

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – sunitinib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5072103	Sutent	28 cápsulas doseadas a 12,5 mg	*	*	Pfizer, Ltd.
5072079		28 cápsulas doseadas a 25 mg	*	*	

**Data de autorização de utilização:** 21/02/2013

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.1.8 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas

**Código ATC:** L01XE04

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:** Tumor maligno do estroma gastrointestinal (GIST) O Sutent é indicado para o tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal irressecáveis e/ou metastáticos (GIST) em adultos, após insucesso do tratamento com imatinib, devido a resistência ou intolerância. Carcinoma de células renais metastático (MRCC) O Sutent é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado/metastático (MRCC) em adultos. Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) O Sutent é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença. A experiência com Sutent como tratamento de primeira linha é limitada.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:** Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) O Sutent é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos. A experiência com Sutent como tratamento de primeira linha é limitada.

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:** Tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) O Sutent é indicado para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos [apenas em 2.ª linha].

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Sunitinib é um medicamento que demonstrou vantagem terapêutica acrescida em relação ao placebo em doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos que fizeram terapêutica prévia de primeira linha com regimes de quimioterapia

habitualmente utilizados (utilização em segunda linha após quimioterapia).

Não existe vantagem terapêutica acrescida para utilização em primeira linha em doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos. Não existe evidência que fundamente utilização em tumores pouco diferenciados ou indiferenciados. É de autorizar a sua utilização apenas em 2.<sup>a</sup> linha, após quimioterapia, em doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos.

De acordo com o resultado da avaliação do estudo farmacoeconómico submetido como documentação de suporte à avaliação do pedido de avaliação prévia, apenas deverá ser considerada a utilização de sunitinib em 2.<sup>a</sup> linha. O rácio custo-efectividade incremental apresenta valores usualmente aceites como razoáveis.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O sunitinib inibe múltiplos recetores da tirosina-cinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro. O sunitinib foi identificado como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR<math>\alpha</math> e PDGFR<math>\beta</math>), recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), recetor do fator das células estaminais (KIT), recetor Fms-like da tirosina-cinase3 (FLT3), recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e o recetor do fator neurotrófico derivado de células gliais (RET).</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	<p>Em Portugal não existem alternativas terapêuticas aprovadas para a indicação em avaliação. Na prática clínica, utilizam-se vários regimes de quimioterapia, de que são exemplos estreptozocina + fluouracilo (5-FU) / doxorubicina, cisplatina + etopósido, ou doxorubicina + 5-FU + cisplatina, ou temozolomida + capecitabina. Estes regimes constituem um uso bem estabelecido, como o atestam as diversas guidelines (ESMO, NCCN, ENETS). As recomendações europeias (Recomendações ESMO, 2010) sugerem esquemas de associação consoante o nível de agressividade biológica. A estreptozocina é o único agente anti-neoplásico aprovado nesta indicação nos Estados Unidos e em alguns países da União Europeia.</p> <p>Na utilização em 2.<sup>a</sup> linha não existe comparador activo, pelo que o comparador selecionado foi o melhor cuidado paliativo (BSC).</p>
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>Num ensaio clínico de fase 3 com 171 doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) bem diferenciados, com doença avançada, em que a</p>

alternativa era o placebo (85 doentes), sunitinib demonstrou melhorar a sobrevivência livre de progressão (SLP), com uma mediana de 11,4 meses para sunitinib, comparativamente a 5,5 meses para o placebo (*hazard ratio* para progressão de doença ou morte: 0,42; IC 95%, 0.26 a 0.66;  $p < 0.001$ ). Estes dados foram confirmados por uma revisão central, oculta e independente (mediana de SLP de 12,6 meses para sunitinib vs. 5,8 meses; HR de 0.315; IC 95%, 0.18 a 0.54;  $p < 0,001$ ). Naquele ensaio clínico, não foi possível estimar a mediana da sobrevivência global (SG) porque o ensaio foi interrompido precocemente, por recomendação do comité independente de monitorização de dados. No entanto, na altura de interrupção do estudo, observaram-se 9 mortes (10%) no braço sunitinib e 21 mortes no placebo (25%), com um HR para morte de 0.41 (IC 95%, 0.19 a 0.89;  $p < 0.02$ ), a favor do sunitinib. A resposta tumoral (TR) foi de 9.3% no sunitinib e 0% no placebo. O perfil de segurança de sunitinib neste ensaio não diferiu do que já se conhecia, tendo existido um número de reacções adversas 3 vezes superior ao do placebo. O número de doentes que faleceram por eventual reacção adversa foi igual em ambos os braços (1 doente com insuficiência cardíaca no sunitinib e um com desidratação no placebo). Não foram encontradas diferenças na qualidade de vida.

Sunitinib foi testado num número reduzido de doentes que não fez quimioterapia prévia (29 doentes) (número reduzido de doentes em 1ª linha).

Não há comparações diretas entre sunitinib e os regimes de quimioterapia utilizados na prática clínica. Em comparações indirectas (recomendações ESMO, 2010; Mitry, 1999; Moertel, 1991; Stroberg, 2011), verificou-se o seguinte:

- cisplatina + etopósido: a associação cisplatina + etopósido tem estudos que apontam para uma taxa de resposta entre 40%-60%, uma SLP entre 8 a 9 meses, e uma SG entre 15 meses e 19 meses. A associação cisplatina + etopósido é utilizada preferencialmente em tumores indiferenciados. O sunitinib não tem indicação aprovada para os tumores indiferenciados.

- temozolomida + capecitabina (série de casos): o sunitinib teria desvantagem na SLP (menos 7 meses), na TR (menos 61%) e na SG (o sunitinib tem a mesma SG aos 6 meses que o comparador aos 2 anos).

- estreptozocina + 5-FU: é um dos regimes de utilização preferencial em primeira linha em tumores bem diferenciados, e tem estudos apontando para taxas de resposta entre 40% - 60% e medianas de SG até 26 meses.

Muitos destes estudos são da década de 90, mas têm sido comprovados na prática clínica pela boa resposta apresentada à quimioterapia.

Assim, em primeira linha, em comparação indireta, o sunitinib não demonstrou vantagem terapêutica acrescida em relação aos comparadores e a sua evidência de utilização é reduzida. Com os dados atualmente disponíveis não é de autorizar a utilização em 1<sup>a</sup> linha.

Em segunda linha, o sunitinib demonstrou vantagem terapêutica acrescida em relação ao placebo. É de autorizar apenas a sua utilização em 2.<sup>a</sup> linha após quimioterapia, em doentes com tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irressecáveis ou metastáticos.

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

<b>Termos de comparação</b>	<p>No cenário base foi considerada a utilização de sunitinib (37,5 mg) + melhores cuidados de saúde (BSC) vs. placebo + BSC (comparador).</p> <p>Considerou-se um horizonte temporal de 10 anos.</p> <p>Os indicadores de efectividade considerados foram os anos de vida ganhos.</p> <p>Foram considerados os custos directos (medicamentos, monitorização do estágio de saúde e tratamento de efeitos adversos).</p>
<b>Tipo de análise</b>	Análise de custo-efetividade
<b>Vantagem económica</b>	A intervenção terapêutica associada à utilização de sunitinib apresentou um rácio custo-efetividade incremental, no cenário base, usualmente aceite como razoável.

### 4. OBSERVAÇÕES

As indicações de Sutent no tumor maligno do estroma gastrointestinal (“O Sutent é indicado para o tratamento de tumores malignos do estroma gastrointestinal irressecáveis e/ou metastáticos (GIST) em adultos, após insucesso do tratamento com imatinib, devido a resistência ou intolerância”) e no carcinoma de células renais metastático (“O Sutent é indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado/metastático (MRCC) em adultos.”) não se encontram no âmbito do Decreto-Lei n.º 196/2006, de 3 de Outubro, pois já se encontravam em utilização antes da entrada em vigor deste diploma.

### 5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

---

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. EMA (2011), Resumo das características do medicamento do medicamento Sutent (sunitib).
2. EMA (2011), European Assessment Report for Sutent (sunitinib) Procedure No. EMA/H/C/000687/II/0021 05/01/201122/10/2010, published on 05/01/2011.
3. Raymond *et al.* (2011). Sunitinib for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *NEJM* 2011; 364; 501-13
4. Jensen, F. (2011). Treating malignant pancreatic endocrine tumors. *NEJM* 2011; 364; 564-5
5. Recomendações ESMO, 2010
6. Yao (2011). Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *NEJM* 2011; 364; 514-23
7. Gurusamy, K. *et al.* (2009). Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.
8. Rougier *et al.* (1991). Metastatic carcinoid and islet cell tumours of the pancreas: a phase II trial of the efficacy of combination chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1380-2
9. Rinke, A. *et al.* (2009). Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *JCO*; 2009 27:4656-4663
10. ENETS Guidelines, *Neuroendocrinology* 2006;84:212-215.
11. ENETS Guidelines , *Neuroendocrinology* 2006;84:189-195.
12. ENETS Guidelines, *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211
13. NCCN, 2010.
14. Mitry *et al.* (1999). Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*; 81; 1351-5.
15. Moertel *et al.* (1991). Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*; 1991; 68; 227-32
16. Strosberg, F. *et al.* (2011). First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117:268-75
17. Strosberg, F. *et al.* (2011). A Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract. *Cancer Control* 2011 April; 18 (2): 127-37
18. Soares, Marta *et al.* (2011). Estudo de Custo-Efetividade do medicamento Sutent (sunitinib) no tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos bem diferenciados, irresssecáveis ou metastáticos em adultos com progressão da doença. Centre for Health Economics, The University of York, UK e Laboratórios Pfizer, Portugal. [não publicado]