

PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

Sunitinibe

Indicação: Carcinoma de Próstata do Tipo Neuroendócrino

NATS HC/UFMG

Belo Horizonte, 25 de janeiro de 2019

Potenciais conflitos de interesse: O NATS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais declara não possuir qualquer interesse que possa se configurar em conflito em relação ao uso do sunitinibe para carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta:

Sunitinibe é eficaz e seguro para o tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino comparado à quimioterapia?

Recomendação/força quanto ao uso da tecnologia:

Recomendação: (x) Contra

Força da recomendação, de acordo com a qualidade das evidências

científicas: (x) Forte

Breve justificativa para a recomendação:

A força da recomendação leva em consideração a confiança na estimativa do efeito (qualidade da evidência); comparação dos efeitos (efetividade e segurança) em relação a tratamentos alternativos; grau de confiança na estimativa de valores e preferências em relação aos efeitos e uso de recursos.

Não foram encontrados ensaios clínicos comparativos avaliando o uso do sunitinibe para o tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

Contextualização sobre a doença:

O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino, ou de pequenas células, é um raro tumor e apresenta alta mortalidade – com média de sobrevida de 10 meses após o diagnóstico. Representa cerca de 1% de todos os cânceres de próstata. A maioria dos pacientes com carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino tem doença avançada com baixos níveis de antígeno prostático específico (PSA) ao diagnóstico. Seu tratamento é baseado em quimioterapia citotóxica principalmente, e o esquema etoposídeo/cisplatina é o mais utilizado.

Caracterização da tecnologia:

A angiogênese é um processo fundamental para o crescimento, invasão e crescimento do tumor. O sunitinibe inibe múltiplos receptores da tirosina quinase relacionados ao crescimento tumoral, à angiogênese patológica e à progressão metastática do tumor. O sunitinibe foi identificado como inibidor dos receptores

do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).

Comparadores:

O tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino é preferencialmente realizado com a associação etoposídeo/cisplatina, que está disponível no SUS.

Avaliações prévias da tecnologia:

Não foram encontrados documentos que tenham avaliado o uso do sunitinibe para paciente com carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino produzidos pela CONITEC.

Neste Parecer Técnico-Científico, são apresentadas informações quanto ao uso do sunitinibe especificamente em caso de tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino (ou de pequenas células), devendo-se alertar que a avaliação do sunitinibe para outras indicações extrapola o escopo e a busca de evidências deste Parecer.

Busca e análise de evidências científicas:

Foram consultadas as bases de dados informatizadas de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) e Biblioteca Cochrane. Adicionalmente, buscou-se na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov. Foram obtidas 80 referências com as estratégias de busca e 18 ensaios clínicos avaliando sunitinibe no site Clinical Trials.gov. Não foi encontrado qualquer ensaio clínico que tivesse incluído pacientes com o perfil histológico de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino e que tivessem sido submetidos ao tratamento com sunitinibe.

Estudos incluídos:

Não foram encontrados ensaios que incluíssem pacientes especificamente com a histologia de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

Conclusão: Considerando a falta de estudos sobre o uso do sunitinibe para o perfil de pacientes com carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino conclui-se CONTRA a recomendação do sunitinibe para o tratamento dessa doença.

A falta de estudos comparativos envolvendo pacientes com carcinoma da próstata do tipo neuroendócrino não permite avaliar qualquer benefício clínico adicional para o paciente em comparação com a quimioterapia habitualmente utilizada.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

RESUMO EXECUTIVO.....	3
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	8
1. CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO).....	9
Pergunta estruturada	10
2. INTRODUÇÃO	11
Descrição da condição.....	11
<i>Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)</i>	11
<i>Critérios e métodos diagnósticos</i>	12
<i>Aspectos de prognóstico</i>	15
<i>Diretrizes de tratamento</i>	16
Descrição da tecnologia.....	18
<i>Aspectos regulatórios</i>	18
<i>Informações econômicas</i>	19
<i>Disponibilidade no SUS</i>	19
<i>Disponibilidade na Saúde Suplementar</i>	20
<i>Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)</i>	20
3. MÉTODOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	21
Critérios de elegibilidade de estudos	21
Busca por estudos	21
<i>Seleção dos estudos</i>	22
Avaliação crítica dos estudos incluídos.	22
Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas.....	22
RESULTADOS.....	23
Resultados da busca	23
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	24
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	24
Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade	24
Considerações gerais relacionadas à segurança.....	24
RECOMENDAÇÕES.....	25
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	25
NICE	25
CADTH.....	25
PBAC	25

Scottish Medicines Consortium (SMC)	25
CONCLUSÕES	25
Conclusões finais de efetividade e segurança.	25
REFERÊNCIAS.....	27
ANEXO 1	29
ANEXO 2	31

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico. Um dos hormônios produzidos pelas células corticotróficas da adeno-hipófise.

ADH- Hormônio antidiurético, é um hormônio humano secretado em casos de desidratação e queda da pressão arterial; fazendo com que os rins conservem a água no corpo, concentrando e reduzindo o volume da urina.

CADTH- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health

CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Brasil

CPPC- Carcinoma de próstata de pequenas células ou carcinoma de próstata neuroendócrino da próstata.

CRD – Centre for Reviews and Dissemination – University of York

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group – Escore que quantifica o bem-estar geral dos pacientes.

ECR – Ensaio clínico randomizado

EMA- European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration – agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável pelo registro de medicamentos, entre outros produtos.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence- Reino Unido

PBAC- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Australia

pCODR- pan Canadian Oncology Drug Review

PDGF – Platelet derived growth factor - fator de crescimento de derivados de plaquetas. É um dos inúmeros fatores envolvidos no crescimento e divisão celulares. Tem participação especial na formação de vasos.

VEGF- vascular endothelial growth factor - fator de crescimento endotelial vascular que promove o crescimento de vasos inclusive tumorais.

1. CONTEXTO (OBJETIVO E MOTIVAÇÃO)

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real(1). Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde(2). Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do sunitinibe para tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino quando comparado à associação etoposideo/cisplatina. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do sunitinibe especificamente para tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino (carcinoma de pequenas células), devendo considerar-se que a avaliação do sunitinibe para outras doenças extrapola o escopo deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde(3).

Pergunta estruturada

O sunitinibe (®) é eficaz e seguro para o tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Portadores de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino

I – Sunitinibe

C – Associação etoposídeo/cisplatina

O – Sobrevida global, sobrevida livre de doença, qualidade de vida e eventos adversos

2. INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Aspectos epidemiológicos (prevalência, incidência, fatores de risco)

O carcinoma de próstata permanece como a segunda causa de morte relacionada ao câncer entre os homens americanos. No Brasil é o segundo câncer mais comum em homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma).

Segundo dados disponíveis no site do Instituto Nacional do carcinoma– INCA, estimou-se 68.220 novos casos de carcinoma de próstata para o ano de 2018. Em 2015, última análise disponível, o carcinoma de próstata foi responsável por 14.484 óbitos no Brasil.(4)

A prostatectomia radical com ou sem radioterapia subsequente é a primeira opção para o tratamento curativo. Tumores metastáticos são tratados com antiandrogênios e inibidores de receptores androgênicos. Entretanto o tumor eventualmente adquire resistência à terapia de deprivação androgênica e evolui para uma forma letal de carcinoma de próstata resistente à castração. O desenvolvimento de resistência é, em parte, devido à reativação dos receptores androgênicos. Surgiram, então, medicamentos antagonistas dos receptores androgênicos e medicamentos que bloqueiam localmente a biossíntese dos androgênios. Porém, nem todos os pacientes respondem às novas terapias e mesmo entre os que respondem, metade eventualmente desenvolverá resistência em até dois anos de tratamento. Mais de um quarto dos pacientes com resistência evoluem para a forma mais agressiva do tumor que é o carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.(5)

A diferenciação para tumor neuroendócrino pode resultar em duas formas: (a) tumor neuroendócrino propriamente dito ou puro, conhecido como tumor de próstata de pequenas células. Representa entre 0,5 a 2% dos tumores de próstata e tem prognóstico muito reservado, com expectativa de vida de menos de um ano após o diagnóstico.

(b) tumor neuroendócrino focal.

De 25% a 50% dos tumores neuroendócrinos de próstata apresentam componentes de tumor de próstata de pequenas células e do adenocarcinoma de próstata. Outros 25% a 40% são diagnosticados inicialmente como adenocarcinomas de próstata e recidivam, após terapia hormonal, como carcinoma de próstata de pequenas células.(6) As células neuroendócrinas estão presentes em pequeno número na próstata normal. O número de células neuroendócrinas no tumor parece aumentar com o aumento da agressividade da doença, tendo importante papel na resistência ao tratamento antiandrogênico.

Terapia de deprivação androgênica prolongada ou radioterapia parecem aumentar o número de células neuroendócrinas no carcinoma de próstata. (5)

A mediana de intervalo entre o diagnóstico do adenocarcinoma de próstata e a recidiva como tumor de pequenas células ou neuroendócrino é de 25 meses. (6)

Critérios e métodos diagnósticos

O câncer de próstata um tumor que incide na terceira idade, 75% dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos. Geralmente tem crescimento lento (leva cerca de 15 anos para atingir 1 cm³), mas alguns tipos podem evoluir rapidamente levando ao surgimento de metástases e à morte.(5)

Há três fatores de risco bem definidos para o carcinoma de próstata: idade, história familiar e ser afrodescendente; outros fatores também são considerados, mas todos de menor relevância. Não foram identificadas medidas preventivas eficazes para evitar a doença.(7)

O rastreamento da população, por meio da dosagem de antígeno prostático específico (PSA) no sangue, utilizado durante várias décadas com o objetivo de reduzir a mortalidade por carcinoma de próstata, teve um desfecho decepcionante. Não conseguiu diminuir a mortalidade por carcinoma próstata,

ou o fez de maneira muito discreta, à custa de morbidade para os pacientes diagnosticados e tratados de carcinoma de próstata inicial que nunca seria sintomático.

No Brasil, o Ministério da Saúde, em suas diretrizes, não indica o rastreamento populacional sistemático com PSA, pois não há evidências de que o tratamento de tumores em estadios iniciais tenha uma efetividade que supere os riscos dos efeitos adversos.(7)

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) mantém sua recomendação de que homens a partir de 50 anos devem procurar um profissional especializado, para avaliação individualizada e decisão sobre se submeter ou não ao rastreamento do carcinoma de próstata. Indivíduos da raça negra ou com parentes de primeiro grau com carcinoma de próstata devem começar o rastreamento aos 45 anos, segundo a SBU. O rastreamento deverá ser realizado após ampla discussão de riscos e potenciais benefícios. Após os 75 anos poderá ser realizado apenas para aqueles com expectativa de vida acima de 10 anos.(8)

Dessa forma, para os indivíduos que quiserem se submeter ao rastreamento, o exame só deve ser feito depois que forem esclarecidos sobre o balanço entre os poucos benefícios esperados e potenciais danos à sua saúde.

O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino (ou de pequenas células) é um subtipo raro de tumor prostático, representando aproximadamente 1%, ou menos entre todos os pacientes com carcinoma de próstata. O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino apresenta uma peculiaridade: não cursa com níveis elevados de PSA e apresenta redução de receptores androgênicos. Essa característica, não alteração do PSA, faz do toque retal um importante meio de suspeição precoce.(6)

Portadores de carcinoma de próstata são, na maioria absoluta, assintomáticos. O diagnóstico definitivo do carcinoma de próstata é estabelecido pela biópsia, realizada preferencialmente por via transretal guiada por ultrassom. Por ser exame invasivo com riscos de complicações, sua execução deve ser limitada a indivíduos com suspeita de carcinoma de

próstata, determinada pela alteração do PSA e/ou exame digital retal da próstata.

A biópsia é indicada para pacientes com toque retal alterado, independentemente do valor encontrado na dosagem do PSA. A biópsia também pode ser realizada em pacientes com PSA > 10 ng/mL na ausência de suspeita de prostatite aguda. Quando os níveis de PSA se encontram entre 2,5 e 4 ng/mL, a biópsia deve ser considerada em pacientes jovens ou pertencentes a grupos de risco. Naqueles com PSA entre 4 e 10 ng/mL deve-se considerar a relação entre PSA livre e total: indicada se < 10%.⁽⁹⁾

A histologia do tumor prostático foi classificada por Donald F. Gleason em 1966 (escore de Gleason). O padrão do escore de Gleason¹ foi atualizado em 2005 e faz parte do estadiamento do tumor de próstata.⁽⁹⁾

A prostatectomia radical com ou sem radioterapia subsequente é a primeira opção para o tratamento curativo. Por meio da cirurgia e retirada de linfonodos regionais, pode-se proceder o estadiamento da doença, o que orienta a conduta terapêutica e avalia o prognóstico em termos de recidiva ou evolução da doença.

O estadiamento do carcinoma de próstata é baseado no tamanho do tumor (T), presença de linfonodos acometidos (N), presença de metástases (M) da *Union for International Cancer Control* (UICC). Para melhor acurácia, devem ser conhecidos o PSA e o escore de Gleason.⁽⁹⁾ O estadiamento do carcinoma de próstata está disponível no **Anexo 1**. O escore de Gleason não é usado para a classificação do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

O diagnóstico do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino é feito por meio de uma biópsia da próstata por agulha. Entretanto, a morfologia e a

¹ O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata: o primeiro, chamado de padrão primário, representa as características encontradas na maior parte do tumor, sendo classificado em 5 graus de diferenciação; o outro, o padrão secundário, representa a menor parte encontrada e é também classificado em 5 graus. Com a soma dos respectivos graus obtém-se o escore de Gleason.⁽⁷⁾

imunohistoquímica para marcadores neuroendócrinos continuam um desafio para esse tipo de tumor.(10)

O exame microscópico é o padrão para estabelecer o diagnóstico do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino. A morfologia do tumor mostra características histológicas semelhantes a carcinomas de pequenas células de outros órgãos, inclusive do pulmão. Apresentam-se como células individuais que tendem para a forma oval ou com citoplasma escasso angulado, limites indistintos e moldagem nuclear. As mitoses e apoptoses são frequentes, tornando a necrose uma característica comum.

Quando estão presentes elementos característicos do tumor mais frequente de próstata, o adenocarcinoma, o diagnóstico de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino torna-se mais difícil, podendo ser confundido com células de padrão desdiferenciado ou de alto grau (padrão Gleason 5). Uma maneira de distinguir o neuroendócrino da próstata do carcinoma neuroendócrino pulmonar é que, pelo menos um marcador PSA [PSMA (*Prostate-Specific Membrane Antigen*), PSAP (*Prostate Specific Acid Phosphatase*) ou P501s (*Prostein*)] pode ser positivo, o que não ocorre nos tumores pulmonares. Quando presentes, a coloração é fraca em comparação ao adenocarcinoma convencional de próstata, o que reflete a falta de resposta à terapia hormonal. (6)

Apesar do padrão para o diagnóstico ser a morfologia microscópica, a maior parte dos patologistas procura confirmar o diagnóstico com marcadores neuroendócrinos como cromogranina A, sinaptofisina, enolase neurônio-específica e CD56.(6)

Aspectos de prognóstico

O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino é agressivo e apresenta metástase precoce com prognóstico sombrio de sobrevida média de 10 meses após o diagnóstico.(6)

Da mesma forma que o adenocarcinoma de próstata, a incidência do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino é maior em afrodescendentes

em comparação a caucasianos. Entretanto, a sobrevida em afrodescendentes com esse tipo de tumor é maior que nos caucasianos, sugerindo que a doença seja menos agressiva nos primeiros.

A idade média da apresentação do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino é entre 65 e 69 anos, semelhante à idade de surgimento de outros tipos de carcinoma de próstata. Apresenta propensão a metástases sistêmicas o que caracteriza sua natureza agressiva e mau prognóstico.

No momento do diagnóstico, aproximadamente 75% dos pacientes já estão em fase avançada da doença. As metástases são comuns em nódulos linfáticos, fígado, ossos, pulmão, cérebro, pericárdio, reto e bexiga. Além disso, em 30% dos casos, o foco primário pode não ser identificado. Em relação a metástases ósseas, o carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino apresenta-se com lesões osteolíticas enquanto o adenocarcinoma de próstata apresenta lesões osteoblásticas e densas. Em cerca de 10% dos pacientes os sintomas apresentados podem estar relacionados a metástases que secretam hormônios, como os hormônios hipofisários adrenocorticotrófico (ACTH) ou hormônio antidiurético (ADH), podendo levar à manifestação de síndromes paraneoplásicas.

Geralmente a sobrevida é inferior a um ano na doença difusa, com média de 10 meses e de 34 meses em carcinomas limitados à próstata. Não parece haver diferença entre a sobrevida no carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino puro e no adenocarcinoma de células mistas, com componentes de adenocarcinoma e de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.(6)

Diretrizes de tratamento

As opções terapêuticas disponíveis para o carcinoma de próstata de qualquer tipo variam conforme a agressividade do tumor e características do paciente e incluem (7):

a) observação clínica;

b) vigilância ativa, em casos de bom prognóstico ou em pacientes com comorbidades; ou

c) condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou a radioterapia, nos pacientes com tumores de comportamento agressivo.

Não discutiremos aqui as opções terapêuticas para carcinoma de próstata de baixo risco ou de risco intermediário. Os portadores de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino têm alto potencial de risco de recidiva e perfil de doença agressiva.

Apesar de não haver padronização no tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino, o mesmo se baseia em tratamentos utilizados para o mesmo tipo histológico de origem pulmonar envolvendo a quimioterapia. A radioterapia também é uma opção quando o objetivo é a palição de sintomatologia de metástases e para a complementação do controle local da doença, já que os pacientes não são comumente candidatos ao tratamento cirúrgico. Entretanto, quando o carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino apresenta-se em estágios iniciais, com localização focal do tumor, a cirurgia é frequentemente uma opção, podendo ser curativa.

Os quimioterápicos mais recomendados são a cisplatina e o etoposídeo. A terapia de ablação androgênica, amplamente utilizada no tratamento do adenocarcinoma de próstata, não é indicada no carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino. Acredita-se que a terapia aumenta a progressão da diferenciação neuroendócrina. A causa disso é provavelmente a carência de células receptoras de androgênios, levando assim a um aumento progressivo de neoplasia hormônio-refratária.(6)

Em fevereiro de 2016, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) publicou novos protocolos para o tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino. Nesses protocolos, independente do estágio, o carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino deve ser tratado com drogas citotóxicas como cisplatina/etoposídeo, docetaxel/carboplatina ou os pacientes devem ser encaminhados para participar de estudos clínicos. (6)

Descrição da tecnologia

A angiogênese é um processo fundamental para o crescimento, invasão e crescimento do tumor. O sunitinibe (Sutent®;Pfizer) inibe múltiplos receptores da tirosina quinase relacionados ao crescimento tumoral, à angiogênese patológica e à progressão metastática do tumor. O sunitinibe foi identificado como inibidor dos receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e dos receptores do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF).

Aspectos regulatórios

O sunitinibe (malato), tem nome comercial Sutent®, produzido pelos Laboratórios Pfizer Ltda. Tem indicação de bula no Brasil para o tratamento de:

- tumor estromal gastrointestinal (GIST) após falha do tratamento com mesilato de imatinibe em decorrência de resistência ou intolerância.
- carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado.
- tumor neuroendócrino pancreático não ressecável.(11)

Número do registro do medicamento de marca Sutent®: - 1.0216.0205

Vencimento do registro: 10/2021

O registro do Sutent® no FDA americano não contempla o tratamento do carcinoma de próstata neuroendócrino. As indicações de bula registrada no FDA são as seguintes:(12)

- Tratamento de tumor estromal gastrointestinal (GIST) após progressão ou intolerância ao imatinibe
- Tratamento adjuvante para carcinoma de células renais
- Tratamento para carcinoma renal de pacientes com alto risco de recorrência, após nefrectomia.

- Tratamento de carcinoma neuroendócrino pancreático bem diferenciado em paciente com tumor localmente avançado irresssecável ou metastático.

A *European Medicine Agency* (EMA) registrou o Sutent® para as mesmas indicações do FDA, também sem incluir a indicação para carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.(13)

Informações econômicas

Sunitinibe (Sutent®) - apresentações disponíveis no mercado (para uso oral)
preços unitários:

- Cápsula de 12,5 mg: R\$122,94
- Cápsula de 25 mg: R\$245,88.
- Cápsula de 50 mg: R\$319,72 a R\$ 491,76.

Dados de preço foram obtidos no Banco de Preços em Saúde – média dos últimos 18 meses.(14)

Não foram encontrados ensaios clínicos avaliando o sunitinibe para tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino e, portanto, a dose recomendada é desconhecida, impossibilitando o cálculo do custo mensal de tratamento.

Disponibilidade no SUS

Exceto pela talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo, pelo mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia Llnfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, pelo trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, pelo rituximabe para a quimioterapia do linfoma difuso de grandes células-B e do linfoma folicular e pelos dasatinibe e nilotinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica de adultos, o Ministério da Saúde

e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. (15)

Para o caso de tumores neuroendócrinos de próstata, os protocolos habitualmente utilizados no SUS preveem a utilização de octreotida para tratamento de tumores de baixo risco e associação de etoposídeo e cisplatina para tumores de alto risco. Vale notar que o sunitinibe não tem indicação de bula para tratamento de tumores de próstata do tipo neuroendócrino.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O sunitinibe não foi incluído na cobertura mínima prevista pelo rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

A maior parte dos carcinomas neuroendócrinos pouco diferenciados se apresenta, ao diagnóstico, já como localmente avançados ou metastáticos. A primeira linha de quimioterapia sistêmica recomendada é o uso de platina (cisplatina ou carboplatina) e etoposídeo (4 a 6 ciclos). Esses esquemas têm boa taxa de resposta, mas frequentemente a duração da resposta é pequena. (16)

No SUS estão disponíveis habitualmente as quimioterapias com a associação de etoposídeo/cisplatina para tumores neuroendócrinos pouco diferenciados e de alto risco.

Não foram encontrados estudos que comparassem o uso de sunitinibe ao tratamento com platina (cisplatina ou carboplatina) associada ao etoposídeo para tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

3. MÉTODOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de elegibilidade de estudos

Critérios de inclusão:

- Participantes: pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma de próstata com transformação neuroendócrina ou carcinoma neuroendócrino puro (pequenas células); *performance status* de 0, 1 ou 2, uma vez que o carcinoma de próstata neuroendócrino ou de pequenas células evolui rapidamente e compromete as atividades diárias dos pacientes; presença de metástases viscerais, inclusive cerebrais frequentes nesse perfil de pacientes.
- Intervenção: sunitinibe como tratamento de primeira linha ou subsequentes.
- Comparadores: alternativas disponíveis no SUS
- Desfechos: sobrevida global e eventos adversos (primários), sobrevida livre de doença e qualidade de vida (secundários)
- Tipo de estudo: prioritariamente buscamos revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade. Na falta de revisões sistemáticas de boa qualidade metodológica, buscamos ensaios clínicos randomizados com baixo risco de viés de boa qualidade metodológica.

Busca por estudos

Bases de dados

Foram consultadas as bases de dados informatizadas de referências bibliográficas MEDLINE (via PubMed), *Centre of Reviews and Dissemination*

(CRD) e Biblioteca Cochrane. A busca foi realizada dia 15/02/19. Não houve restrição de idioma.

Adicionalmente, buscou-se na base de registros de ensaios clínicos Clinicaltrials.gov por estudos finalizados sobre o uso do sunitinibe para tratamento do carcinoma de próstata com diferenciação neuroendócrina.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca com as respectivas palavras-chave estão descritas no **Anexo 2**. Também foi realizada busca manual procurando-se por informações secundárias, sobretudo avaliações de agências de tecnologias em saúde do Brasil e de outros países.

Seleção dos estudos

Os títulos e resumos de todas as referências identificadas foram avaliados quanto à elegibilidade para esse parecer. A seleção dos estudos foi feita por dois pareceristas independentes. Os textos completos dos estudos elegíveis foram então lidos e classificados como incluídos ou excluídos, de acordo com os critérios de inclusão. As divergências quanto à inclusão ou não dos estudos foram resolvidas por consenso.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados seria avaliado pela tabela de Risco de Viés da Cochrane (*Risk of bias Table*). (17)

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

A abordagem GRADE (18) seria utilizada para avaliar o grau de certeza das evidências obtidas para cada desfecho ao final do PTC. Foi utilizado o GRADE para avaliar ensaios clínicos originais.

Para avaliar o grau de certeza da evidência obtida, os seguintes critérios foram julgados:

- Limitações metodológicas dos estudos;

- Inconsistência de resultados dos diferentes estudos;
- Presença de evidência indireta;
- Imprecisão da estimativa de efeito;
- Presença de viés de publicação.

A partir deste julgamento, a qualidade da evidência foi classificada em:

- Alta (é improvável que estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Moderada (pouco provavelmente estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Baixa (muito provavelmente estudos futuros mudem a confiança nos resultados existentes);
- Muito baixa (incerteza quanto aos resultados existentes).

RESULTADOS

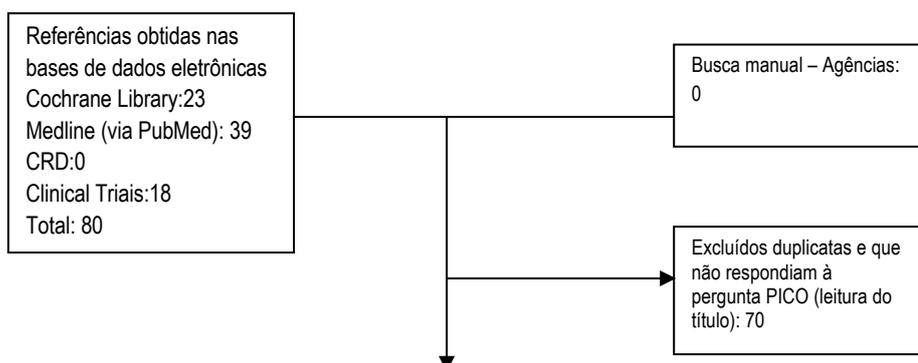
Resultados da busca

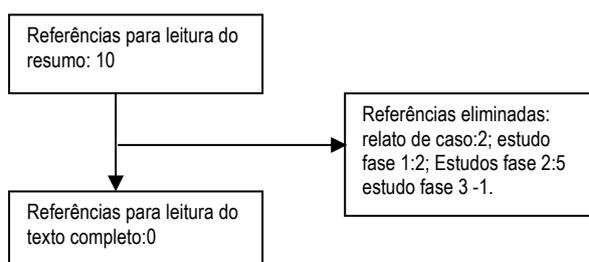
Foram obtidas 80 referências com as estratégias de busca. Não foi encontrado qualquer ensaio clínico que tivesse incluído pacientes com o perfil histológico de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino e que tivessem sido submetidos ao tratamento com sunitinibe.

Na pesquisa no site Clinical Trials.gov, encontramos 18 ensaios avaliando a utilização do sunitinibe no carcinoma de próstata, nenhum deles incluía exclusivamente o perfil histológico desejado.

O processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção até os estudos incluídos.





Caracterização e resultados dos estudos incluídos

Não foram encontrados outros estudos comparativos que avaliassem o uso do sunitinibe no tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

Não se aplica

Não foram localizados outros estudos em andamento sobre o tema que não tenham sido publicados, nem mesmo no Clinicaltrials.

Considerações gerais relacionadas à eficácia e efetividade

Não encontramos qualquer ensaio clínico que abordasse o uso do sunitinibe na situação proposta na pergunta PICO desse estudo.

Até que sejam conduzidos ensaios incluindo pacientes com carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino, comparando a quimioterapia habitualmente utilizada com o uso do sunitinibe, nada se pode afirmar sobre algum eventual benefício da droga.

Considerações gerais relacionadas à segurança

Não se aplica

RECOMENDAÇÕES

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

Não foi localizada qualquer avaliação da CONITEC sobre o uso de sunitinibe para tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

A utilização e financiamento da droga em outros países, que possuem agências de ATS e avaliam a pertinência da cobertura dos medicamentos para sua população estão descritas a seguir:

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Não foi localizada qualquer avaliação do sunitinibe para tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

CADTH - pCODR – Canadá

O Comitê de especialistas da Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) não avaliou o uso de sunitinibe no tratamento do carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

PBAC- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália

A Agência australiana não avaliou o uso do sunitinibe para tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - Escócia

A agência escocesa não avaliou o uso do sunitinibe para tratamento de carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino.

CONCLUSÕES

Conclusões finais de efetividade e segurança.

O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino, quer coexista com o adenocarcinoma, quer seja resultado da transformação tardia após resistência

às terapias de deprivação androgênica, quer seja como neuroendócrino puro, apresenta progressão rápida para doença visceral e prognóstico reservado.

O carcinoma de próstata do tipo neuroendócrino, diferente do clássico adenocarcinoma de próstata, apresenta resistência à ablação androgênica, metástases viscerais frequentes, metástases ósseas líticas, baixo nível de PSA e alta taxa de resposta à quimioterapia baseada em platina.

Até o momento, a quimioterapia à base de platina é a única modalidade de tratamento capaz de produzir alguma resposta.

Não foram encontrados ensaios clínicos que testassem a eficácia do sunitinibe para o paciente com esse tipo de tumor de próstata comparado à quimioterapia à base de platina.

O medicamento sunitinibe não tem indicação de bula para tratamento de carcinoma neuroendócrino quer seja no Brasil, nos Estados Unidos ou na Europa – demonstrando não haver ensaios que mostrem qualquer benefício com seu uso.

As agências internacionais e a CONITEC não fizeram qualquer avaliação da droga para esse perfil de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.). Rockville, MD; 2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *BMJ*. 1999;318:1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4a. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
4. Instituto Nacional do Câncer I. Câncer de próstata [Internet]. 2018. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>
5. Yadav SS, Li J, Stockert JA, Herzog B, O'Connor J, Garzon-Manco L, et al. Induction of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer Cells by Dovitinib (TKI-258) and its Therapeutic Implications. *Transl Oncol* [Internet]. 2017 Jun;10(3):357–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936523317300141>
6. De Souza CHC, De Alencar JM, Carneiro KS, Junior ADA, Passos MAT, De Araújo SMLL. Carcinoma Prostático de Pequenas Células (Neuroendócrino): Relato de Caso. *Rev Saúde* [Internet]. 2013 Dec 1;4(1.2):17. Available from: <http://editorauss.uss.br/index.php/RS/article/view/922>
7. CONITEC. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata [Internet]. Brasília; 2015. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostata_CP.pdf
8. Sociedade Brasileira de Urologia. Nota Oficial 2017 – Rastreamento do Câncer de Próstata [Internet]. 2017. Available from: <http://sbu-sp.org.br/noticias/nota-oficial-2017-rastreamento-do-cancer-de-prostata/>
9. Aguinaldo Cesar Nardi... [et al.]. Diretrizes Urologia AMB. Rio de Janeiro; 2014.
10. Weprin S, Yonover P. Small Cell Carcinoma of the Prostate: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Urol Case Reports* [Internet]. 2017 Jul;13:61–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214442016301498>
11. ANVISA. Sutent Bula [Internet]. 2018. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
12. FDA - Food and Drug Administration. Sutent FDA label [Internet]. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021938s033lbl.pdf

13. EMA-European Medicines Agency. Sutent [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent>
14. Saúde BM da. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. [cited 2018 Nov 7]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
15. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde [Internet]. PORTARIA Nº 357, DE 8 DE ABRIL DE 2013. 2013 [cited 2018 Nov 9]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0357_08_04_2013.html
16. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Poorly Differentiated (High-Grade) Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas. *Pancreas* [Internet]. 2010 Aug;39(6):799–800. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006676-201008000-00009>
17. Higgins JPT GS (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. 5.1. The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>

ANEXO 1

Fonte: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Protocolo. 2015. CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Estadio TNM

T - Tumor Primário

TX - O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 - Não há evidência de tumor primário.

T1- Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem.

T1a - Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.

T1b - Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.

T1c - Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido a PSA elevado).

T2 - Tumor confinado à próstata. [Nota: Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c.]

T2a - Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.

T2b - Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos .

T2c - Tumor que envolve ambos os lobos.

T3 - Tumor que se estende através da cápsula prostática. [Nota: A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3.

T3a - Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.

T3b - Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).

T4 - Tumor que está fixo ou que invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais; esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, e/ou parede pélvica.

N - Linfonodos Regionais

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 - Ausência de metástase em linfonodo regional.

N1 - Metástase em linfonodo regional.

M – Metástase à Distância (*)

M0 - Ausência de metástase à distância.

M1 - Metástase à distância

M1a - Linfonodo(s) não regional(ais)

M1b - Osso(s)

M1c - Outra(s) localização(ões).

(*) Nota: Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c.

Classificação Patológica - pTNM

As categorias pT e pN correspondem às categorias T e N. Inexiste a categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT.

Nota: Metástase inferior a 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Gradação Histopatológica - G

GX - O grau de diferenciação não pode ser avaliado.

G1 - Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).

G2 - Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).

G3-4 Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Grupamento por estadios

Estadio	Tumor	Linfonodo	Metástase
Estadio I	T1, T2a	N0	M0
Estadio II	T2b, T2c	N0	M0
Estadio III	T3 ou T4	N0	M0
Estadio IV	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Grupos prognósticos

Grupo	Tumor	Linfonodos	Metástases	PSA (ng/mL)	Gleason
Grupo I	T1a-c	N0	0	<10	≤ 6
	T2a	N0	0	<10	≤ 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	0	<20	7
	T1a-c	N0	0	≥10 e <20	≤ 6
	T2a,b	N0	0	<20	≤ 7
Grupo IIB	T2c	N0	0	Qualquer	Qualquer
	T1-2	N0	0	≥20	Qualquer
	T1-2	N0	0	Qualquer	≥8
Grupo III	T3a,b	N0	0	Qualquer	Qualquer
Grupo IV	T4	N0	0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer T	N1	0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer	1	Qualquer	Qualquer

Nota: quando o PSA ou o escore de Gleason não estão disponíveis, o grupamento deve ser determinado pela categoria T associado à aquele que estiver disponível, seja PSA ou Gleason. Quando nenhum dos dois estiver disponível, não é possível estabelecer o grupamento prognóstico; usa-se então o grupamento por estadios.

ANEXO 2

Estratégias de busca em bases de dados e o número de artigos selecionadas

Base	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
Medline via Pubmed	((("Carcinoma, Neuroendocrine"[Mesh] OR "Carcinoma, Small Cell"[Mesh]) AND "Prostatic Neoplasms"[Mesh]) AND "Sunitinib"[Mesh]	0	0
	"Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND "Sunitinib"[Mesh]	39	0
Cochrane Library	'sunitinib and prostate in Title Abstract Keyword' and Cochrane Review	0	0
	'sunitinib and prostate in Title Abstract Keyword' and trials	23	0
CDR	'sunitinib and prostate'	0	0
Clinical trials.gov	sunitinib and prostate cancer or prostate neoplasm	18	0
Busca manual - Agências CONITEC NICE CADTH MSAC Scottish	Sunitinib or Sutent and prostate cancer	0	0
		0	
		0	
		0	
		0	



Ministério da Saúde
Secretaria Executiva
Gabinete da Secretaria Executiva
Coordenação-Geral de Gestão de Demandas Judiciais em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 5561/2019-CGJUD/SE/GAB/SE/MS

1. **ASSUNTO**

- 1.1. NEOPLASIA PRÓSTATATA TIPO NEUROENDÓCRINO
- 1.2. MEDICAMENTO - SUNITIBE

2. **QUESITOS**

- 2.1. O paciente apresentou diagnóstico de Neuroendócrino de Próstata quando?
- 2.2. Foi realizado imuno-histoquímica confirmando subtipo neuroendócrino?
- 2.3. Qual foi o resultado da imuno-histoquímica? quais os marcadores positivos?
- 2.4. Qual é a dosagem de PSA mais recente?
- 2.5. Houve cirurgia para o tratamento da doença inicial?
- 2.6. Paciente apresentou recidiva? apresenta doença metastática? em quais sítios?
- 2.7. Qual é a função renal remanescente (creatinina)?
- 2.8. Houve algum tratamento prévio? qual? por quanto tempo? qual a resposta?
- 2.9. Como foi feita a avaliação de progressão após tratamento ? com exame de imagem?
- 2.10. Quais foram os resultados dos exames de imagem?
- 2.11. O paciente já recebeu Sunitinibe previamente? houve resposta?
- 2.12. O paciente já usou outro inibidor de tirosina quinase? qual ? como foi a resposta? Houve progressão ?
- 2.13. Qual a condição clínica do paciente hoje? segundo a tabela de performance ECOG?
- 2.14. Já recebeu Quimioterapia? por quanto tempo? houve resposta?



Documento assinado eletronicamente por **Omar Ali Abdallah, Médico(a)**, em 24/10/2019, às 12:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0011896126** e o código CRC **DFCB8BC4**.

Referência: Processo nº 00737.013456/2019-43

SEI nº 0011896126