



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Sunitinibe para
carcinoma de células
renais metastático**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	11
Conclusão -----	12
Referências -----	12
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	14
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	14
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	14

Resumo Executivo

Tecnologia

Sunitinibe é um fármaco antineoplásico para administração oral indicado para tratamento do carcinoma metastático de células renais avançado. Sunitinibe atua na inibição de múltiplos receptores de tirosina quinase das células cancerígenas, das células endoteliais vasculares e periquitos, levando à inibição do crescimento tumoral, da angiogênese patológica e da progressão metastática do câncer.

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático?

Métodos

Buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search. Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação a outros antineoplásicos.

Resultados

Foram identificadas 71 referências e três revisões sistemáticas com metanálise em rede foram selecionadas para compor esta revisão rápida. Os resultados sugerem que sunitinibe é superior ao tratamento paliativo em pacientes com carcinoma de células renais metastático previamente tratados com terapia-alvo anti-VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), porém, nessa população, cabozantinibe apresentou melhor perfil de eficácia em relação ao sunitinibe. Como tratamento de primeira linha, sunitinibe é uma opção terapêutica com eficácia superior a sorafenibe e INF- α . Os dados sugerem que sunitinibe é mais seguro que bevacizumabe + interferon-alfa (INF- α) em relação ao risco de eventos adversos que requeiram descontinuação dos tratamentos. Por outro lado, sunitinibe apresentou maior risco de fadiga, síndrome mão-pé e anemia que pazopanibe; e maior risco de diarreia, síndrome mão-pé e anemia que o tratamento com INF- α .

Conclusão

Sunitinibe pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica em pacientes com carcinoma de células renais metastático previamente tratados com terapia-alvo baseada na inibição seletiva de receptores do fator de crescimento endotelial vascular na indisponibilidade de outros antineoplásicos. Como tratamento de primeira linha, sunitinibe é uma opção terapêutica com eficácia superior a sorafenibe e INF- α , porém é necessário ponderar os riscos de eventos adversos. Contudo, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e a incorporação dessa tecnologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) requer avaliação de evidências econômicas na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

O carcinoma de células renais (CCR) é um tipo de câncer renal que geralmente se origina do revestimento dos túbulos renais e contém muitos vasos sanguíneos. CCR representa 90% das neoplasias renais e aproximadamente 3% de todas as neoplasias malignas viscerais. Entre os subtipos de CRR, o de

células claras é mais prevalente, compreendendo 75% dos casos.¹ Até 30% dos pacientes com CRR apresentam metástases no momento do diagnóstico inicial.² O tratamento sistêmico para pacientes com CCR metastático (CCRM), antes focado em imunoterapia, atualmente envolve fármacos “terapia-alvo” incluindo fármacos inibidores da tirosina quinase.²

Sunitinibe é um fármaco antineoplásico para administração oral que atua na inibição de múltiplos receptores de tirosina quinase das células cancerígenas, das células endoteliais vasculares e periquitos, levando à inibição do crescimento tumoral, da angiogênese patológica e da progressão metastática do câncer. Está indicado para o tratamento do carcinoma metastático de células renais avançado, além do tratamento de tumor estromal gastrointestinal após falha do tratamento com imatinibe e tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.³

Atualmente, há apenas um registro referente a sunitinibe no portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):⁴

Nome da Empresa: LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

Nome comercial: SUTENT®

Princípio ativo: malato de sunitinibe

Registro: 102160205

Forma farmacêutica: cápsulas 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg em embalagens contendo um frasco com 28 cápsulas.

O esquema de tratamento recomendado é de 50 mg uma vez ao dia por quatro semanas consecutivas com um período de descanso de duas semanas totalizando um ciclo completo de seis semanas. A dose pode variar em 25 a 75 mg, e deve ser ajustada em intervalos de 12,5 mg de acordo com a tolerância.³

Estágio de incorporação ao SUS

Sunitinibe não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, em cuja listagem encontramos os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde.⁵ Apesar de as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais, aprovadas em 16 de dezembro de 2014, via Portaria nº 1.440, descreverem que “se encontra em avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) a quimioterapia do carcinoma de células renais avançado de risco baixo ou intermediário, com análise comparativa e de custo-efetividade dos diversos medicamentos disponíveis”,⁶ até o momento, não há registro de avaliação do sunitinibe pela Conitec.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais, aprovadas em 16 de dezembro de 2014, via Portaria nº 1.440, propõem que pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada são candidatos a quimioterapia paliativa, que pode ser realizada com citocinas, citotóxicos, inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) ou antiangiogênicos (incluindo **sunitinibe**, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe).⁶ As diretrizes ressaltam que inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde.⁶

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático?

P: Pacientes com carcinoma de células renais metastático

I: Sunitinibe

C: Tratamento com outros antineoplásicos

O: Sobrevida e eventos adversos

S: Revisões sistemáticas

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram incluídas revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do sunitinibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação a outros antineoplásicos.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 14 de junho de 2018. A pesquisa restringiu o idioma a inglês, português e espanhol. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir dos elementos da questão de pesquisa no formato "PICOS" usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed*	("Clear-cell metastatic renal cell carcinoma" [Supplementary Concept] OR "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR metastatic renal cell carcinoma[Title/Abstract]) AND ("sunitinib" [Supplementary Concept]) AND (Meta-Analysis [Publication Type] OR meta-analysis [Title/Abstract] OR meta-analyses [Title/Abstract] OR meta-analyses [MeSH Major Topic] OR (systematic [Title/Abstract] AND review [Title/Abstract]))	1
NICE Evidence Search**	"metastatic renal cell carcinoma" AND "sunitinib"	0

*filtro para publicações nos idiomas inglês, português e espanhol

filtro para revisão sistemática e avaliação de tecnologias em saúde

Seleção das evidências

As estratégias de busca na literatura recuperaram 71 registros. Após a remoção dos registros duplicados, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de 59 publicações. Foram selecionados 18 estudos para leitura do texto completo. Devido à existência de várias revisões sistemáticas acerca desse tema, foi priorizada a seleção de revisões sistemáticas que fornecessem estimativas de efeito sobre eficácia e segurança do sunitinibe em relação a outras intervenções estabelecidas no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático, sendo elas comparações diretas ou provenientes de comparações indiretas.



Foram excluídas uma revisão sistemática que objetivou avaliar os efeitos do bevacizumabe, sorafenibe, sunitinibe e tensirolimo, porém não identificou estudos comparativos avaliando sunitinibe *versus* as demais intervenções;⁷ duas revisões sistemáticas sem metanálise;^{8,9} uma revisão não apresentando eficácia e segurança do sunitinibe em relação a outros comparadores;¹⁰ oito revisões sistemáticas com metanálise que incluíram apenas um¹¹⁻¹⁸ ou dois estudos primários,¹⁹⁻²¹ também incluídos em revisões sistemáticas com metanálises mais recentes e mais abrangentes.

Foram selecionadas três revisões sistemáticas com metanálise em rede avaliando indiretamente a eficácia e segurança do sunitinibe em relação a outras intervenções estabelecidas no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático. A revisão publicada por Edwards e cols. incluiu cinco estudos avaliando a eficácia do sunitinibe e comparou os efeitos diretos e indiretos do sunitinibe, axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe e melhor tratamento paliativo em pacientes com CCRM previamente tratados com terapia-alvo baseada na inibição seletiva de receptores do fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF-targeted therapy*).²² O estudo de Rousseau e cols. incluiu três estudos randomizados avaliando os efeitos do sunitinibe e comparou os efeitos diretos e indiretos do sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, bevacizumabe + INF- α e INF- α isolado como tratamentos de primeira linha em pacientes com CCRM virgens de tratamento com citocinas.²³ A última revisão, conduzida por Chung e cols., apesar de ter incluído apenas dois estudos randomizados avaliando o sunitinibe (também incluídos na revisão anterior), envolveu um grupo maior de comparadores (axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, INF- α , interleucina, pazopanibe, sorafenibe, tensirolimo) como tratamento de primeira linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático.²⁴

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR).²⁵

Evidências

As características dos estudos e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas encontra-se na Tabela 3.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Edwards, 2018 ²²	Avaliar os efeitos do axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe, sunitinibe e melhor tratamento paliativo em pacientes com CCRM previamente tratados com terapia-alvo baseada na inibição seletiva de receptores do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF)	RS com MA em rede de ECR e estudos não randomizados comparativos (5 deles avaliando sunitinibe), e avaliação de custo-utilidade. Busca realizada em junho 2016 nas bases MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL. MA incluindo 8 estudos não randomizados (n=1526 pacientes) e 4 ECR (n=2618 pacientes) comparando efeito direto e indireto do axitinibe, cabozantinibe, everolimo e sunitinibe sobre sobrevida livre de progressão. Sunitinibe não foi incluído na avaliação de outros desfechos.	<p>Comparação sunitinibe vs outros antineoplásicos</p> <p>Sobrevida livre de progressão: HR (ICr95%)</p> <p>Sunitinibe vs tratamento paliativo: 3,75 (2,49; 5,88)</p> <p>Sunitinibe vs axitinibe: 1,16 (0,85; 1,63)</p> <p>Sunitinibe vs cabozantinibe: 0,63 (0,44; 0,95)</p> <p>Sunitinibe vs everolimo: 1,25 (0,91; 1,75)</p>	<p>1) Efeitos do sunitinibe foram avaliados apenas nas análises de sensibilidade, que incorporou estudos não randomizados e 1 ECR com alto risco de viés.</p> <p>2) As metanálises de comparações múltiplas foram conduzidas utilizando modelo de efeitos fixo, por uma decisão pragmática dos revisores.</p> <p>3) Foram avaliadas apenas tecnologias disponíveis no serviço de saúde inglês (exceto cabozantinibe, que estava em avaliação pelo NICE no momento em que a revisão foi conduzida).</p>
Rousseau, 2016 ²³	Avaliar efeitos do sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, bevacizumabe + INF- α ou INF- α isolado como tratamentos de primeira linha em pacientes com CCRM virgens de tratamento com citocinas	RS com MA em rede de 9 ECR (n=4282 pacientes) comparando os seguintes tratamentos: sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, bevacizumabe + INF- α , INF- α ou placebo. Busca no MEDLINE e EMBASE até julho de 2014.	<p><i>Comparação sunitinibe vs outros antineoplásicos</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão em 6 meses: OR (ICr95%)</p> <p>Sunitinibe vs pazopanibe: 1,1 (0,8–1,4)</p> <p>Sunitinibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,3 (0,9–1,9)</p> <p>Sunitinibe vs axitinibe: 1,2 (0,6–2,6)</p> <p>Sunitinibe vs sorafenibe: 1,8 (1,1–3,1)</p> <p>Sunitinibe vs INF-α: 2,5 (1,9–3,4)</p> <p>Sobrevida global em 1 ano: OR (ICr95%)</p> <p>Pazopanibe vs sunitinibe: 1,2 (0,9–1,6)</p> <p>Sunitinibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,1 (0,7–1,5)</p> <p>Sunitinibe vs INF-α: 1,4 (1,0–1,9)</p> <p>Sunitinibe vs sorafenibe: 1,2 (0,6–2,0)</p>	<p>1) Estratégia de busca restrita ao idioma inglês.</p> <p>2) Nos estudos que envolveram população mista - virgens de tratamento com citocinas e tratados previamente com citocinas - em que os dados não foram apresentados separadamente para esses dois estratos, todos os pacientes foram considerados como virgens de tratamento.</p>

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Rousseau, 2016 ²³			<p>Controle local: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,8–1,3) Sunitinibe vs axitinibe: 1,2 (0,4–3,1) Sunitinibe vs sorafenibe: 1,5 (0,7–3,2) Sunitinibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,5 (0,9–2,4) Sunitinibe vs INF-α: 3,3 (2,3–4,6)</p> <p>Eventos adversos levando à descontinuação permanente do tratamento: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,2 (0,3-3,9) Sorafenibe vs sunitinibe: 1,2 (0,2-5,6) INF-α vs sunitinibe: 1,6 (0,5-4,9) Bevacizumabe + INF-α vs sunitinibe: 3,2 (1,1-11) Axitinibe vs sunitinibe: 1,8 (0,1-22)</p> <p>Hipertensão: OR (ICr95%) Sunitinibe vs INF-α: 5,7 (0,4-37) Sunitinibe vs pazopanibe: 1,2 (0,1-25) Bevacizumabe + INF-α vs sunitinibe: 1,2 (0,1-14) Sorafenibe vs sunitinibe: 1,6 (0,0-77) Axitinibe vs sunitinibe: 3,6 (0,0-600)</p> <p>Fadiga: OR (ICr95%) Sunitinibe vs pazopanibe: 1,4 (1,1-1,8) Sunitinibe vs sorafenibe: 1,2 (0,6-2) Sunitinibe vs INF-α: 1,1 (0,8-1,4) Bevacizumabe + INF-α vs sunitinibe: 1,3 (0,8-1,9) Axitinibe vs sunitinibe: 1,2 (0,5-2,7)</p> <p>Perda de peso: OR (ICr95%) INF-α vs sunitinibe: 1,5 (0,2-11) Sorafenibe vs sunitinibe: 1,3 (0,1-18) Bevacizumabe + INF-α vs sunitinibe: 2,0 (0,1-35) Pazopanibe vs sunitinibe: 2,3 (0,3-13) Axitinibe vs sunitinibe: 2,4 (0,1-73)</p>	<p>3) Foram excluídos pacientes com prognóstico pobre, o que resultou na exclusão de pacientes tratados com tensirolimo.</p> <p>4) Os dados de sobrevida foram extraídos de gráficos de curvas de sobrevida, manipulados e convertidos em odds para incorporação nas metanálises, o que pode ter distorcido os resultados.</p>

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Rousseau, 2016 ²³			<p>Diarreia: OR (ICr95%) Sunitinibe vs INF-α: 7,9 (1,2-48) Sunitinibe vs bevacizumabe + INF-α: 3,8 (0,4-25) Sunitinibe vs sorafenibe: 1,2 (0,0-14) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,5 (0,2-14) Axitinibe vs sunitinibe vs: 1,3 (0,0-47)</p> <p>Náusea: OR (ICr95%) Sunitinibe vs sorafenibe: 3,2 (0,7-13) Sunitinibe x axitinibe: 2,2 (0,2-17) Sunitinibe vs INF-α: 1,7 (0,5-4,5) Sunitinibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,4 (0,3-3,7) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,3-3,4)</p> <p>Anorexia: OR (ICr95%) Sunitinibe vs sorafenibe: 1,4 (0,7-2,7) Sunitinibe vs INF-α: 1,4 (1,0-1,8) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,8-1,3) Bevacizumabe + INF-α vs sunitinibe: 1,1 (0,7-1,5) Axitinibe vs sunitinibe: 1,2 (0,5-2,9)</p> <p>Reação síndrome mão-pé: OR (ICr95%) Sunitinibe vs INF-α: 16 (8,8-32) Sunitinibe vs pazopanibe: 2,4 (1,9-3,0) Sunitinibe vs axitinibe: 1,1 (0,3-3,5) Sorafenibe vs sunitinibe: 1,6 (0,5-4,9)</p> <p>Anemia: OR (ICr95%) Sunitinibe vs Pazopanibe: 3,3 (2,6-4,2) Sunitinibe vs Bevacizumabe + INF-α: 2,2 (1,5-3,4) Sunitinibe vs INF-α: 1,6 (1,1-2,2)</p>	

Continua

Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Chang, 2016 ²⁴	Avaliar os efeitos do sunitinibe, axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, INF- α , interleucina, pazopanibe, sorafenibe, tensirolimo como tratamento de primeira linha para pacientes com CCRM	RS com MA em rede de 11 ECR fase 3 (n=7597 pacientes) comparando os efeitos diretos e indiretos do sunitinibe, axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, INF- α , interleucina, pazopanibe, sorafenibe, tensirolimo. Busca realizada em janeiro de 2016 nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL. Avaliou apenas sobrevida livre de progressão (dados reportados como DMP) e eventos adversos agregados.	<p><i>Comparação sunitinibe vs outros antineoplásicos</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão: DMP (ICr95%) Axitinibe vs sunitinibe: -0,46 (-10,56; 9,78) Tivozanibe vs sunitinibe: -1,15 (-11,33; 8,74) bevacizumabe vs sunitinibe: -2,09 (-8,51; 3,84) INF-α vs sunitinibe: -5,68 (-10,76; -0,86) Interleucina vs sunitinibe: -5,22 (-11,23; 2,04) Pazopanibe vs sunitinibe: -1,54 (-6,23; 3,50) Sorafenibe vs sunitinibe: -4,04 (-12,65; 4,02) Sunitinibe vs tensirolimo: 4,60 (-1,52; 11,10)</p> <p>Eventos adversos graves (graus 3-4): RR (ICr95%) Axitinibe vs sunitinibe: 0,34 (0,04; 3,27) Tivozanibe vs sunitinibe: 0,77 (0,09; 7,20) Bevacizumabe vs sunitinibe: 0,30 (0,08; 1,17) INF-α vs sunitinibe: 0,55 (0,18; 1,67) Interleucina vs sunitinibe: 0,46 (0,09; 2,31) Pazopanibe vs sunitinibe: 0,78 (0,25; 2,28) Sorafenibe vs sunitinibe: 0,53 (0,08; 3,37) Sunitinibe vs tensirolimo: 1,22 (0,22; 6,35)</p>	<p>1) Não apresentaram avaliação do risco de viés dos estudos primários.</p> <p>2) Não avaliaram viés de publicação e outras opções terapêuticas disponíveis não foram incluídas nas análises.</p> <p>3) Embora tenham avaliado intervenções como tratamento de primeira em pacientes com CCRM, foram incluídos pacientes que receberam tratamento prévio, e as análises não foram estratificadas para esses pacientes.</p>

CCRM: carcinoma de células renais metastático; RS: revisão sistemática; MA: metanálise; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95%; INF- α : interferon-alfa; OR: razão de chances (*odds ratio*); DMP: diferença de médias padronizadas; RR: risco relativo.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Edwards, 2018 ²²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N (apenas autores da revisão)	10/11
Rousseau, 2016 ²³	S	S	S	S	N (apenas estudos incluídos)	S	S	S	S	S	S	N (apenas autores da revisão)	9/11
Chang, 2016 ²⁴	S	S	S	S	N (apenas estudos incluídos)	S	N (relata que avaliou, mas não apresentou resultados)	N	S	S	S	N (apenas autores da revisão)	7/11

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

■ Síntese dos resultados

O estudo conduzido por Edwards e cols. objetivou avaliar os efeitos do axitinibe, cabozantinibe, everolimo, nivolumabe, sunitinibe e melhor tratamento paliativo em pacientes com carcinoma de células renais metastático previamente tratados com terapia-alvo baseada na inibição seletiva de receptores do fator de crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) que não obtiveram resposta favorável ao tratamento.²² Os resultados sugerem que nessa população o tratamento com sunitinibe aumenta a probabilidade de sobrevida livre de progressão em comparação ao melhor tratamento paliativo (OR 3,75; IC95% 2,49; 5,88). Por outro lado, em comparação ao tratamento com cabozantinibe houve redução da probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença (OR 0,63; IC95% 0,44; 0,95). Não houve diferença entre sunitinibe e os comparadores axitinibe ou everolimo para o desfecho avaliado.²²

Os resultados do estudo publicado por Rousseau e cols. sugerem que o tratamento com sunitinibe foi superior a sorafenibe (OR 1,8; IC95% 1,1–3,1) e interferon-alfa (INF- α ; OR 2,5; IC95% 1,9–3,4) na probabilidade de sobrevida livre de progressão em seis meses, porém não houve diferença entre sunitinibe e demais antineoplásicos avaliados no estudo (pazopanibe, bevacizumabe + INF- α e axitinibe).²³ Não houve diferença entre sunitinibe, pazopanibe, bevacizumabe + INF- α , sorafenibe e INF- α isolado na sobrevida global (axitinibe não foi incluído na avaliação desse desfecho). Sunitinibe foi superior a INF- α isolado no controle local do tumor (OR 3,3; IC95% 2,3–4,6), entretanto, não houve diferença entre sunitinibe e demais antineoplásicos (pazopanibe, sorafenibe, axitinibe e bevacizumabe + INF- α).²³ Em relação aos eventos adversos, os resultados sugerem que bevacizumabe + INF- α apresenta maior risco de eventos adversos necessitando de descontinuação permanente do tratamento em comparação a sunitinibe (OR 3,2; IC95% 1,1-11). Por outro lado, sunitinibe foi associado a aumento do risco de fadiga em comparação a pazopanibe (OR 1,4; IC95% 1,1-1,8), maior risco de diarreia em comparação a INF- α (OR 7,9; IC95% 1,2-48), maior risco síndrome mão-pé em comparação a INF- α (OR 16; IC95% 8,8-32) e pazopanibe (OR 2,4; IC95% 1,9-3,0), e maior risco de anemia em comparação a INF- α (OR 1,6; IC95% 1,1-2,2), bevacizumabe + INF- α (OR 2,2; IC95% 1,5-3,4) e pazopanibe (OR 3,3; IC95% 2,6-4,2). Não houve diferença no risco de hipertensão, perda de peso, náusea, anorexia, entre as intervenções avaliadas.

No estudo publicado por Chang e cols., os resultados sugerem que o tempo de sobrevida livre de progressão da doença foi inferior nos pacientes tratados com INF- α em comparação aos pacientes tratados com sunitinibe (DMP -5,68; IC95% -10,76; -0,86).²⁴ Não houve diferença entre os tempos de sobrevida livre de progressão nos pacientes que receberam sunitinibe como tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação ao tratamento com axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, interleucina, pazopanibe, sorafenibe ou tensirolimo. Os resultados da metanálise em rede sugerem que não há diferenças no risco de eventos adversos graves graus 3-4 entre as intervenções avaliadas.²⁴

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que sunitinibe é superior ao tratamento paliativo em pacientes com carcinoma de células renais metastático previamente tratados com terapia-alvo anti-VEGF, porém, nessa população, cabozantinibe apresentou melhor perfil de eficácia em relação a sunitinibe. Portanto, sunitinibe pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica em pacientes com carcinoma de células renais metastático previamente tratados com terapia-alvo anti-VEGF na indisponibilidade de outros antineoplásicos.

Como tratamento de primeira linha, sunitinibe é uma opção terapêutica com eficácia superior a sorafenibe e INF- α . Os dados sugerem que sunitinibe é mais seguro que bevacizumabe + INF- α em relação ao risco de eventos adversos que requeiram descontinuação do tratamento. Sunitinibe apresentou maior risco de fadiga, síndrome mão-pé e anemia que pazopanibe; e maior risco de diarreia, síndrome mão-pé e anemia que o tratamento com INF- α .

Não obstante, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e é necessário salientar que os dados são provenientes de comparações indiretas que reduzem a certeza sobre os resultados. Ademais, a incorporação dessa tecnologia no âmbito do SUS requer que outras evidências sejam levadas em consideração, como a avaliação de custo-efetividade e de impacto orçamentário na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Referências

1. Muglia V, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2015;48(3):166-174. doi:10.1590/0100-3984.2013.1927
2. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722-731. doi:10.1056/NEJMoa1303989
3. Sunitinibe [bula]. Laboratórios Pfizer Ltda. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16239062016&pIdAnexo=3375824. Published 2018. Accessed June 6, 2018.
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Consulta de medicamentos. Sunitinibe. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351362916200514/?substancia=23374&situacaoRegistro=V>. Published 2006. Accessed June 6, 2018.
5. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME.; 2017.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>. Published 2014. Accessed June 6, 2018.
7. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2010;14(2):1-184. doi:10.3310/hta14020



8. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities Associated with the Administration of Sorafenib, Sunitinib, and Temsirolimus and Their Management in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2008;53(5):917-930. doi:10.1016/j.eururo.2007.11.037
9. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs.* 2016;27(5):383-397. doi:10.1097/CAD.0000000000000335
10. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):1060-1069. doi:10.1007/s10147-012-0497-2
11. Leung HWC, Chan ALF. Multikinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison Meta-Analysis. *Clin Ther.* 2011;33(6):708-716. doi:10.1016/j.clinthera.2011.05.003
12. Liu F, Chen X, Peng E, et al. VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technol [Medical Sci.* 2011;31(6):799-806. doi:10.1007/s11596-011-0680-0
13. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer.* 2009;9:1-9. doi:10.1186/1471-2407-9-34
14. National Institute for Health and Care Excellence. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and / or metastatic renal cell carcinoma. 2011;(March 2009):32.
15. Qi WX, Tang LN, Sun YJ, et al. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2943-2952. doi:10.1093/annonc/mdt292
16. Santoni M, Conti A, De Giorgi U, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer.* 2014;135(4):763-773. doi:10.1002/ijc.28544
17. Santoni M, Conti A, Massari F, et al. Treatment-related fatigue with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with advanced solid tumors: An up-to-date review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer.* 2015;136(1):1-10. doi:10.1002/ijc.28715
18. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer.* 2009;101(2):238-243. doi:10.1038/sj.bjc.6605167
19. Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes G de L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14(1):1-9. doi:10.1186/1471-2407-14-592
20. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(5). doi:10.1002/14651858.CD011673.pub2.www.cochranelibrary.com
21. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: Systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol (Madr).* 2009;48(1):9-17. doi:10.1080/02841860802314720
22. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2018;22(6). doi:10.3310/hta22060



23. Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;107:44-53. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.08.012
24. Chang X, Zhang F, Liu T, et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget*. 2016;7(13):15801-15810. doi:10.18632/oncotarget.7511
25. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10. doi:10.1186/1471-2288-7-10

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Erica Aranha Suzumura

Pesquisadora em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), Mestre em Ciências com ênfase em Epidemiologia

E-mail: esuzumura@yahoo.com.br

Telefone: (11) 99962-0025

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)