
Nota Técnica – 54/2022

Data: 02/08/2022

Unidade: Onco-hematologia

Tema: Sunitinibe no tratamento de câncer renal

Sumário

1. Demanda.....	1
2. Contexto	2
3. Pergunta estruturada	3
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	3
5. Regulação sanitária	3
6. Evidência encaminhada.....	4
7. Busca na literatura	4
8. Aplicabilidade	6
9. Recomendações.....	7
10. Referências	7

1. Demanda

2. Contexto

Sobre a doença^{1,2}:

O carcinoma de células renais é um grupo heterogêneo de cânceres renais que compreende muitos subtipos histológicos, sendo a histologia de células claras o subtipo mais comum.

Afeta mais comumente pessoas idosas com idade entre 60 e 70 anos. Os homens são duas vezes mais propensos a serem afetados do que as mulheres.

A causa da doença é provavelmente multifatorial, envolvendo predisposição genética e influências ambientais.

Os fatores de risco mais comuns incluem tabagismo, hipertensão, obesidade e fatores de risco genéticos, como a doença de von Hippel-Lindau.

A maioria dos carcinomas de células renais são detectados incidentalmente.

Para detecção não acidental, a apresentação típica é uma tríade de dor no flanco, hematuria macroscópica e massa abdominal palpável. Muitos casos também estão associados a síndromes paraneoplásicas.

A sobrevida relativa em 5 anos de pacientes com câncer renal e pélvico renal é de 93% com doença localizada, 69% com doença regional e 12% com doença em estágio distante.

Embora muitos avanços tenham sido feitos no tratamento do carcinoma de células renais não claras metastático, há dados limitados de alta qualidade para embasar o manejo devido à infrequência desses tumores.

Os CCRs de células não claras são caracterizados pela morfologia, padrão de crescimento, célula de origem e as bases histoquímicas e biológicas subjacentes aos diferentes tipos de tumores.

Os subtipos mais comuns de CCR de células não claras incluem o seguinte:

- Papilar
- Cromóforo
- Ducto coletor (incluindo carcinoma medular)
- Carcinomas de translocação
- CCR não classificado

Os tumores com carcinoma papilífero de células renais (CCR) apresentam histopatologia, alterações moleculares e apresentação clínica únicas. Essas características podem influenciar a resposta do tratamento a determinados agentes sistêmicos, como imunoterapia ou outras terapias direcionadas. Historicamente, os pacientes com CCR papilar foram classificados como tipo I ou tipo II principalmente com base em achados citopatológicos .

3. Pergunta estruturada

P – Paciente carcinoma renal metastático (Carcinoma de células renais variante papilar tipo II)

I – Intervenção: sunitinibe

C – Comparador: outras quimioterapias ou cuidados paliativos;

O – Outcome (desfecho): aumento de sobrevida global, melhora de qualidade de vida.

Pergunta descritiva: O uso do sunitinibe em paciente com carcinoma renal metastático é seguro e efetivo, levando ao aumento de sobrevida global ou melhora da qualidade de vida?

4. Descrição da tecnologia solicitada

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTQs) que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na 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.

5. Regulação sanitária

Registro ANVISAⁱ 121100466 – 05/2026

Sutent® malato de sunitinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Sutent®

ⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421905201989/?nomeProduto=sutent> Acesso em 28/07/2022

Nome genérico: malato de sunitinibe

APRESENTAÇÕES

Sutent® 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg em embalagens contendo 1 frasco com 28 cápsulas.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

Indicação de bula ANVISAⁱⁱ

Sutent® (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.

Sutent® é indicado para o tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado.

Sutent® é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

Sutent® também é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia.

CONITECⁱⁱⁱ: recomendou a inclusão (incorporação) no SUS do cloridrato de pazopanibe e do malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS. Portaria nº 91, de 27 de dezembro de 2018. Não avaliado para carcinoma tipo papilar.

6. Evidência encaminhada

Não enviado

7. Busca na literatura

● Em um estudo de fase II (ASPEN)³, 108 pacientes não tratados anteriormente foram aleatoriamente designados para sunitinibe ou everolimus. Dois terços da população do estudo apresentava carcinoma papilar; os demais: CCR cromóforo, de células claras ou não classificado. Em uma mediana de acompanhamento de 13 meses, em relação ao everolimus, o sunitinibe melhorou a SLP na população total do estudo (mediana de SLP 8,3 *versus* 5,6 meses, SLP em dois anos 23% *versus* 9%, HR 1,41, IC 80%

ⁱⁱ <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/g/?numeroRegistro=121100466>. Acesso em 28/07/2022

ⁱⁱⁱ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_SunitinibePazopanibe_Carcinoma.pdf. Acesso em 28/07/2022

1,03 -1,92) e tiveram taxas de resposta objetivas mais altas (18% *versus* 9%). A diferença na sobrevida global não foi estatisticamente significativa (sobrevida global mediana 32 meses *versus* 13 meses, HR 1,12, IC 95% 0,7-2,1).

Detalhes:

Financiamento: Novartis e Pfizer.

Baseado em estudo randomizado sem cegamento³

108 adultos (mediana de idade de 61 anos, 75% homens) com carcinoma de células renais de células não claras metastático que não tiveram terapia sistêmica prévia foram randomizados para sunitinibe 50 mg por via oral uma vez ao dia *versus* everolimo 10 mg por via oral uma vez ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Todos os tratamentos administrados em ciclos de 6 semanas, com 4 semanas de tratamento e 2 semanas sem tratamento.

Os pacientes tinham carcinoma de células renais de células não claras papilífero, cromóforo ou não classificado.

Todos os pacientes tinham status de desempenho de karnofsky ≥ 60 .

21% descontinuaram o tratamento principalmente devido à toxicidade. Todos os pacientes foram incluídos nas análises.

- Mediana de duração do tratamento 5,1 meses no grupo sunitinib e 4,1 meses no grupo everolimus;
- Mediana de acompanhamento de 13 meses no grupo sunitinibe e 12 meses no grupo everolimus.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar usando os critérios RECIST 1.1

Comparando sunitinibe vs. Everolimo:

- Mediana de sobrevida global 31,5 meses vs. 13,2 meses (não significativo);
- Mediana de sobrevida livre de progressão (definida como tempo para progressão ou morte) 8,3 meses vs. 5,6 meses (HR 1,41, IC 80% 1,03-1,92);
- Descontinuação devido à toxicidade em 14% vs. 23% (nenhum valor de p relatado);
- Nenhuma diferença significativa entre os grupos na qualidade de vida;
- Os eventos adversos mais comuns com sunitinibe incluíram gastrointestinais, hipertensão, síndrome mão-pé e hipotireoidismo; eventos adversos mais comuns com everolimus incluíram estomatite, erupção cutânea, fadiga, edema periférico, perda de peso e pneumonite.

Sunitinibe de primeira linha pode aumentar a sobrevida livre de progressão em comparação com everolimus em adultos com carcinoma de células renais de células não claras metastático.

● Em um estudo de fase II (ESPN)⁴, 73 pacientes com CCR metastático de células não claras foram aleatoriamente designados para sunitinibe ou everolimus, com cruzamento para o agente alternativo na progressão da doença. Em um acompanhamento médio de aproximadamente dois anos, a sobrevida global foi semelhante entre os dois braços de tratamento (sobrevida global

mediana de 16,2 versus 14,9 meses). Respostas objetivas foram observadas em 9 por cento (3 de 33 pacientes) inicialmente tratados com sunitinibe e em 3 por cento (1 de 35 pacientes) inicialmente tratados com everolimus. Após o cruzamento, quatro respostas parciais adicionais foram observadas para cada agente.

Detalhes:

Baseado em estudo randomizado sem cegamento⁴. Análise interina de 68 pacientes.

72 adultos (mediana de idade de 59 anos) com carcinoma de células renais de células não claras metastático e sem terapia sistêmica prévia foram randomizados para terapia de primeira linha com sunitinibe 50 mg/dia por via oral versus everolimo 10 mg/dia por via oral em ciclos de 6 semanas (4 semanas ligado, 2 semanas desligado) até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou retirada do consentimento.

Todos os pacientes tinham status de desempenho ECOG \leq 1.

Mediana de acompanhamento de 23,6 meses. O estudo foi encerrado precocemente na análise interina após a regra de interrupção pré-especificada devido à futilidade do tratamento para sobrevida livre de progressão (definida como tempo até a progressão da doença ou morte).

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) na terapia de primeira linha; 108 pacientes foram necessários para mostrar melhora na mediana de SLP.

68 pacientes (94,4%) foram incluídos na análise.

Comparando sunitinibe vs. Everolimo:

- Mediana de sobrevida global 16,2 meses vs. 14,9 meses (não significativo)
- Mediana de sobrevida livre de progressão de 6,1 meses vs. 4,1 meses (não significativo)
- Eventos adversos de grau 3-4 em 88% vs. 54% (nenhum valor de p relatado)

Sunitinibe de primeira linha pode não aumentar a sobrevida em comparação com everolimo em adultos com carcinoma de células renais de células não claras metastático.

8. Aplicabilidade

A Farmácia Setorial, representada pelo farmacêutico Lucas Hofstadler, no uso de suas atribuições, encaminha informações à CFT para parecer de liberação de aquisição e uso do medicamento conforme Documento SUNITINIBE para M.P.T. ([23135886](#)):

QUANTIDADE EM ESTOQUE	QUANTIDADE A SER ADQUIRIDA	PREÇO UNITÁRIO	VALOR CICLO
indisponível	4 frascos/ciclo	Conforme 23141033 Média/Mediana: R\$601,94	R\$2.407,76
OBSERVAÇÃO CAF			
Medicamento não padronizado e sem processo de aquisição vigente. Preço de acordo com pesquisa em https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/ , considerando aquisição do Sunitinibe 50mg nos últimos 12 meses. Em caso de autorização, deverá ser definido pela equipe demandante o número de ciclos que serão adquiridos pela instituição via dispensa de licitação.			

Em solicitação conta APAC dos pacientes: 0304020168 R\$ 3.311,50

9. Recomendações

Há indicação em bula para solicitação pleiteada “carcinoma metastático de células renais”. Não há avaliação da CONITEC para incorporação no SUS para uso em carcinoma de células renais não claras. O custo do tratamento (ciclo) é de R\$ 2.407,76 com APAC para ressarcimento de R\$ 3.311,50.

A indicação de uso do sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais não claras metastático se baseia em estudos randomizados de fase II (com resultados conflitantes) e *guidelines* internacionais.⁵

Há controvérsia na eficácia do sunitinibe como terapia inicial no carcinoma papilífero de células renais. Em um estudo de fase II (ASPEN), a taxa de sobrevida livre de progressão (8,3 meses vs. 5,6 meses) e resposta objetiva foram maiores nos pacientes que utilizaram o sunitinibe em comparação ao everolimo, mas sem ganho significativo na sobrevida global. Outro estudo (ESPN), também de fase II, não demonstrou ganho na sobrevida livre de progressão ou sobrevida global em comparação ao everolimo.

Assim, à luz da evidência científica disponível neste momento, baseado em estudos conflitantes e de baixo nível de evidência, não recomenda-se o uso do sunitinibe no contexto clínico em questão.

10. Referências

1. Bhatt RS. Renal Cell Carcinoma. <https://www.dynamed.com/condition/renal-cell-carcinoma#GUID-2D7D3617-1CFF-4E88-AA00-2B382358EC9B> Acesso em 28/07/2022.
2. Toni K Choueiri SKP. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. *UptoDateAll Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Jun 2022 | This Top last Updat May 17, 2022.*
3. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378-388. doi:10.1016/S1470-2045(15)00515-X
4. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non–Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2016;69(5):866-874. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.049
5. Powles T, Albiges L, Bex A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1511-1519. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.014