

Sunitinib

Tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST) en 2^a línia i carcinoma de cèl·lules renals avançat o metastàtic

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'hebron
Data 14/06/2007 Codi 09/07

1.- SOL·LICITUT I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: Dr. Calvo/ Dra. Valverde

Servei: Oncologia mèdica

Justificació de la sol·licitud: Tractament de tumors malignes no ressecables i/o metastàsics de l'estroma gastrointestinal (GIST) després del fracàs al tractament amb mesilat d'imatinib degut a resistència o intolerància. (No hi ha alternativa aprovada actualment per a aquesta indicació).

Tractament del càncer de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic després de progressió a citokines/interferó o en 1^a línia. (No hi ha alternativa en 2^a línia i en 1^a línia és superior a l'interferó alfa)

Data recepció de la sol·licitud: 10/05/2007

Autors: Elena Florensa , Juan Carlos Juárez, Maria José Carreras , Lourdes Girona

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Sunitinib

Nom comercial: Sutent®

Laboratori: Pfizer

Grup terapèutic. Denominació: Inhibidor de tirosin cinasa Codi ATC: L01XE

Via d'administració: oral

Dispensació: Diagnòstic hospitalari. EL SCS estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Sutent® s'ha d'efectuar des dels Serveis de Farmàcia dels hospitals de la XHUP

Via de registre: centralitzat (EMEA)

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost por unitat PVL amb IVA
Càpsules dures 12,5 mg	30	6547090	44,2 €
Càpsules dures 25 mg	30	6547106	88,4 €
Càpsules dures 50 mg	30	6547113	176,8 €

3.- AREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

El malat de sunitinib inhibeix múltiples receptors tirosin cinasa (RTKs) que estan implicats en el creixement tumoral, l'angiogènesi patològica i la progressió a metastasi del càncer. S'ha identificat com un inhibidor dels receptors del factor de creixement derivat de plaquetes (PDGFR α i PDGFR β), dels receptors dels factors de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), del receptor de factor de cèl·lules mare (KIT), de la tirosin cinasa 3 tipus Fms (FLT3), del factor estimulador de colònies (CSF-1R), i del receptor del factor neurotròfic derivat de la línia cel·lular glial (RET).

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data de aprovació

AEMPS i EMEA:

- Tractament de tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST) no ressecables i resistents o intolerants a imatinib.
- Tractament de carcinoma de cèl·lules renals avançat i/o metastàtic (CRM)

FDA: Idem a EMEA

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Es realitzen cicles de 6 setmanes: 4 setmanes consecutives de tractament i 2 de descans. La dosi recomanada és de 50 mg diaris per via oral durant les 4 setmanes de tractament. Es poden aplicar modificacions de la dosi amb variacions de 12,5 mg en base a la seguretat i la tolerabilitat individual. La dosi diària màxima és de 87,5 mg i la mínima de 37,5 mg.

3.4 Farmacocinètica.

Absorció

Després de l'administració oral de sunitinib, generalment s'observen les concentracions màximes (C_{màx}), de 6 a 12 hores després d'administrar la dosi. Els aliments no influeixen en la biodisponibilitat del sunitinib.

Distribució

La unió de sunitinib i el seu metabolit actiu principal a proteïnes plasmàtiques humanes en els assaigs in vitro fou del 95% i del 90% respectivament sense cap dependència aparent de la concentració. El Vd= 2230 l, el que indica que es distribueix als teixits.

Metabolisme

Sunitinib es metabolitza principalment pel CYP3A4, enzim del citocrom P450, que origina el seu metabolit actiu principal, el qual es metabolitza encara més pel CYP3A4. L'administració concomitant amb inductors de la família CYP3A4 pot reduir les concentracions de sunitinib.

Eliminació

S'excreta principalment a través de les femtes (61%), sent l'eliminació renal del fàrmac i dels seus metabolits del 16% de la dosi administrada. L'aclariment total està entre 34-62 l/h.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles en el Hospital.

Característiques comparades amb altres alternatives terapèutiques					
Medicament	IFN α	IL-2	IFN + IL-2	Sorafenib	Sunitinib
Presentació	Xeringa 3MUI, 4.5MUI,6MUI, 9MUI	Vial 18MUI		Comprimits 200 mg	Càpsules 25 mg
Posologia	Setm 1: 3 MUI, 3xsetm Setm2: 9 MUI, 3 x setm Setm 3-6:18 MUI 3 x setm	Setm 1: 18MUI , 5 xsetm Setm 2-4: 9-18MUI, 5 x setm El cicle es pot repetir cada 4 setmanes		400mg/12h	50mg/dia x 4 setm + 2 setm de descans
Característiques diferencials	Taxes de resposta variables (6 -20%) amb efectes adversos importants			Perfil d'efectes adversos similars. sunitinib indicat en primera línia, sorafenib en 2ª línia	

4.- AVALUACIÓ DE L' EFICÀCIA.

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Per la indicació de tumors del tracte gastrointestinal resistents o intolerants al tractament amb imatinib, existeix publicat un assaig en fase III (**Demetri et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial.** Lancet. 2006.)

Pel que fa al càncer de cèl·lules renals avançat o metastàtic hi ha un estudi en fase III on es compara amb interferó en primera línia (**Motzer et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma.** N Engl J Med. 2007) i dos estudis en fase II on s'utilitza com a 2^a línia

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

TUMOR D L'ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

Referència: Demetri et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38

Breu descripció

- Nº de pacients :312
- Disseny: assaig clínic en fase III multicèntric, randomitzat, doble cec, controlat amb placebo en pacients intolerants o amb tumors resistents a imatinib
- Tractament grup actiu i tractament grup control: sunitinib 207 pacients vs placebo 105 pacients
- Criteris de inclusió:diagnòstic de GIST no ressecable i fracàs o intolerància amb imatinib. Adequada funció renal, hepàtica i cardíaca.
- Tipus d'anàlisi:Intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Sunitinib (N=207)	Placebo (N=105)	HR (IC 95%)	P
Resultat principal: Temps fins a progressió (TTP) (mitja de setmanes) (IC 95%)	27,3 (16 - 32.1)	6,4 (4,4 - 10)	0,33 (0,23 - 0,47)	P< 0,0001
Resultats 2 aris d'interès: Supervivència lliure de progressió (SLP) (setmanes)	24,1 (11,1 - 28,3)	6 (4,4 - 9,9)	0,33 (0,24 - 0,47)	P< 0,0001
Lliures de progressió almenys 24 setmanes (% de pacients)	16	1		
Supervivència global (%)	86	75	0,49 (0,29 - 0,83)	
Taxa de resposta objectiva (ORR)(%):	7	0		P= 0,006
- Resposta parcial	7	0		
- Malaltia estable	58	48		
- Malaltia progressiva	19	37		

Es va abandonar el cec de l'assaig abans del final degut als resultats inicials obtinguts.

La mortalitat va ser del 14% en els pacients tractats amb sunitinib front al 25% pel grup de placebo.

La mitjana en la supervivència global mitja no es va assolir en cap dels braços de tractament en el moment de l'anàlisi.

CARCINOMA RENAL METASTÀSIC (CRM)(1^a LÍNIA)

Referència: Motzer et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24.					
Breu descripció					
-Nº de pacients :750					
-Disseny: assaig clínic en fase III multicèntric, randomitzat,(obert) per avaluar l'eficàcia i seguretat de sunitinib comparat amb interferó alfa en pacients amb CRM no tractats prèviament					
-Tractament grup actiu i tractament grup control: sunitinib 375 pacients (50 mg 4 setmanes + 2 setmanes descans) vs interferó alfa 375 pacients (inj. sc. 3 vegades/setm : 1 ^a setm. 3MU, 2 ^a setm. 6MU i 9 MU la resta). ECOG: 0-1*					
-Criteris d'inclusió: RCM confirmat histològicament sense teràpia prèvia. Adequada funció renal, hepàtica i cardíaca. Sense metastasis cerebrals, ni hipertensió incontrolada o episodis cardiovascular durant els 12 mesos previs.					
- Pèrdues: 15 pacients del grup d'interferó van retirar-se de l'estudi					
-Tipus d'anàlisi:Intenció de tractar					
Resultats					
Variable avaluada en l'estudi	Sunitinib (N=375) (IC 95%)	Interferó alfa (N=375) (IC 95%)	HR (IC 95%)	P	
<i>Resultat principal:</i> Supervivència lliure de progressió (SLP) (mesos)	11 (10 - 12)	5 (4 - 6)	0,42 (0,32 - 0,54)	P< 0,001	
<i>Resultats secundaris de interès</i> Taxa de resposta objectiva (ORR)(%):	31 (26 - 36)	6 (4 - 9)		P< 0,001	
Supervivència global (%):	87	83	0,65 (0,45 - 0,94)	P= 0,02**	

En el moment de l'anàlisi no es va assolir la supervivència global mitjana en cap dels 2 braços.

* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (màxima puntuació 5):

- 0 = pacient totalment assintomàtic que és capaç de realitzar una feina i activitats normals de la vida diària.

- 1 = el pacient presenta símptomes que no li impedeixen realitzar la seva feina ni les activitats de la vida diària. El pacient només roman al llit durant les hores de son nocturna.

** En el moment de l'anàlisi no es va aconseguir el nivell de significació preespecificat

En un segon anàlisi realitzat al Febrer de 2007, els resultats del qual s'han presentat al congrés de la ASCO 2007, s'ha obtingut:

- **PFS:** 11 mesos en el grup de sunitinib vs 4 mesos en el grup IFN (**P< 0,000001**)

- **ORR (%)**: 44% en el grup de sunitinib vs 11% en el grup IFN (**P< 0,000001**)

CARCINOMA RENAL METASTÀSIC (CRM)(2^a LÍNIA)

<p>Referència: Motzer J et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006 – Vol 295, No. 21</p>		<p>Referència: Motzer et al. Activity of SU11248, a Multitargeted Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor, in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Journal of clinical oncology – Vol 24, No.1</p>
<p>Breu descripció -Nº de pacients :105 -Disseny: assaig clínic pivotal en fase II, multicèntric, obert, no randomitzat, no cec per avaluar eficàcia i seguretat de sunitinib en pacients amb fracàs a teràpia prèvia amb citocines. -Tractament grup actiu i tractament grup control: 106 pacients tractats amb sunitinib (50 mg 4 setmanes + 2 setmanes descans). Augment i reducció de dosi segons tolerància - criteris d'inclusió: pacients amb RCM refractaris a tractament previ amb citocines (IFN alfa o IL-2). ECOG 0-1, valors de lipasa i amilasa normals y valors hematològics, hepàtics, renals i cardíacs normals. Sense metàstasis cerebrals, ni hipertensió incontrolada o episodis cardiovascular durant els 12 mesos previs -Tipus d'anàlisi: Intenció de tractar</p>		<p>Breu descripció -Nº de pacients :63 -Disseny: assaig clínic en fase II, obert, no randomitzat, no cec per avaluar eficàcia i seguretat de sunitinib en pacients amb fracàs a teràpia prèvia amb citocines -Tractament grup actiu i tractament grup control: 63 pacients tractats amb sunitinib (50 mg 4 setmanes + 2 setmanes descans) Augment i reducció de dosi segons tolerància. - criteris d'inclusió: pacients amb RCM refractaris a tractament previ amb citocines (IFN alfa o IL-2). ECOG 0-1, valors de lipasa i amilasa normals y valors hematològics, hepàtics, renals i cardíacs normals. Sense metàstasis cerebrals, ni hipertensió incontrolada o episodis cardiovascular durant els 12 mesos previs -Tipus d'anàlisi: Intenció de tractar</p>
Resultats		
Variable avaluada en l'estudi (IC 95%)	Sunitinib (N=105) investigador/ laboratori independent	Sunitinib (N= 63)
<p>Resultat principal: Taxa de resposta objectiva (ORR)(%):(Resposta parcial + resposta completa basada en criteris RECIST) - Resposta completa - Resposta parcial - Malaltia estable ≥ 3 mesos - Progressió de la malaltia o estable < 3 mesos</p>	<p>44% (34 - 53) vs 34% (25-44)</p> <p>1(1%) vs 0 (0%) 45 (43%) vs 36 (34%) 23 (22%) vs 30 (29%) 36 (34%) vs 39 (37%)</p>	<p>40% (28 – 53)</p> <p>0 (0%) 25 (40%) 17 (27%) 21 (33%)</p>
<p>Resultats secundaris de interès - Supervivència lliure de progressió (mesos)* - Supervivència als 6 mesos (%) - Duració mitja de la resposta (mesos)</p>	<p>8,1 (5,5 - 10,4)</p> <p>79% (70 – 86) 10 (8 – ND)</p>	<p>8,7 (5,5 – 10,7)</p> <p>ND ND</p>

ND: no disponible

En el primer estudi (Motzer et al. JAMA), no s'ha assolit la mitjana de supervivència global però. La duració mitja de la resposta fou de 10 mesos (8 – no calculable).

En el segon estudi (Motzer et al. JCO) la mitjana de supervivència va ser 16,4 mesos.

* En un anàlisi combinat dels 2 estudis, la mitjana de la supervivència lliure de progressió va ser de 8,2 mesos (7,8 – 10,4)

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Carcinoma renal metastàtic (1^a línia):

Assaig en fase III (Sunitinib vs INF-alfa):

- Les dosis d'IFN són més baixes que les indicades a la fitxa tècnica i el millor comparador seria IFN + IL-2 que és la teràpia amb més bons resultats fins ara.
- L'assaig no és cec.

Carcinoma renal metastàtic (2^a línia):

2 Assajos en fase II:

- En aquests 2 assajos al ser en fase II, no es compara amb una altra teràpia (només es poden fer comparacions indirectes d'eficàcia)
- L'assaig no és cec

Tumor de l'estroma gastrointestinal:

Actualment el tractament d'elecció és l'imatinib però s'han descrit diferents casos de resistència degut a mutacions en el gen Kit. En cas de progressió no hi ha tractaments de segona línia. Sunitinib ha demostrat ser una bona alternativa terapèutica en pacients refractaris a imatinib augmentant la supervivència de manera significativa.

Avaluació de Fonts Secundàries i revisions Sistemàtiques

- La Societat Europea d'urologia (<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/> Consultat 5 de juny de 2007) proposa el següent esquema de tractament:

6.3.5 Recommendations

- Tyrosine kinase inhibitors should be considered as first- or second-line treatment for mRCC patients (grade A recommendation).
- Sorafenib is advised as a second-line treatment for mRCC (grade A recommendation).
- Sunitinib is advised as first-line therapy in good-and intermediate-risk patients (grade A recommendation).
- Temozolomide should be considered as first-line treatment in poor-risk patients (grade A recommendation).

La revista *prescrire* indica que pel tractament de GIST en pacients refractaris o intolerants a imatinib i en absència d'altres alternatives, es podria utilitzar el sunitinib ja que ha demostrat allargament del temps fins a progressió comparat amb placebo en un estudi en fase III. Pel que fa al tractament de CRM en 1^a línia considera que s'han d'esperar a resultats més detallats de supervivència de l'assaig en fase III vs interferó, i en 2^a línia degut a que no hi ha un estudi comparatiu de sunitinib vs sorafenib indica que seria preferible l'ús de sorafenib.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

EFECTES ADVERSOS MÉS FREQUENTS		
Efecte advers	GIST	RCM
Cansament/astènia	52,5%	63,9%
Anèmia	12,8%	9,5%
Neutropènia	9,3%	10,1%
Disgèusia	8,7%	42%
Hipertensió	16,7%	16,6%
Diarrea	35%	49,1%
Nàusea	26,8%	49,7%
Estomatitis	19,1%	41,4%
Dispèpsia	12,5%	40,8%
Decoloració de la pell	25,3%	32%
Síndrome d'eritrodístèsia palmo-plantar	21,4%	12,4%

Erupcions cutànies	15,2%	27,2%
Lipasa elevada	5,1%	10,1%

Tot i la baixa incidència cal tenir en compte els següents efectes adversos degut a la seva gravetat: embolisme pulmonar (1%), trombocitopènia (1%), hemorràgia tumoral (0,9%) i neutropènia febril (0,4%)

5.4. Precaucions d'ús en casos especials

Precaucions d'ús:

- No s'ha establert la seguretat ni la eficàcia en pacients pediàtrics i per tant no s'ha d'administrar en aquesta població.
- Insuficiència hepàtica: No és necessari ajustar la dosi quan s'administra a pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada (Child-Pugh Clases A y B). No s'ha estudiat en insuficiència hepàtica Child-Pugh Classe C.
- Insuficiència renal: No s'han realitzat estudis clínics en pacients amb deteriorament de la funció renal.

Contraindicacions: Hipersensibilitat al malat de sunitinib o a algun dels excipients.

Interaccions: L'administració concomitant d'inductors potents del CYP3A4 com la rifampicina, pot **reduir** les concentracions plasmàtiques de sunitinib. Per tant, s'ha d'evitar la combinació amb inductors. L'administració concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4 com el ketoconazol pot **augmentar** les concentracions plasmàtiques de sunitinib.

6. AREA ECONÒMICA

TRACTAMENT GIST (Tumor del estroma gastrointestinal en 2ª linea)		
FÀRMAC	Placebo	Sunitinib
		HOSPITALARIA (DH)
Posologia		Setm 1-4: 50mg/día Setm 5-6: descans
Preu (PVL+IVA)		50 mg = 176,8 €
Cost tractament (6 setmanes)		4.950,40 €
TTP Temps fins a progressió	6,4 setmanes	27,3 setmanes
Cost del tractament fins a progressió	0	22.524,32 €
Cost per aconseguir una setmana sense progressió		1.077,72 €
Impacte pressupostari (4 pac/any)		90.098,00 €

TRACTAMENT CRM (Carcinoma Renal Metastàtic en 1ª linea)			
FÀRMAC	IFN	IL-2	Sunitinib
	DIAG HOSP	HOSPITALÀRIA	HOSPITALARIA (DH)
Posologia	Setm 1: 3MUI, 3xsetm Setm 2: 9MUI, 3xsetm Setm 3-6:18MUI, 3xsetm	Setm 1: 18MUI, 5xsetm Setm 2-4: 9-18MUI, 5xsetm	Setm 1-4: 50mg/dia Setm 5-6: descans
Preu (PVL+IVA)	30 MUI = 221,80 € 60 MUI = 395,21 €	18 MUI = 128,43 €	50 mg = 176,8 €
Cost tractament (4 setmanes)		2.568,60 € - 1.605,22 €	
Cost tractament (6 setmanes)	1.407,43 €		4.950,40 €
Cost tractament setmanes posteriors	355,70 €/setmana		
Supervivència lliure de progressió (mesos)	5 (4-6)		11(10-12)

Cost del tractament fins a progressió	6.991,92 €	39.603,20 €
Cost per aconseguir un mes adicional de supervivència lliure de progressió		5.435,21 €
Impacte pressupostari (7pac/any)	48.943,44 €	277.222,40 €
Cost incremental		228.278,96 €

TRACTAMENT CRM (Carcinoma Renal Metastàtic en 2^a línia)			
FÀRMACS	Placebo	Sorafenib	Sunitinib
		HOSPITALARIA (DH)	HOSPITALARIA (DH)
Posologia		400 mg/12 h	Setm 1-4: 50mg/dia Setm 5-6: decans
Preu (PVL+IVA)		200 mg = 33,38 €	50 mg = 176,8 €
Cost tractament (6 setmanes)		5.608,05 €	4.950,40 €
Supervivència lliure de progressió	2,8 mesos	5,5 mesos	8,2 mesos
Cost tractament 5,5 mesos		22.207,05 €	
Cost tractament 8,2 mesos			29.362,47 €
Cost per mes de vida guanyat		4.037,65 €	3.580,78 €
Impacte pressupostari (1 pac/any)		22.207,55 €	29.362,47 €
Impacte pressupostari (8 pac/any)		177.660,36 €	234.899,76 €

S'ha de considerar que la qualitat de l'assaig del sorafenib (fase III, controlat amb placebo), es superior a la del sunitinib (fase II, sense comparador)

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

L'estudi comparat entre els dos fàrmacs, sunitinib - sorafenib, es resumeix en la present taula:

INDICACIONS	CRM 1^a LÍNIA	CRM 2^a LÍNIA	GIST 2^a LÍNIA	EFFECTES ADVERSOS
Sunitinib	SÍ indicat Fase III vs IFN SLP: 11 mesos vs 5 mesos grup IFN	SÍ indicat 2 fases II sense comparador SLP: 8,2 mesos	SÍ indicat Fase III vs placebo TTP: 27,3 set. vs 6,4 set. grup placebo SLP: 24,1 set. vs 6 set. grup placebo	Ef. hematològics Ef. Gastrointestinals Hipertensió Ef. Dermatològics
Sorafenib	NO indicat* Fase II no publicat vs IFN	SÍ indicat Fase III vs placebo SLP: 5,5 mesos vs 2,8 mesos grup placebo	NO indicat	Ef. Gastrointestinals Hipertensió Ef. Dermatològics

SLP: supervivència lliure de progressió
TTP: Temps fins a progressió
Set.: setmanes
*Discutible

8.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Els resultats de l'assaig en fase III de sunitinib pel tractament del GIST en pacients refractaris a imatinib són molt favorables al tractament amb sunitinib respecte al placebo. En pacients sense cap altra alternativa terapèutica, el sunitinib ha demostrat perllongar significativament el TTP. També millora la SLP i la supervivència global. Així doncs, podria ser una bona alternativa per aquest tipus de pacients.

Respecte a l'ús de sunitinib en el CRM, amb l'evidència disponible, sembla que podria aportar avantatges en 1^a línia comparat amb la teràpia basada en interferó, no obstant, en 2^a línia al només disposar de dades d'assajos en fase II sense comparador seria preferible l'ús de sorafenib. (veure informe corresponent al sorafenib)

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Sutent®. Ficha Técnica del Medicamento. Laboratorio Pfizer.
2. EMEA, informe EPAR Sutent®. Disponible en : www.emea.eu.int
3. Demetri GD et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.
4. Motzer RJ et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356: 115-124.
5. Motzer RJ et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1-8.
6. Motzer RJ et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of American Medical Association* 2006; 295: 2516-2524.
7. Societat Europea d'urologia (<http://www.uroweb.org/nc/professionalresources/guidelines/online/> Consultat 5 de juny de 2007)
8. Sunitinib. Pour certaines tumeurs stromales digestives. *Prescrire* 2007; 27 (283): 328-331

