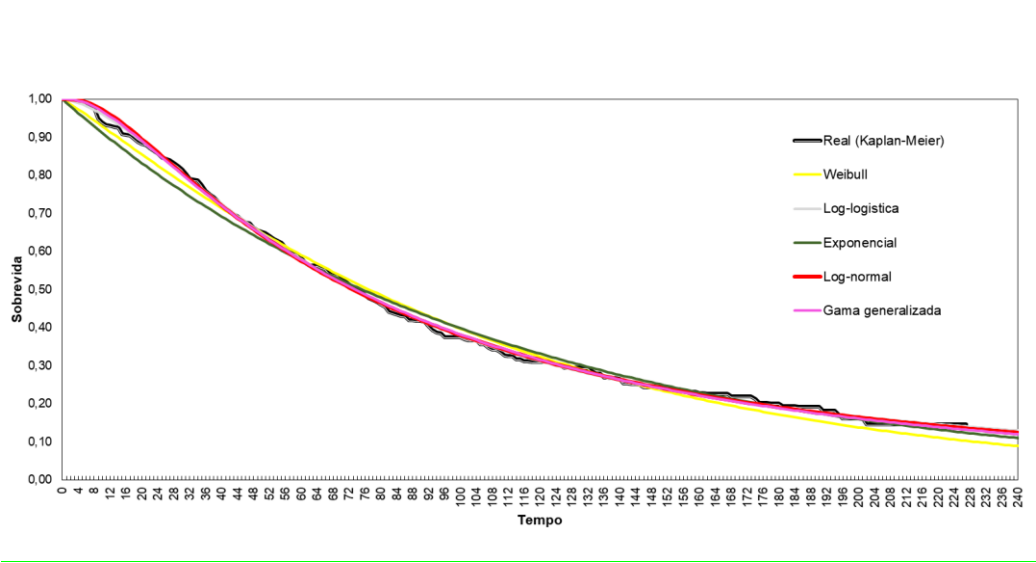


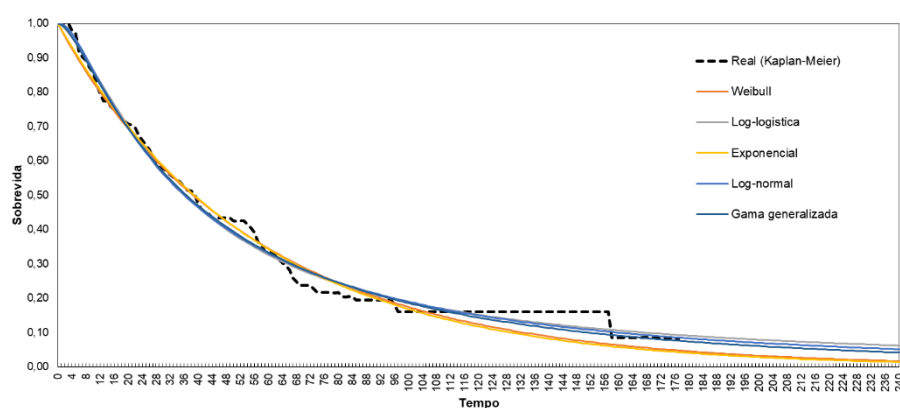
Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (placebo; SG)

Exponencial	Valores
lambda	0,017833
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	1,725768
σ	1,077464
Log-logística	Valores
alfa	0,00574
gama	1,437186
Weibull	Valores
lambda	0,019977
gama	0,971012
Gama generalizada	Valores
σ	1,154541
μ	3,698971
Q	0,250296

Tabela A 4. Parâmetros AIC/BIC após extrapolação das curvas (placebo; SG)

		AIC		BIC
reg_exp	2,00	- 503,8269	2,00	- 498,1386
reg_wei	3,00	- 504,84	3,00	- 496,30
reg_logl	3,00	- 564,73	3,00	- 556,20
reg_lnorm	3,00	- 554,40	3,00	- 545,86
reg_gam_gen	4,00	- 559,16	4,00	- 547,78

Figura A 10. Curvas de extrapolação (placebo; SG)



APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
Sunitinibe	Para GIST a dose recomendada é de 50 mg por via oral, administrada em dose única diária durante 4 semanas consecutivas, seguidas por um período de descanso de 2 semanas (esquema 4/2), totalizando um ciclo completo de 6 semanas

Tabela A 5. Valor unitário dos medicamentos avaliados (fonte: BPS)

Alternativa	Apresentação	Valor unitário
Sunitinibe	SUNITINIBE, COMPOSIÇÃO:MALATO, CONCENTRAÇÃO:50 MG	R\$ 67,39

Tabela A 6. Custo dos medicamentos em avaliação por ciclo.

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Sunitinibe	R\$ 1.886,92* (R\$ 1.698,23; R\$ 8.277,64)
Melhores cuidados em saúde	R\$ 117,82** (R\$ 0,00***; R\$ 329,89)
Custo com EA 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R\$ 45,93** (R\$ 45,93; R\$ 128,60)

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Nota 2: Fonte dos custos: *BPS (caso base: menor valor, valor min = -10% caso base, valor max = média ponderada BPS); ** SIGTAP (03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO); *** Neste cenário, não haveria tratamento, ou seja, os MCS corresponderiam apenas os demais custos do modelo (por exemplo, acompanhamento e manejo de complicações).

Tabela A 7. Custos do estado pós-progressão por ciclo

Procedimento	Valor (min; max)
Melhores cuidados em saúde (pós progressão)	R\$ 215,68 (R\$ 0,00**; R\$ 603,90)
Acompanhamento pós progressão*	R\$ 167,63 (R\$ 167,63; R\$ 469,37)
Custo do ciclo pós progressão	R\$ 383,31 (R\$ 383,31; R\$ 1.073,27)

* 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO e "03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO. Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços profissionais, ano de 2023: Valor aprovado/frequência/(365,5/42). Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo.

**Neste cenário, não haveria tratamento com os quimioterápicos, ou seja, os MCS corresponderiam apenas os demais custos do modelo (por exemplo, acompanhamento e manejo de complicações).

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Nota 2: Fonte dos custos: SIGTAP

Nota 3: melhores cuidados de saúde (pós progressão): 88% 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO e 12% outros procedimentos de quimioterapia paliativa (estimado a partir de DATASUS, SIA-AQ, ano de 2023, CIDs apresentados no PCDT de GIST, estadio 4, média ponderada dos procedimentos listados)

Quadro A 6. Custos de acompanhamento.

Procedimento	Código SIGTAP considerado	Custo ponderado
Consulta	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA (100%)	R\$ 10,00
Exames laboratoriais	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO (100%) 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA (100%) 02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA (100%) 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES (100%) 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) (100%) 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) (100%) 02.02.03.096-2 - PESQUISA DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA) (100%) 02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO (100%) 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT) (100%)	R\$ 13,84
Exame de imagem	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX (29%) 02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR (28%) 02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE Pelve / Bacia / ABDOMEN INFERIOR (27%) 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT) (7%) 02.07.03.002-2 - RESSONANCIA MAGNETICA DE Bacia / Pelve / ABDOMEN INFERIOR (5%) 02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR (3)	R\$ 293,56
Outros cuidados	07.01.05.002-0 - BOLSA DE COLOSTOMIA COM ADESIVO MICROPORO DRENAVEL (40%) 07.01.05.004-7 - CONJUNTO DE PLACA E BOLSA PARA OSTOMA INTESTINAL (25%) 07.01.06.001-8 - BARREIRAS PROTETORAS DE PELE SINTÉTICA E/OU MISTA EM FORMA DE PÓ / PASTA E/OU PLACA (10%) 02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA) (9%) 03.01.10.006-3 - CUIDADOS COM ESTOMAS (4%) 07.01.05.001-2 - BOLSA DE COLOSTOMIA FECHADA COM ADESIVO MICROPOROSO (2%) 02.09.01.002-9 - COLONOSCOPIA (COLOSCOPIA) (2%) 02.03.02.004-9 - IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR) (1%) 02.09.01.003-7 – ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA (1%)	R\$ 17,70
Custo total (12 semanas)	-	R\$ 335,09
Custo total (6 semanas)	-	R\$ 167,55 (min R\$ 134,04*; max R\$ 469,13**

Nota 1: Para estimativa do custo de acompanhamento, tomou-se como a recomendação do PCDT de acompanhamento do paciente a cada três meses. Os recursos consumidos pelos pacientes foram estimados a partir do DATASUS, ano de 2023 (meses de junho, julho e agosto), SIA-PA, todos os estados, filtro aplicado considerando todos os CIDs presentes no PCDT. Foram selecionados os procedimentos que tinham representatividade de pelo menos 0,25% do total. Os preços foram obtidos a partir da tabela SIGTAP. Nota 2: *valor min = -20%*caso base, valor max = caso base * 2,8).

Tabela A 8. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Custos	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Melhores cuidados em saúde	R\$ 3.047,30	R\$ 1.371,19	R\$ 540,98	R\$ 214,28	R\$ 99,95
Sunitinibe + melhores cuidados em saúde	R\$ 12.248,01	R\$ 2.538,66	R\$ 1.540,40	R\$ 956,07	R\$ 678,19

Nota: estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

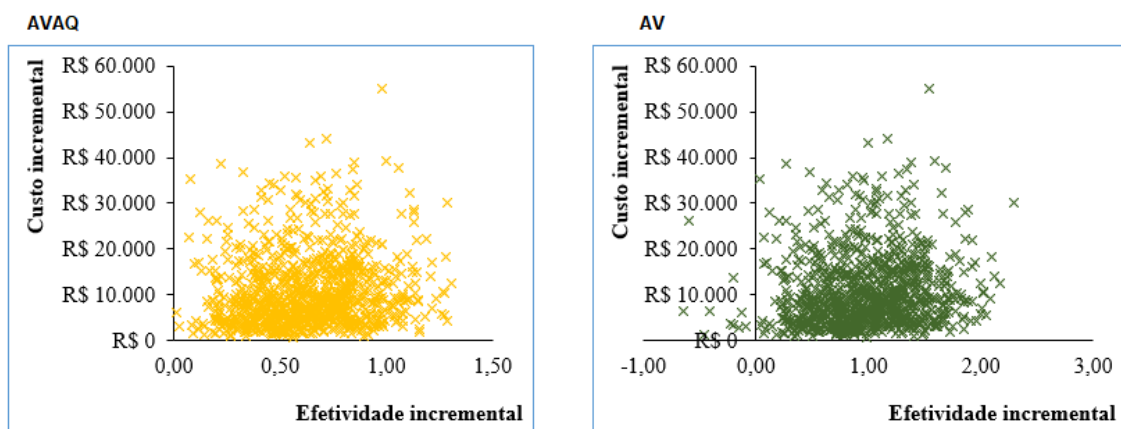


Figura A 11. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 12 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 27 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"sunitinib malate\""]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) *INPI*: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia malato de sunitinibe, foram identificados 2 (dois) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A 9.

Tabela A 9. Patentes vigentes para a tecnologia malato de sunitinibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112012005774	USO DE UM INIBIDOR DE QUINASE ANTIANGIOGÊNICO NO TRATAMENTO DE CÂNCER	SILLAJEN BIOTHERAPEUTICS, INC. (US)	14/09/2010	Combinação de fármacos ^(a)
BR112014022103	COMPOSIÇÕES E SEUS USOS	THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS (US) / VANQUISH ONCOLOGY, INC. (US)	06/03/2013	Combinação de fármacos ^(a)

Combinação de fármacos^(a) - Uso de uma combinação de fármacos para tratamento. Formulação^(b) - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. **FONTE:** Cortellis Inteligente¹ e INPI⁴

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou

processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

17. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
18. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 27 de mar. de 2025.
19. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
20. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
21. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
22. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 27 de mar. de 2025.
23. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 27 de mar. de 2025.

