



## NOTA TÉCNICA Nº 551

**Solicitante:** Juiz Dr. Renato Esmeraldo Paes da  
03ª Vara da Comarca de Juazeiro do Norte

**Número do processo:**

0050631-26.2021.8.06.0112

**Data:** 24/02/2021

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	4-5
4. Evidências científicas-----	5-12
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	12-13
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	13
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	13
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	14
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	14-15
10. Custo da medicação-----	15
11. Conclusões-----	16
12. Respostas ao questionamento do Magistrado-----	17-19
13. Referências-----	19-21



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se do paciente J.A. dos Santos, brasileiro, DN 22/12/1958, natural de Missão Velha e residente e domiciliado em Juazeiro do Norte -CE com diagnóstico de carcinoma renal metastático (CID 10: C64 = Neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal). Segundo relatório de médico oncologista solicitado o uso de sunitinibe 50mg ao dia por 28 dias com duas semanas de pausa de forma contínua.

### 2) Considerações teóricas

Segundo relatório médico do Centro de Oncologia do Cariri o quadro clínico do paciente é de carcinoma renal metastático, (carcinoma de células claras com metástases hepáticas) diagnosticado inicialmente em julho de 2019. Foi submetido à nefrectomia direita e posteriormente esquerda em 2019 evoluindo com recidiva hepática extensa em 2020. Solicitado o tratamento com sunitinibe 50mg ao dia até progressão da doença.

Segundo Relatório CONITEC (2020): O câncer renal é responsável por aproximadamente 3% dos cânceres de adultos nos países ocidentais, é o sétimo câncer mais comum em homens e o nono mais comum em mulheres. Aproximadamente 209.000 novos casos são diagnosticados anualmente em todo o mundo. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA), o câncer renal representa 4,1% de todos os novos casos de câncer. Estima-se que 73.750 novos casos de câncer renal ocorrerão nos EUA em 2020, dos quais 14.830 resultarão em mortes. No Brasil, embora dados epidemiológicos do câncer renal em escala



nacional sejam escassos, de acordo com dados publicados em 2018 pelo *Global Cancer Observatory*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que do total de cânceres no País, em 2018, ocorreram 10.688 novos casos e 4.084 mortes por câncer renal. Além disso, pesquisas regionais indicam que a incidência de câncer renal no Brasil varia de 6,9 a 10,2 casos por 100 mil homens; sendo que a maior parte dos pacientes com câncer renal no Brasil são do sexo masculino, de cor branca e idade média de 60 anos, características semelhantes às observadas globalmente. O Carcinoma de Células Renais (CCR), também conhecido como adenocarcinoma de células renais, é o tipo mais comum, com aproximadamente nove casos em cada dez cânceres renais. Os subtipos histológicos do CCR mais frequentes são o carcinoma renal de células claras, carcinoma de células renais papilífero e carcinoma de células renais cromóforo. Esses três subtipos, em conjunto, representam 90% de todos os CCRs.

O CCR metastático irressuscitável é incurável e resistente à quimioterapia. Atualmente, antiangiogênicos (**sunitinibe**, sorafenibe, **pazopanibe** e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização da proteína mTOR (everolimo e tensiolimo) são as terapias-alvo mais utilizadas e que apresentam maior índice terapêutico em comparação ao uso de placebo ou interferon (IFN).

O sunitinibe inibe múltiplos receptores de tirosina quinase (RTQ) que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. É um potente inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  e PDGFR $\beta$ ), dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (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). De acordo com o seu perfil multialvo, o sunitinibe pode inibir o crescimento tumoral, causar regressão tumoral, inibir a angiogênese patológica e inibir a progressão metastática.



### 3) Eficácia do medicamento

Nome comercial: Sutent®

Nome genérico: malato de sunitinibe

Sutent® (malato de sunitinibe) é indicado em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST do inglês *Gastrointestinal Stromal Tumor*) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância; para o tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado; para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis e também é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia.

Segundo **PORTARIA Nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014** que aprova as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais**: O câncer renal metastático irresssecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Estudos clínicos demonstram respostas objetivas parciais em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação. Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos a quimioterapia paliativa, modalidade de tratamento que pode produzir controle temporário da doença para alguns doentes. A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo).



Segundo **Toni K. Choueiri** e **Robert J. Motzer** em revisão do NEJM (2017): Nos últimos 10 anos, as opções de tratamento para câncer renal metastático foram expandidas. O interferon alfa foi substituído por terapias com maiores taxas de resposta, maior sobrevida livre de progressão ou ambos. Essas terapias, incluindo drogas antiangiogênicas direcionadas a VEGF e seus receptores, inibidores de mTOR e um inibidor de checkpoint imunológico, melhoraram os resultados clínicos e expandiram as opções de tratamento neste câncer de difícil tratamento. Em 2005 e 2006, o *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou o sorafenibe e o **sunitinibe**. Seguiu-se a aprovação de cinco outros medicamentos antiangiogênicos (**pazopanibe**, axitinibe, bevacizumabe, cabozantinibe e lenvatinibe). Dois inibidores de mTOR, temsirolimus e everolimus, e os inibidores do ponto de verificação imunológico nivolumabe mostraram benefícios em estudos randomizados de fase 3 e também foram aprovados pelo FDA.

Sunitinibe e pazopanibe são medicamentos orais com alvos múltiplos contra os receptores VEGF (VEGFRs) 1, 2 e 3, receptores de fator de crescimento derivados de plaquetas e outras tirosina quinases. O **sunitinibe** foi associado a taxas de resposta mais altas e sobrevida livre de progressão mais longa do que o interferon alfa, e **pazopanibe** foi associado a taxas de resposta mais altas e sobrevida livre de progressão mais longa do que o placebo; eles são agentes de primeira linha comumente usados. O bevacizumabe associado ao interferon alfa foi associado a uma taxa de resposta mais alta e maior sobrevida livre de progressão do que o interferon alfa sozinho, mas mantém a desvantagem dos efeitos tóxicos relacionados ao interferon alfa, como fadiga.

#### 4) Evidências científicas

A evidência disponível é baseada em estudos de comparação direta do sunitinibe a IFN-



$\alpha$ , de comparação entre as duas tecnologias em análise e em comparação indireta do pazopanibe a IFN- $\alpha$ . Os resultados do tratamento com sunitinibe quando comparado ao tratamento com IFN- $\alpha$ , para o tratamento de primeira linha de pacientes com CRCC metastático, demonstraram benefícios clínicos nos desfechos de eficácia (mediana do tempo de SLP foi de 11 meses versus 5 meses, respectivamente e mediana de SG de 26,4 meses versus 21,8 meses, respectivamente) avaliados. De modo geral os eventos adversos foram mais frequentes nos pacientes tratados com sunitinibe, porém menos severos. O estudo que compara as duas tecnologias, sunitinibe e pazopanibe, mostrou equivalência de eficácia entre os dois grupos tratados para os desfechos avaliados (SLP de 9,5 meses vs 8,4 meses, respectivamente). A comparação indireta do tratamento com pazopanibe a IFN- $\alpha$  em monoterapia também demonstrou benefícios discretos em pacientes com prognóstico favorável da doença, apesar da fragilidade dos dados obtidos em meta-análise que compararam diferentes esquemas de tratamentos.

**Motzer *et al.***, (2007 e 2009) em estudo multicêntrico, randomizado, de fase III em que compararam sunitinibe com interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) incluíram 750 pacientes com no mínimo 18 anos, diagnosticados com carcinoma de células renais (CCR) metastático caracterizado histologicamente como carcinoma renal de células claras (CRCC) e sem histórico de tratamento prévio com terapia sistêmica. Os pacientes foram randomizados para receber 50 mg de sunitinibe ao dia, via oral em ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamento seguidas de 2 semanas sem tratamento), ou IFN- $\alpha$ , 9 MU, através de injeção subcutânea, 3 vezes por semana, em dias alternados (3 MU/dose na primeira semana, 6 MU/dose na segunda e posteriormente 9 MU/dose). O tratamento em ambos os grupos foi realizado até a ocorrência da progressão da doença, eventos adversos inaceitáveis ou retirada do consentimento pelo paciente. O desfecho primário dos estudos foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida pelo tempo desde a randomização até a data do primeiro registro de progressão objetiva da doença ou morte por qualquer causa. Os desfechos secundários incluíram taxa de resposta



objetiva (TR), sobrevida global (SG), desfechos reportados pelos pacientes e segurança. A resposta tumoral foi avaliada de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos (RECIST) pelos médicos e por um núcleo de profissionais independentes. As avaliações foram realizadas com o uso de estudos de imagem antes do tratamento (baseline), no 28º dia dos ciclos 1 a 4 e em seguida, a cada dois ciclos, até o final do tratamento. A segurança foi avaliada em intervalos regulares através do registro dos eventos adversos, exame físico, radiografia e escaneamento (digitalização de aquisição multigated). Os grupos foram randomizados 1:1 e o tratamento com sunitinibe foi administrado em 375 pacientes. Os pacientes que receberam o tratamento com o IFN- $\alpha$  foram 360, devido a retirada de consentimento de 15 (4%) participantes. Os autores descrevem que os grupos estavam balanceados para os fatores de risco e de prognóstico da doença. A mediana do tempo de SLP foi 11 meses (intervalo de confiança [IC] de 95%, 11 a 13) no grupo tratado com sunitinibe e 5 meses (IC 95%, 4 a 6) no grupo tratado com IFN- $\alpha$  (HR=0,54; IC 95%, 0,45 a 0,64 – p <0,001). A TR foi de 47% nos pacientes que receberam sunitinibe (IC 95%, 42% a 52%) e de 12% nos que receberam IFN- $\alpha$  (9% a 16% - p <0,001) (Motzer et al., 2009). O tempo de SG, analisada por intenção de tratamento, foi maior no grupo tratado com sunitinibe, com 18% de redução do risco de morte durante o estudo e mediana de 26,4 meses (IC 95%, 23,0 a 32,9) quando comparado à mediana da SG obtida com o tratamento com IFN- $\alpha$ , 21,8 meses (IC 95%, 17,9 a 26,9) (HR 0,82; IC 95%, 0,67 a 0,99; p = 0,05). Porém, após a coleta e análise dos dados, 59% dos pacientes alocados para receberem tratamento com IFN- $\alpha$  alcançaram a progressão da doença e receberam terapia subsequente (crossover), a maioria deles com inibidores da tirosina quinase anti VEGF (sendo 33% com sunitinibe). Desta forma, os resultados finais de SG (por intenção de tratamento) sofreram interferência de terapias posteriores. Foi realizada análise exploratória, na qual 25 pacientes, do grupo tratado com IFN- $\alpha$ , que fizeram crossover para receber o tratamento com sunitinibe foram censurados. Essa análise resultou em uma mediana



do tempo de SG de 26,4 meses para o grupo tratado com sunitinibe comparado à mediana de SG de 20 meses (IC 95%, 17,8 a 26,9) para o grupo tratado com IFN- $\alpha$  (HR 0,81 - IC 95%; 0,66 a 0,99;  $p = 0,036$ ). A análise realizada apenas com os pacientes que não receberam nenhum tratamento após o estudo (193 pacientes do grupo do sunitinibe e 162 pacientes tratados apenas com IFN $\alpha$ ) apresentou mediana de SG de 28,1 meses para os pacientes tratados com sunitinibe e de 14,1 meses para o grupo tratado com IFN- $\alpha$  (HR 0,65 - IC 95%; 0,48 a 0,870;  $p = 0,003$ ). Os pacientes destas análises foram classificados como bem balanceados entre os dois grupos quanto ao prognóstico favorável ou prognóstico de risco da doença. Os eventos adversos (EA) foram mais frequentes no grupo tratado com o sunitinibe. Fadiga de graus 3 ou 4, relacionada ao tratamento foi significativamente maior entre os pacientes tratados com IFN em relação ao tratamento com sunitinibe (12% vs. 7%,  $P < 0,05$ ). Os pacientes tratados com sunitinibe apresentaram taxas mais altas de diarreia de grau 3 (5% vs. 0%), vômito (4% vs. 1%), hipertensão (8% vs. 1%), e a síndrome da eritrodisestesia palmo plantar (síndrome mão-pé) (5% vs. 0%,  $P < 0,05$ ). Os EAs esperados para o grupo tratado com IFN, apresentaram severidade leve a moderada.

**Motzer et al.** (2013) em estudo randomizado (COMPARZ) compararam a eficácia e segurança do pazopanibe e sunitinibe como terapia de primeira linha. Trata-se de estudo, randomizado, aberto, de fase III, em que foram incluídos 1.110 pacientes, com carcinoma renal de células claras metastático, de 14 países da América do Norte, Europa, Austrália e Ásia. Os pacientes foram randomizados para receber pazopanibe na dose de 800 mg/dia continuamente ou sunitinibe na dose de 50 mg/dia por 4 semanas, seguido de 2 semanas sem tratamento. Os autores do estudo relataram que as características clínicas e demográficas foram bem balanceadas entre os grupos. As avaliações foram realizadas com o uso de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, no início do tratamento (baseline), a cada 6 semanas até a semana 24, e após esse período, a cada 12 semanas até a progressão da doença. Para obtenção dos





resultados do desfecho primário e resposta tumoral, as imagens foram reavaliadas por um grupo de profissionais independentes que desconheciam os tratamentos realizados. A sobrevida livre de progressão, desfecho primário definido como o tempo desde a randomização até a data do primeiro registro de progressão objetiva da doença ou morte por qualquer causa, atingiu uma mediana de 8,4 meses com o tratamento com pazopanibe (IC 95%, 8,3 a 10,9) e mediana de 9,5 meses com o tratamento com sunitinibe (IC 95%, 8,3 a 11,1) (HR 1,05; IC 95%, 0,90 a 1,22), satisfazendo os critérios pré-planejados de não-inferioridade (foi determinado como critério de não inferioridade para a SLP que o limite superior do intervalo de confiança de 95% para o hazard ratio, estimado com o uso do Modelo de riscos (hazard) proporcionais de Cox estratificado, fosse menor que a margem de não inferioridade de 1,25). Resposta parcial foi observada em 31% dos pacientes do grupo do pazopanibe e em 24% dos pacientes no grupo sunitinibe. Resposta completa foi observada em um paciente do grupo do pazopanibe e em três pacientes no grupo do sunitinibe. A TR foi mais alta com o tratamento com o pazopanibe em comparação ao tratamento com o sunitinibe (31% versus 25%), porém sem significância estatística ( $p=0,03$ ). A mediana de SG foi de 28,4 meses no grupo pazopanibe (IC 95%, 26,2 a 35,6) e 29,3 meses no grupo sunitinibe (IC 95%, 25,3 a 32,5) (HR 0,91; IC 95%, 0,76 a 1,08 –  $p=0,28$ ). A mediana de duração de tratamento foi similar em ambos os grupos, 8 meses com pazopanibe e 7,6 meses com sunitinibe, assim como interrupções (44% e 49%, respectivamente) e redução de doses (44% e 51%, respectivamente). A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 24% para o grupo do pazopanibe e 20% para o grupo do sunitinibe. Os mais frequentes no estudo foram diarreia, fadiga, hipertensão e náuseas. Os eventos adversos de qualquer severidade (que ocorreram em mais de 10% dos pacientes em qualquer grupo) que foram reportados mais frequentemente devido ao tratamento com o sunitinibe do que com pazopanibe, e cuja diferença foi significativa, incluíram síndrome mão-pé (53%),



inflamação de mucosa (26%), estomatite (27%), hipotireoidismo (24%), alteração de paladar (36%), epistaxe (18%) e fadiga (63%). Por outro lado, os eventos relacionados ao pazopanibe foram alteração da cor do cabelo (30%), perda de peso (15%) e alopecia (14%). Pacientes no grupo sunitinibe apresentaram maior incidência de síndrome mão-pé e alterações hematológicas grau 3 e 4. Pacientes no grupo pazopanibe apresentaram maior incidência de elevação de enzimas hepáticas grau 3 e 4.

Ressalta-se que em ensaio clínico (COMPARZ) de fase 3 com sunitinibe versus pazopanibe como tratamento de primeira linha, pazopanibe não foi inferior ao sunitinibe em relação à sobrevida livre de progressão. Resultados semelhantes com relação à sobrevida global foram relatados na análise final, com sobrevida média se aproximando de 30 meses em ambos os grupos. Embora o pazopanibe esteja associado a uma maior incidência de toxicidade hepática (níveis aumentados de alanina aminotransferase [todos os graus] em 60% dos pacientes no grupo pazopanibe vs. 43% no grupo sunitinibe), sunitinibe foi associado a um maior incidência de fadiga (todos os graus, 63% vs. 55% em pacientes que receberam pazopanibe), síndrome mão-pé (todos os graus, 50% vs. 29%) e trombocitopenia (todos os graus, 78% vs. 41%). Os efeitos tóxicos relacionados ao sunitinibe tiveram um efeito maior nas atividades da vida diária, conforme refletido pela qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo paciente, que em geral favoreceu o pazopanibe.

**Isandra Oliveira Meirelles e cols** avaliaram o custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe no tratamento de câncer renal metastático. Foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do Sistema Único de Saúde. No modelo de árvore de decisão foram aplicados os desfechos de efetividade e segurança dos inibidores de tirosina quinase (ITK), sunitinibe e pazopanibe. Os dados clínicos foram extraídos de prontuários e os custos diretos consultados em fontes oficiais do Ministério da Saúde. O custo de 10 meses de tratamento, englobando o valor dos ITK, procedimentos e manejo de eventos adversos,



foi de R\$ 98.677,19 para o pazopanibe e R\$ 155.227,11 para o sunitinibe. Os medicamentos apresentaram efetividade estatisticamente equivalente e diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o pazopanibe obteve o melhor resultado. O pazopanibe, nesse contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos.

**Haaland *et al.***, (2014) realizaram meta-análise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados de bevacizumabe com interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), sunitinibe ou pazopanibe em comparação um com o outro ou com a monoterapia de IFN- $\alpha$  no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer renal de células claras metastático ou avançado, não tratados previamente. Nos estudos foram avaliados a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta (TR) e os eventos adversos em pacientes com prognóstico bom a moderado. Os estudos que forneceram os dados da comparação entre o sunitinibe e IFN- $\alpha$ , incluídos na meta-análise, foram Motzer e colaboradores, 2007 e 2009, assim como os dados da comparação entre sunitinibe e pazopanibe, provenientes do estudo COMPARZ de Motzer e colaboradores, 2013. Os resultados da comparação do pazopanibe com a IFN- $\alpha$  em monoterapia, obtidos por comparação indireta: O HR meta-estimado para a SG do pazopanibe em comparação ao IFN- $\alpha$  foi de 0,74 (IC 95% 0,57 a 0,97). Da mesma forma que foi verificado para o sunitinibe, o pazopanibe obteve melhores SLP e TR do que a monoterapia com IFN- $\alpha$ . HR da SLP meta-estimado (IC 95%) foi de 0,56 (0,42 a 0,76). O odds ratio (OR, IC 95%) meta-estimado da TR da comparação do pazopanibe com o IFN- $\alpha$  em monoterapia foi 8,51 (5,20 a 13,93). As taxas de eventos adversos foram menores para o tratamento com IFN- $\alpha$ , quando comparado ao tratamento com as terapias-alvo dos estudos incluídos na meta-análise, incluindo pazopanibe e sunitinibe. As taxas de eventos adversos, em particular graus 3, 4 ou 5, para o IFN- $\alpha$  em monoterapia e o pazopanibe foram 0,544 (IC 95% 0,505 a 0,582) e 0,744 (IC 95% 0,706 a 0,778), respectivamente. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre



pazopanibe versus sunitinibe para SLP (dado obtido do estudo de Motzer e colaboradores, 2013). Os autores discutem os resultados incluindo as comparações metanalisadas de sunitinibe e bevacizumabe em adição à IFN- $\alpha$  em comparação à IFN- $\alpha$  em monoterapia. De acordo com as análises, os pacientes tratados com terapias-alvo obtiveram benefícios clínicos em pacientes com prognóstico favorável. Os desfechos obtidos favoreceram o uso das terapias-alvo avaliadas, quando comparadas ao tratamento com IFN- $\alpha$  em monoterapia. Os dados demonstraram que sunitinibe e pazopanibe apresentaram maior TR em comparação com o bevacizumabe em adição à IFN- $\alpha$ , e sugerem uma superioridade do pazopanibe em relação ao sunitinibe, quanto a esse desfecho. Porém relatam que os ensaios que avaliam essas intervenções, incluídos nesta meta-análise, são estudos de fase III limitados, que fornecem dados comparando diferentes tratamentos.

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

A Diretriz Diagnóstica Terapêutica (DDT) do carcinoma de células renais do Ministério da Saúde recomenda a nefrectomia radical (retirada cirúrgica do rim) como o tratamento inicial para a doença metastática (procedimento este já realizado pelo paciente em questão), com exceção dos pacientes que não apresentam condições clínicas para o procedimento cirúrgico. Para os carcinomas de células renais que se deslocam para outras partes do corpo (metástases) e não podem ser totalmente removidos, a DDT indica a quimioterapia paliativa, ou seja, tratamento administrado para aliviar os sintomas.

No tratamento do carcinoma renal metastático as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Células Renais citam que a quimioterapia paliativa pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), agentes citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (suni-



tinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensinolimo). Ressalta-se que para o tratamento de câncer no Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos pelo gestor federal quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS.

#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento SUTENT® tem registro na ANVISA aprovado de número 1021602050012.

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Há recomendações da CONITEC para a incorporação do medicamento SUTENT® para a situação clínica do demandante conforme consta em Relatório de Recomendação Nº 406

de Dezembro/2018:

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, nos dias 07 e 08 de novembro de 2018, deliberaram por recomendar a incorporação, ao 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 prestado pelo SUS. Foi assinado em 08 de novembro de 2018 o Registro de Deliberação nº 394/2018.

Decisão: Incorporar o cloridrato de pazopanibe e malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 91, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 249, seção 1, página 434, em 28 de dezembro de 2018.

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento SUTENT® (sunitinibe) não é fornecido pelo SUS, não sendo, portanto disponível no serviço público, nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020).

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existem as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais do Ministério da Saúde**, embora a última revisão seja de 2014:

O câncer renal metastático irressecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Estudos clínicos demonstram respostas objetivas parciais em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação. Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos a quimioterapia paliativa, modalidade de tratamento que pode produzir controle temporário da doença para alguns doentes. A quimioterapia



paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo eutensiolimo). 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 e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.

A **Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)** submeteu à CONITEC, desde 2017, o pedido de incorporação de um dos dois medicamentos solicitados: pazopanibe ou sunitinibe. Ambos apresentam benefícios clínicos e padrão de segurança equivalentes entre si e são bem superiores à atual opção disponível no SUS, o interferon, que é considerado tóxico e ineficaz por especialistas. Segundo a SBOC, no Brasil, na maioria dos casos, pacientes com câncer do sistema de saúde público demoram mais para ter acesso aos diversos medicamentos de eficácia comprovada que podem dar mais qualidade e expectativa de vida. Para as pacientes da rede pública o tratamento até hoje disponível para nossa população, o Interferon-alfa, não estava associado a melhora na sobrevida global e tampouco demonstrou evidências significativas de ganho de qualidade de vida e/ou alívio de sintomas, além de elevada toxicidade, posologia complexa, e taxas de resposta objetiva menores que 20%. Segundo ainda a SBOC, através do presidente da entidade, Dr Sérgio Simon: “O Brasil tem uma estimativa de mais de 6.000 novos casos por ano de câncer de rim. E, apesar de não ser um dos tumores mais prevalentes em nosso país, 40% da população tem diagnóstico em fase tardia da doença, cujo único tratamento disponível é ineficaz e já não é



utilizado há mais de uma década em vários países, o que torna essa aprovação pela CONITEC uma conquista única para a Oncologia em nosso país. ”

#### 10) Custo do medicamento

O medicamento Sutent® 50mg 28 caps tem orçamento com valores de R\$15.594,48; R\$ 18.970,00 e R\$23.552,95

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMVG ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento a cada 4 semanas	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
SUTENT (WYETH) 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28	19.074,58	15.242,50	18.588,41	15.242,50	137.182,50
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

#### 11) Conclusões

O medicamento malato de sunitinibe é comercializado no Brasil com o nome Sutent® (Wyeth), e segundo consta em bula aprovada pela ANVISA, é destinado ao tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado, condição grave e incurável da qual o paciente em questão é portador; além de ser também indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com alto risco de carcinoma de células renais (CCR) recorrente após nefrectomia. O medicamento SUTENT® não se encontra disponível em nenhuma lista do serviço público nem consta na lista de





RENAME 2020. Não há contrapartida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição. Os medicamentos sunitinibe e pazopanibe tiveram seu uso indicado pela CONITEC e SBOC no Brasil e fazem parte das recomendações de diversas diretrizes internacionais de tratamento do câncer renal além de agências de avaliação de tecnologia da saúde internacionais como a da Grã-Bretanha, Austrália e Canadá. A terapia de escolha para o tratamento de câncer renal metastático são os inibidores de tirosina quinase (ITK), sunitinibe e pazopanibe. Existem evidências científicas sobre o tratamento do câncer renal com sunitinibe e pazopanibe, como o caso em questão, onde há benefício clínico como aumento do tempo de sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e possivelmente aumento de sobrevida global. O sistema público através de PCDT aprovado pela CONITEC disponibiliza fármacos para o tratamento do câncer renal pelo SUS, dentre os quais conforme consta na diretriz do MS o uso de antiangiogênicos (**sunitinibe**, sorafenibe, **pazopanibe** e bevacizumabe). Apesar de recomendados pela CONITEC desde 2018, os medicamentos ainda não são disponibilizados pelo SUS. A caixa de Sutent® com 28 cápsulas tem custo aproximado de R\$ 16.000 a R\$24.000. O custo do tratamento anual com sunitinibe e pazopanibe é elevado, portanto, sendo estimado entre R\$ 86 mil a R\$ 135 mil.

## 12. Respostas aos questionamentos do Magistrado:

### i. **Eficácia do medicamento SUNITINIBE 50mg (SUTENT®) para o tratamento de neoplasia maligna de rim (CID 10 C64)**

O medicamento sunitinibe tem eficácia para o tratamento de neoplasia maligna de rim (CID 10 C64)

Vide item 03

### ii. **Evidências científicas do fármaco**



O uso de sunitinibe como terapia sistêmica em pacientes com carcinoma renal de células claras metastático está embasado em estudos com boa qualidade metodológica que permitem afirmar que há benefício clínico como aumento do tempo de sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e possivelmente aumento de sobrevida global.

Vide item 04

**iii. Seu fornecimento pelo SUS**

Vide item 08

**iv. Sua liberação pela ANVISA**

Vide item 06

**v. Sua incorporação ao CONITEC**

Vide item 07

**vi. Custo do tratamento perseguido pela Parte Autora**

Vide item 10

**vii. Existência de terapêutica disponibilizadas pelo SUS com igual eficácia para o quadro clínico da Parte Autora (neoplasia maligna de rim - CID 10 C64)**

Não há terapêutica disponibilizadas pelo SUS com igual eficácia para o quadro clínico da Parte Autora (neoplasia maligna de rim - CID 10 C64)

**viii. Fornecimento do medicamento PAZOPANIBE 800mg pelo SUS**

O medicamento VOTRIENT® (pazopanibe) não é fornecido pelo SUS, não sendo, portanto disponível no serviço público, nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020).

**ix. Comparativo de preço entre os medicamentos SUNITINIBE 50mg (SUTENT®) PAZOPANIBE (VOTRIENT®) 800mg**

Existem estudos que indicam que os medicamentos sunitinibe e pazopanibe apresentaram efetividade estatisticamente equivalente e diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o



pazopanibe obteve o melhor resultado. O pazopanibe, nesse contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos. O pazopanibe tem preço mais acessível, portanto e tão eficaz quanto o sunitinibe.

**x. Imprescindibilidade do medicamento SUNITINIBE 50mg (SUTENT®) para o quadro clínico da Parte Autora.**

O uso de sunitinibe como terapia sistêmica em pacientes com carcinoma renal de células claras metastático está embasado em estudos com boa qualidade metodológica que permitem afirmar que há benefício clínico como aumento do tempo de sobrevida livre de progressão, qualidade de vida e possivelmente aumento de sobrevida global. Colocando sob a perspectiva do caso em tela, considerando o diagnóstico de tumor de células claras de origem renal metastático conforme dados médicos acostados ao processo e evidência da eficácia do sunitinibe em relação às drogas disponíveis no SUS para o tratamento dessa condição, com recomendação inclusive da CONITEC favorável à sua incorporação ao SUS, conclui-se que há elementos técnicos para sustentar a indicação de sunitinibe para o caso em análise na presente solicitação. Ademais, a avaliação econômica sugere que seja uma intervenção custo-efetiva. Entretanto, sugerimos que seu uso seja condicionado ao informe regular quanto a progressão da doença no 28º dia dos ciclos 1 a 4 e, após, a cada dois ciclos.

### 13. Referências

NT 57 NAT JUS/CE



NT 119 NAT JUS/CE

NT 194 NAT JUS/CE

NT 276 NAT JUS/CE

NT 469 NAT JUS/CE

Nota Técnica 19864 NAT JUS/RS

Bula.Sutent® malato de sunitinibe. Wyeth. ANVISA

Toni K. Choueiri, M.D. & Robert J. Motzer, M.D. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2017; 376:354-66.

Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med 2014; 370: 1769-70.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med, 2007; 356:115-124.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinibe compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27:3584-90

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, De Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg



U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013, 369(8):722–731.

PORTARIA Nº 1.440, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.

Isandra Oliveira Meirelles, Dulce Helena Nunes Couto e Rodrigo Saar da Costa. Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(8): e00108218.

Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Relatório de Recomendação Nº 406. MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS. Dezembro/2018.

Cabozantinibe para tratamento de primeira linha de câncer renal avançado. Relatório de Recomendação. Nº 570. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Outubro/2020