

**C**AATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 01/2013**

**Eficácia e segurança do sorafenibe no tratamento  
de neoplasia renal maligna**

*Efficacy and safety of sorafenib  
in the treatment of kidney cancer*

*Eficacia y seguridad de sorafenib  
en el tratamiento del carcinoma de riñón*

**Belo Horizonte - MG  
Julho - 2013**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**



2013. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

*Elaboração:*

Alessandra Maciel Almeida  
CCATES/UFMG

Mariana Michel Barbosa  
Programa de Pós Graduação em Saúde  
Coletiva - Centro de Pesquisa René Rachou

*Revisão Técnica:*

Luiz Flávio Penna Coutinho  
Serviço de Oncologia Clínica do Hospital  
Alberto Cavalcanti

Francisco de Assis Acurcio  
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior  
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELENCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade das recomendações:** Fraca contra a intervenção

**Tecnologia:** Sorafenibe

**Indicação:** Sorafenibe é um antineoplásico indicado para o tratamento de carcinoma renal e carcinoma hepático, ambos em estágio avançado.

**Caracterização da tecnologia:** Sorafenibe bloqueia cinases intracelulares e de superfície de célula, inibindo o crescimento das células cancerígenas.

**Pergunta:** Sorafenibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neoplasia renal maligna?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Tripdatabase. Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem sorafenibe com outras opções terapêuticas para o tratamento de neoplasia renal maligna. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde. Foram selecionados estudos publicados em inglês, português ou espanhol.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídos nove estudos: oito RS e uma ATS. As revisões demonstraram que o sorafenibe para os desfechos de sobrevida é mais eficaz que o placebo, porém quando comparado a alternativas terapêuticas, ele se mostrou igualmente eficaz ao interferon, e menos eficaz que o sunitinibe. Pacientes tratados com sorafenibe apresentaram risco aumentado de reações adversas importantes como eventos tromboembólicos, hipertensão arterial, toxicidade dermatológica, hematológica e eventos hemorrágicos, comparados ao placebo. Três RS apresentaram qualidade de evidência moderada, enquanto o restante, qualidade alta. Todos os estudos mostraram recomendação de intensidade fraca, um estudo a favor da intervenção comparado ao placebo e o restante contra a intervenção.

**Recomendações:** Baseando-se nas evidências de eficácia e segurança disponíveis, a intensidade de recomendação desse PTC é fraca contra o uso do sorafenibe no tratamento do carcinoma renal metastático. O uso desse medicamento atua inibindo o fator de crescimento vascular endotelial (anti-FCVE) e está associado a eventos adversos graves. A sobrevida mediana dos pacientes com mCCR sem tratamento é de 7 meses. O aumento de sobrevida ocasionado pelo uso dos anti-FCVE é modesto, comparado ao prognóstico natural da doença e baseado em fraca força de evidência, por conseguinte com pequeno valor clínico. Além disso, o tratamento com anti-FCVE apresenta alto custo. Dessa forma, recomenda-se que os medicamentos anti-FCVE sejam utilizados apenas em situações nas quais as alternativas cirúrgicas não sejam viáveis.

## ABSTRACT

**Strength of recommendation:** Weak against the technology.

**Technology:** Sorafenib.

**Indication:** Sorafenib is an antineoplastic agent indicated for the treatment of renal carcinoma and hepatocellular carcinoma, both in advanced stage.

**Characterization of the technology:** Sorafenib blocks intracellular kinases and cell surface, inhibiting the growth of cancer cells.

**Question:** Is sorafenib effective and safe for the treatment of patients with malignant kidney neoplasms?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched the databases The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) and Tripdatabase. We sought systematic reviews (SR) of clinical trials comparing sorafenib with other therapeutic options for the treatment of malignant neoplasm of kidney. We also selected health technology assessments (HTA) on sites of international agencies and Brazilian Health Technology Analysis (REBRATS). We selected studies published in English, Portuguese or Spanish.

**Summary of results of selected studies:** Nine studies were included, eight SR and one HTA. The reviews show that sorafenib for outcomes of survival is more effective than placebo, however when this medicine is compared with other therapeutic alternatives, it is equally effective as interferon, and less effective than sunitinib. Patients who received sorafenib had a higher risk of suffering major adverse events such as thromboembolic and bleeding events, hypertension and dermatologic toxicity. Three SR presented moderate quality of evidence, while the rest high quality. All reviews showed weak strength of recommendation, one study for using sorafenib compared to placebo and the rest against intervention.

**Recommendations:** The strength of recommendation is weak against sorafenib in the treatment of metastatic renal carcinoma based on available evidence of effectiveness and safety. The use of drugs inhibiting vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) is associated with serious adverse events. The increased survival caused by the use of anti-VEGF drugs is modest and based on insufficient evidence, therefore with little clinical value. Furthermore, treatment with anti-VEGF drugs has high cost. Therefore we recommend the use of these drugs only when surgical alternatives aren't available.

## RESUMEN

**Intensidad de las recomendaciones:** Débil contra la tecnología

**Tecnología:** Sorafenib

**Indicación:** Sorafenib es un agente antineoplásico indicado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular y carcinoma de células renales en fase avanzada.

**Caracterización de la tecnología:** Sorafenib bloquea las quinasas intracelulares y de superficie de las células, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas.

**Pregunta:** ¿Sorafenib es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con neoplasia maligna renal?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se hicieron búsquedas en las bases de datos *The Cochrane Library* (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y en Tripdatabase. Se buscó por revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que compararon sorafenib con otras terapias para el tratamiento de neoplasia maligna renal. Fueron seleccionadas también Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Fueron seleccionados estudios en portugués, inglés y español.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Se incluyó nueve estudios: ocho RS y una ETS. Las revisiones demostraron que sorafenib es superior que placebo para los resultados de supervivencia, pero en comparación con las terapias alternativas, demostró ser igualmente eficaz que interferón, y menos eficaz que el sunitinib. Los pacientes tratados con sorafenib tuvieron un mayor riesgo de reacciones adversas graves tales como eventos tromboembólicos, hipertensión, toxicidad dermatológica, hematológica y eventos de sangrado en comparación con el placebo. Tres RS presentaron moderada calidad de evidencia, mientras que el resto presentó alta calidad. Todos los estudios mostraron recomendación de baja intensidad, un estudio en favor de la intervención en comparación con el placebo y el resto contra de la intervención.

**Recomendaciones:** La fuerza de recomendación es débil contra el uso de sorafenib en el carcinoma renal metastásico. El uso de este fármaco actúa mediante la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y se asocia con efectos adversos graves. El aumento de la supervivencia causada por el uso de anti-VEGF es modesto en comparación con el pronóstico de la enfermedad natural y basada en evidencias pobres, por lo tanto, tiene poco valor clínico. Además, el tratamiento con anti-VEGF tiene un alto costo. Por lo tanto, se recomienda que los medicamentos anti-VEGF sólo se utilicen en situaciones donde las alternativas quirúrgicas no son factibles.

## SUMÁRIO

1. CONTEXTO .....	6
2. PERGUNTA .....	8
3. INTRODUÇÃO .....	9
3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais .....	9
3.2 Descrição da tecnologia avaliada .....	10
3.3 Descrição das tecnologias alternativas .....	12
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	15
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS .....	16
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA .....	18
7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	22
7.1. Resultados de eficácia .....	22
7.2. Resultados de segurança .....	25
7.3 Recomendações de agências internacionais de ATS.....	30
7.3.1 Sobrevida livre de progressão .....	30
7.3.2 Resposta do tumor ao tratamento .....	31
7.3.3 Eventos adversos .....	31
7.3.4 Recomendação da ATS .....	32
8. RECOMENDAÇÕES .....	33
REFERÊNCIAS .....	35
ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....	39

## 1. CONTEXTO

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. Dentre os membros do referido Comitê se encontra representado a UFMG, por meio integrantes do Centro Colaborado do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG).

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo no Fórum do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento sorafenibe para tratamento de neoplasia maligna do fígado, em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. Em 2013, o Ministério da Saúde e o SUS/MG receberam demandas para fornecer este mesmo medicamento para uma nova indicação terapêutica, o câncer renal.

Diante de tais demandas o CCATES buscou elaborar pareceres técnicos independentes para esclarecimento quanto ao nível de evidência científica existente para suportar ou não o uso do medicamento para as referidas indicações clínicas.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELENCIA EM SAÚDE

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

deste PTC embasar a tomada de decisão clínica, judicial e dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de sorafenibe no tratamento da neoplasia renal maligna.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

### Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

População	Pacientes com neoplasia renal maligna
Intervenção	Sorafenibe
Comparação	Placebo, Sunitinibe, Pazopanibe, Interferon, Bevacizumabe, Temsirolimus.
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfecho (Outcomes)	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global, tempo de progressão do tumor, taxa de resposta e eventos adversos.

**Pergunta:** Sorafenibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neoplasia renal maligna?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O carcinoma de células renais (CCR) é um câncer renal decorrente do parênquima renal/córtex. O parênquima renal é dividido em duas partes: córtex e medula. A medula é a parte interna do rim que contém as alças de Henle, vasos, ductos coletores, pirâmides renais, cálices e pelve renal. O córtex contém os néfrons.

O câncer renal parenquimatoso em adultos corresponde de 2% a 3% de todas as neoplasias malignas, acometendo anualmente 30.000 norte-americanos com mortalidade de 12.000 indivíduos ao ano <sup>1,2</sup>. Dependendo da região geográfica e gênero, é a sexta à oitava doença maligna mais comum no adulto <sup>3</sup>. A maioria (85%) dos tumores renais são CCR (decorrente do parênquima renal/córtex). Há uma grande variação global na incidência, o que sugere um papel forte para fatores exógenos e da variação geográfica no risco genético <sup>3</sup>. No Brasil, a incidência varia de sete a dez casos por 100.000 habitantes/ano nas áreas mais industrializadas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas <sup>2</sup>.

O câncer renal é duas vezes mais frequente em homens, sendo mais prevalente na faixa etária de 50 a 70 anos<sup>1</sup>. Homens tendem a ter um pior prognóstico, pois apresentam estágios mais avançados ao diagnóstico. O CCR pode ter incidência esporádica, ou estar associado a fatores genético/hereditários (Síndrome de Von-Hippel-Lindau (VHL), carcinoma renal hereditário), insuficiência renal crônica em hemodiálise e esclerose tuberosa, situações nas quais apresenta incidência aumentada <sup>4</sup>.

O termo carcinoma de células renais (CCR) designa as neoplasias renais de origem epitelial com potencial maligno e inclui quatro subtipos geneticamente diferentes: convencional (células claras), papilar, cromofóbico, e carcinoma do tubo coletor. A prevalência dos CCR convencional (células claras) é de 70 a 80%, papilar de 10 a 15%, cromofóbico de 4 a 5%, e carcinoma do tubo coletor (<1%). O CCR medular tem prevalência de menos de 1% <sup>3</sup>.

As taxas de incidência têm aumentado na Europa e na América do Norte, especialmente entre mulheres e africanos <sup>3</sup>. No entanto, isto pode ser devido, em parte, pela descoberta de massas

renais incidentes, diagnosticadas mais frequentemente e de forma mais sensível de diagnóstico por exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) realizados por outras razões. Atualmente, mais de 60% dos CCR são detectados incidentalmente em pacientes sem suspeita de malignidade geniturinária. Isto tem levado ao diagnóstico precoce, mas o número de indivíduos que apresentam doença metastática não tem diminuído. Pacientes com doença metastática (pT4) têm uma média de sobrevida de cerca de 13 meses e a taxa de sobrevida de cinco anos é inferior a 10%<sup>5</sup>. Mais de 50% dos casos são diagnosticados na fase inicial, enquanto que casos com disseminação regional ou metástases à distância são diagnosticados em um quinto dos casos<sup>6</sup>. Os tumores renais tendem a apresentar crescimento e invasão tecidual locais, podendo disseminar-se por via linfática para linfonodos regionais e à distância, e por via hematogênica para fígado, ossos, pulmões e virtualmente qualquer sítio metastático possível<sup>7</sup>. Prognóstico tem melhorado ao longo do tempo, com 64% dos pacientes em média atingindo cinco anos de sobrevida<sup>3,6</sup>.

Manifestações clínicas precoces de CCR são diversas e podem dar origem a uma série de sintomas não específicos e muitas vezes não atribuídos. Apenas 10% dos indivíduos com CCR apresentam a tríade clássica de hematúria macroscópica, dor no flanco e massa abdominal palpável. Mais de 40% dos indivíduos com CCR não apresenta nenhum desses três sintomas<sup>8</sup>. Sintomas paraneoplásicos (hipertensão arterial, perda de peso, febre, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose, hemossedimentação elevada e alteração das provas de função hepática) são encontrados em 20-30% dos pacientes com CCR.

### 3.2 Descrição da tecnologia avaliada

Sorafenibe é um antineoplásico indicado para o tratamento carcinoma renal e carcinoma hepatocelular, ambos em estágio avançado. Seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de cinases intracelulares e de superfície de célula, inibindo o crescimento das células cancerígenas<sup>9</sup>. O sorafenibe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na forma de comprimido revestido de 200 mg e o registro no *Food and Drug Administration* (FDA) data de

2005. No Japão em 2008, o sorafenibe foi aprovado para carcinoma renal não ressecável ou metastático e, em 2009, para carcinoma hepático não ressecável<sup>10, 11, 12</sup>.

A dose recomendada para o tratamento do carcinoma renal em adultos é 400 mg duas vezes ao dia, via oral. O tratamento deve ser mantido enquanto o paciente apresentar benefícios ou até o surgimento de toxicidade intolerável. A segurança e efetividade em crianças ainda não foram estabelecidas. Há evidência de risco para feto, porém o uso em gestantes pode ser aceitável quando o agravo comprometer a vida da mulher e não houver alternativa mais segura. O FDA classifica o sorafenibe na categoria D para uso em gestantes.

Efeitos adversos graves relatados com o uso do sorafenibe são: insuficiência renal aguda, angioedema, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, hemorragia, aumento do nível de lipase sanguínea, crise hipertensiva, doença intersticial pulmonar, cardiopatia isquêmica aguda, infarto do miocárdio, pancreatite, intervalo QT prolongado, hemorragia pulmonar, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível e desordem tromboembólica<sup>13</sup>.

O uso de sorafenibe já foi associado com toxicidade dermatológica, como reações da pele nas mãos e pés e *rash*. As reações da pele nas mãos e pés é uma reação cutânea localizada caracterizada por eritema, dormência, formigamento, disestesia ou parestesia, principalmente nas palmas das mãos e sola dos pés. Apesar de ser um evento adverso que não coloca a vida do paciente em risco, afeta a qualidade de vida, e em casos mais complicados é necessária redução ou interrupção do medicamento, o que compromete a eficácia do tratamento oncológico<sup>13, 14</sup>. Outros efeitos dermatológicos relatados pós-comercialização são síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica<sup>11</sup>.

Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2012) mostrou um preço teto de fábrica para o sorafenibe de R\$ 69,40 por comprimido de 200 mg<sup>15</sup>. Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 8.327,24.

### 3.3 Descrição das tecnologias alternativas

A cirurgia é o único tratamento curativo definitivo para o câncer renal. A nefrectomia radical, ou seja, a retirada em bloco do rim com seus revestimentos é o tratamento tradicional para os tumores do rim <sup>16</sup>. No entanto com a evolução dos métodos diagnósticos e dos achados precoces de pequenas massas renais, a nefrectomia parcial, em boa parte dos casos, é mais indicada <sup>17</sup>. A laparoscópica é alternativa à cirurgia aberta, que apresenta como vantagens ser um método menos invasivo, com menor morbidade e menor tempo de internação, além da vantagem estética do método. É possível utilizar a cirurgia laparoscópica para a realização da nefrectomia radical e parcial. Existem também métodos minimamente invasivos com a utilização de agulhas, que podem ser indicados em situações especiais, com a crioterapia (procedimento que leva a destruição do tumor através do congelamento) e a radiofrequência (que destrói o tumor pela emissão de calor) <sup>18</sup>.

Porém, em pacientes com carcinoma renal metastático a administração sistêmica de medicamentos é mais recomendada. Durante várias décadas, essa administração era restrita ao interferon e inreleucina. Para a maioria dos pacientes, principalmente idosos, a toxicidade dessas terapias com citocinas têm sido um grande obstáculo ao tratamento <sup>19</sup>.

Recentemente, surgiram novas opções para o tratamento do carcinoma renal metastático, os agentes inibidores da angiogênese tumoral. Entre eles estão sorafenibe, sunitinibe, temsirolimus e o anticorpo monoclonal bevacizumabe.

Sunitinibe apresenta como principal alvo, o crescimento endotelial vascular, por via do receptor desse crescimento. Tanto o sunitinibe quanto o sorafenibe têm demonstrado melhora clínica em pacientes com câncer renal, carcinoma hepatocelular e tumores estromais <sup>20, 21, 22, 23</sup>. Esses agentes estão sendo avaliados em mais de 20 tipos diferentes de cânceres em mais de 300 ensaios clínicos protocolados <sup>24</sup>. Estes agentes não possuem os efeitos adversos típicos dos agentes citotóxicos da quimioterapia, porém toxicidades como sangramento, eventos trombóticos, proteinúria, úlceras gástricas, cura deficiente de feridas, infecções graves,

insuficiência cardíaca, hipotireoidismo tem sido relatadas com esses dois medicamentos <sup>25</sup>. Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos apresentou um preço teto de fábrica do sunitinibe de R\$476,23 por cápsula de 50 mg <sup>15</sup>. Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$14.286,90. Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos mostrou um preço teto de fábrica para o sunitinibe de R\$ 476,23 por cápsula de 50 mg) <sup>15</sup>. Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 14.286,90.

Temsirolimus é um inibidor de quinase, que se liga a uma proteína intracelular (FKBP-12) formando um complexo que inibe a atividade da mTOR (responsável pela regulação da proliferação das células do tumor). Esse medicamento é aprovado pelo FDA para o tratamento do câncer renal avançado. A dose recomendada de temsirolimus é de 25 mg, administradas por via intravenosa durante 30 a 60 minutos, uma vez por semana até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os eventos adversos mais comuns associados com temsirolimus são erupções cutâneas, astenia, mucosite, edema, náuseas e anorexia (30% de incidência ou superior). E as alterações laboratoriais mais comuns são anemia, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, fosfatase alcalina elevada, a creatinina sérica elevada, linfopenia, hipofosfatemia, trombocitopenia, aspartato transaminase elevada, leucopenia <sup>13</sup>. Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos o temsirolimus apresentou um preço teto de fábrica de R\$ 2.350,97 <sup>15</sup>. Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 9.403,88.

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga a molécula anti-FCVE e que interfere no crescimento de células cancerosas e retarda o seu crescimento e disseminação no organismo. Assim esse medicamento é utilizado para tratar tumor cerebral, cânceres de rim, pulmão, cólon e reto. Geralmente é dada como parte de uma combinação de medicamentos contra o câncer. O tratamento com bevacizumabe pode causar problemas de cicatrização, o que pode resultar em hemorragia ou infecção <sup>26</sup>. Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos o bevacizumabe apresentou um preço teto de fábrica de R\$4.090,52 para uma

ampola de 16 mL com concentração de 25 mg/ML<sup>15</sup>. Considerando a posologia de 10mg/Kg a cada duas semanas e um peso médio de 80 kg, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 16.362,08.

Interferon Alfa 2b Humano Recombinante também é indicado internacionalmente para tratamento do carcinoma renal metastático<sup>27</sup>. O produto pode ser utilizado como tratamento adjuvante à cirurgia ou de forma isolada. Porém há um benefício na sobrevida e no tempo de progressão da doença, favorável à cirurgia associada ao tratamento sistêmico (imunoterapia com interferon) sobre o tratamento sistêmico exclusivo, em pacientes com boas condições clínicas. A sobrevida média no tratamento combinado foi de 13,6 meses e de 7,8 meses, na imunoterapia isolada<sup>28,29</sup>. Pesquisa realizada na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos o interferon alpha apresentou um preço teto de fábrica de R\$ 214,89 para uma ampola com 9 UM<sup>15</sup>. Considerando a posologia de 9 MU diários, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 6.446,70.

**Quadro 2.** Comparação entre o preço das alternativas terapêuticas

Medicamento	Preço teto de fábrica	Custo médio estimado do tratamento mensal
Sorafenibe	R\$ 69,40	R\$ 8.327,24
Sunitinibe 50 mg	R\$ 476,23	R\$ 14.286,90
Temsirolimus	R\$ 2.350,97	R\$ 9.403,88
Bevacizumabe	R\$ 4.090,52	R\$ 16.362,08
Interferon alpha ampola com 9 MU	R\$ 214,89	R\$ 6.446,70

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 30/11/2012 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Tripdatabase (**Quadro 3**). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

**Quadro 3.** Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 30/11/2012.

Bases	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	sorafenib
Medline (via Pubmed)	((((((("renal cell carcinoma"[All Fields] OR "kidney cancer"[All Fields]) OR "adenocarcinoma of the renal pelvis"[All Fields]) OR "adenocarcinoma of kidney"[All Fields]) OR "hypernephroma"[All Fields]) OR "renal adenocarcinoma"[All Fields]) OR "nephrocarcinoma"[All Fields]) AND "sorafenib"[All Fields]) OR "antineoplastic agents pharmacology"[All Fields]) OR "protein kinase inhibitors/pharmacology"[All Fields] AND (systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])
Lilacs	(sorafenib) and (carcinoma OR renal OR kidney OR cancer)
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	((renal carcinoma) OR (kidney cancer):TI) AND (Sorafenib)
Tripdatabase	((renal carcinoma) OR (kidney cancer)) AND (sorafenib)

Uma busca de Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foi realizada em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais como *Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Espanha), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/Reino Unido) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Austrália).

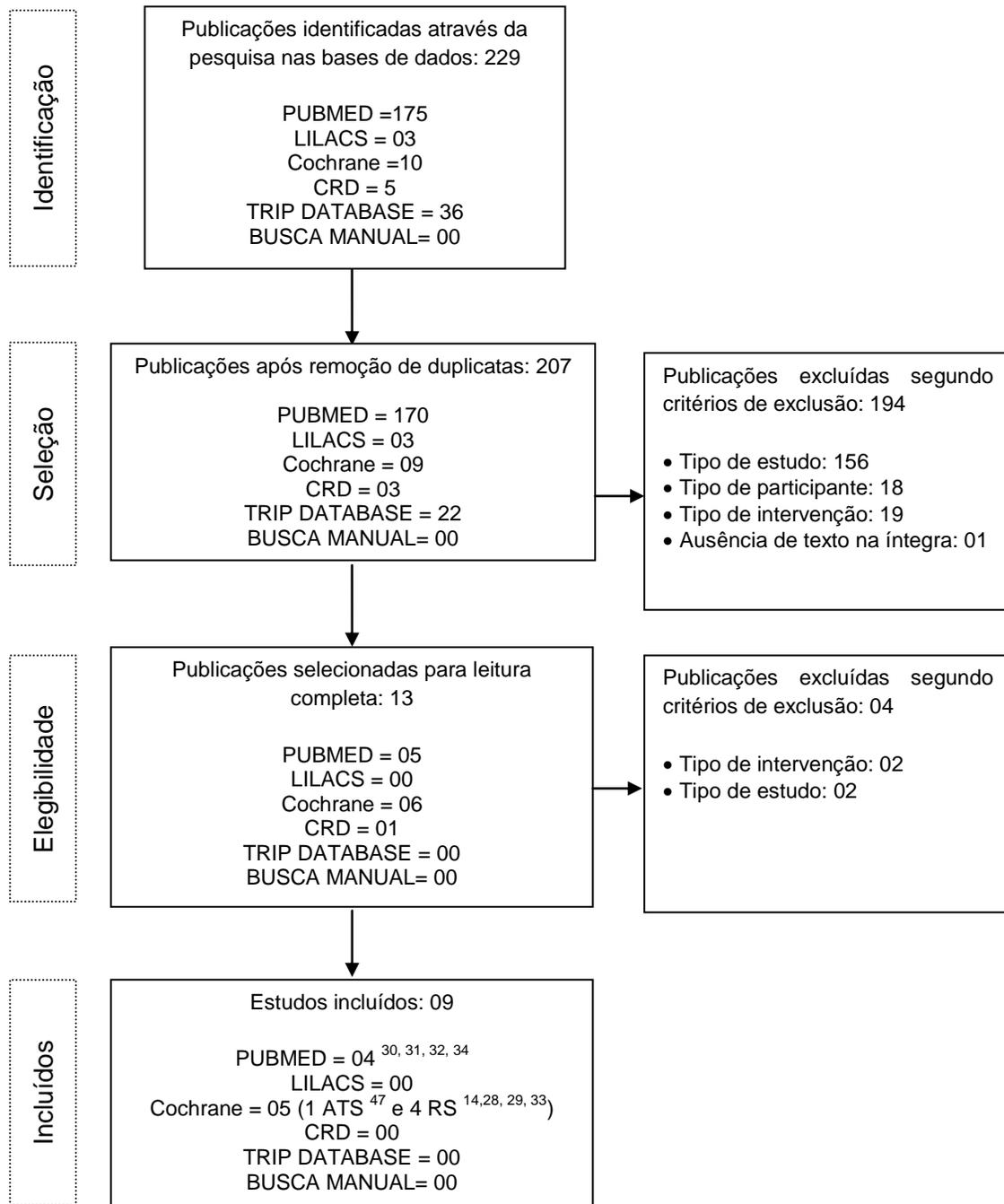
## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálises que avaliassem indivíduos com neoplasia renal maligna em tratamento com o sorafenibe comparado ao placebo ou terapias alternativas. Não houve restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Além disso, foram incluídas avaliações de tecnologias de saúde sobre o sorafenibe para o tratamento da neoplasia renal maligna.

Foram excluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, estudos econômicos, relatos de caso, revisões da literatura e revisões não sistemáticas.

Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 13 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionados nove estudos (**Figura 1**).



**Figura 1.** Diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que é uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados<sup>30</sup> (**Quadro 04**).

Com relação à avaliação da qualidade da evidência, todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e busca de estudos não publicados, metodologia reproduzível, consistência dos resultados dentre os estudos, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes, como sobrevida e eventos adversos. Algumas revisões incluíram dados de estudos não controlados, porém foi possível desagregar os dados dessas revisões, considerando apenas os dados dos ensaios clínicos controlados e randomizados. Dessa forma apenas a revisão Je et al., 2009<sup>31</sup>, apresentou uma limitação importante, pois não foi possível desagregar os resultados dos pacientes que receberam sunitinibe dos pacientes que receberam sorafenibe, sendo todos considerados como pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase.

O conflito de interesse dos estudos primários não foi declarado por nenhuma revisão incluída. Já a existência ou não de conflitos de interesse das revisões foram declarados por Choueiri et al. (2010)<sup>32</sup>, Je et al. (2009)<sup>31</sup>, Leung & Chan. (2011)<sup>33</sup>, Schutz et al. (2011)<sup>34</sup>, Wu et al. (2008)<sup>35</sup>.

As revisões de Schutz et al. (2011)<sup>34</sup>, Zhang et al. (2010)<sup>36</sup>, Choueiri et al. (2010)<sup>32</sup> e Je et al. (2009)<sup>31</sup> descreveram que o viés de publicação não estava presente. As revisões restantes apesar de não descreverem o viés de publicação, apresentaram uma busca sensível e completa, assim foram consideradas também livres de viés de publicação.

As revisões Leung & Chan (2011)<sup>33</sup> e Liu et al. (2011)<sup>37</sup> apresentaram evidências indiretas da comparação do sorafenibe *versus* o sunitinibe.

As revisões de Leung & Chan (2011)<sup>33</sup>, Liu et al. (2011)<sup>37</sup> e Je et al. (2009)<sup>29</sup> apresentaram evidência de qualidade moderada, enquanto que o restante, evidência de qualidade alta. Todas



as revisões tiveram força de recomendação fraca contra o uso do sorafenibe, exceto a revisão Zhang et al., 2010<sup>36</sup>, que foi a favor do uso do sorafenibe.

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas. *Continua.*

Parâmetros	Leung & Chan, 2011 <sup>33</sup>	Liu et al., 2011 <sup>37</sup>	Schutz et al., 2011 <sup>34</sup>	Zhang et al., 2010 <sup>36</sup>	Choueiri et al., 2010 <sup>32</sup>	Je et al., 2009 <sup>31</sup>	Wu et al., 2008 <sup>35</sup>	Chu et al., 2008 <sup>14</sup>
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim, apenas os ERC foram considerados.			
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Evidência direta?*	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas. *Continuação.*

Parâmetros	Leung & Chan, 2011 <sup>33</sup>	Liu et al., 2011 <sup>37</sup>	Schutz et al., 2011 <sup>34</sup>	Zhang et al., 2010 <sup>36</sup>	Choueiri et al., 2010 <sup>32</sup>	Je et al., 2009 <sup>31</sup>	Wu et al., 2008 <sup>35</sup>	Chu et al., 2008 <sup>14</sup>
Livre de viés de publicação?*	Provavelmente sim: busca completa	Provavelmente sim: busca completa	Sim	Sim	Sim	Sim	Provavelmente sim: busca completa	Provavelmente sim: busca completa
Desfecho clinicamente relevante?	Sobrevida: Sim	Sobrevida e RAM: Sim	Toxicidade hematológica: Sim	Sobrevida: Sim RAM: Sim	Eventos tromboembólicos arteriais: Sim	Eventos Hemorrágicos: Sim	Hipertensão arterial: Sim	Reações da pele nas mãos e nos pés: Sim
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Qualidade de evidência	B Qualidade moderada	B Qualidade moderada	A Qualidade Alta	A Qualidade Alta	A Qualidade Alta	B Qualidade moderada	A Qualidade Alta	A Qualidade Alta
Força de recomendação	Fraca contra a intervenção	Fraca contra a intervenção	Fraca contra a intervenção	Fraca a favor da intervenção	Fraca contra a intervenção	Fraca contra a intervenção	Fraca contra a intervenção	Fraca contra a intervenção

RAM: reação adversa a medicamento

NR: não relatado

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

### 7.1. Resultados de eficácia

Os resultados de eficácia das revisões sistemáticas estão sumarizados na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Apresentação dos resultados de eficácia das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Leung &amp; Chan, 2011</b>	Revisão sistemática com metanálise 3 ECR <sup>21, 39, 40</sup> 1 Ensaio clínico Fase II <sup>38</sup>		Sorafenibe ou Pazopanibe <i>versus</i> Placebo (CI Placebo como comparador) (2 ECR) <sup>38, 40</sup>
	2.277 pacientes com mCCR Maioria masculina Idades médias de 58 a 62,5 anos A maioria dos pacientes havia realizado nefrectomia ou recebido tratamento prévio com inibidores da tirosina cinase.	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida livre de progressão HR: 0,957 NS
	Sorafenibe 400mg 2x ao dia <i>versus</i> Placebo		Sunitinibe <i>versus</i> Sorafenibe (CI Interferon como comparador) (2 ECR) <sup>38, 39</sup>
	Sorafenibe 400mg/600 mg 2x ao dia <i>versus</i> Interferon alpha 9MU ao dia		Sobrevida livre de progressão HR: 0,47 (IC 95% 0,316 – 0,713, p<0,001)
	Sunitinibe 50mg 1x ao dia <i>versus</i> Interferon alpha 3/6/9MU  Pazopanib 80 mg 1x ao dia <i>versus</i> Placebo		
Limitações: Comparação indireta.			
<b>Liu et al. 2011</b>	Revisão sistemática com metanálise.  3 ensaios clínicos com 1.157 pacientes <sup>21, 38</sup>		Sunitinibe <i>versus</i> sorafenibe (CI controle como comparador) <sup>21, 38</sup>
	Pacientes diagnosticados com mCCR. Histologia para componente de células claras e sem exposição prévia ao fator de crescimento vascular endotelial (FCVE). Idades médias de 53 a 62,5 anos.	Sobrevida geral	
	1 ensaios clínicos (fase III) <sup>21</sup> Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> placebo	Sobrevida livre de progressão	Sobrevida global: 26,4 <i>versus</i> 17,8 meses HR=0,78 (IC 95%: 0,62 a 0,97; p=0,0287).
	1 ECR (fase II) <sup>38</sup> Sorafenibe 400 mg-600mg 2x dia <i>versus</i> IFN-alfa-2a (dose media diária de 8,59mU)		
Limitações: Comparação indireta			

**Tabela 1.** Apresentação dos resultados de eficácia das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Zhang et al. 2010</b>	Revisão sistemática com metanálise 24 ensaios clínicos, sendo 4 ECR <sup>45, 21, 38, 23</sup>		Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> controle (4 ECR) <sup>45, 21, 38, 23</sup>
	Os ECR contemplavam 1.920 pacientes com carcinoma renal e com carcinoma hepatocelular	Sobrevida	Sobrevida
	Idades médias de 51 a 66,3 anos	Tempo para progressão do tumor	HR: 0,66 (IC 95% 0,55; 0,78, p<0,001)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> placebo (3 ECR) <sup>45, 21, 23</sup>	Taxa de resposta	Tempo para progressão do tumor HR: 0,58 (IC95% 0,49; 0,69, p<0,001)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> Interferon (1 ECR) <sup>38</sup>		

Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém nesse trabalho foram considerados apenas os resultados dos ECR. Os ECR contemplavam carcinoma renal (2) e carcinoma hepatocelular (2), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal.

CI: comparação indireta, CR: câncer renal, ECR: ensaio controlado e randomizado, HR: hazard ratio, I: incidência, mCCR: carcinoma renal metastático, NS: não significante  
 OR: odds ratio, RR: risco relativo

Leung & Chan (2011)<sup>33</sup> revisão sistemática com metanálise de quatro ensaios clínicos controlados e randomizados, sendo três de fase III, multicêntricos e um estudo de fase II. Esses ECR apresentavam pacientes com diagnóstico de mCCR e expectativa de vida  $\leq 12$  semanas. As metanálises foram conduzidas usando efeitos randômicos. Uma metanálise com dois estudos avaliou a sobrevida livre de progressão, comparando o efeito do sorafenibe 400 mg – 600 mg duas vezes ao dia com o efeito do pazopanibe 80 mg uma vez ao dia, sendo o placebo o controle de ambos. Nessa comparação os autores não obtiveram diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida livre de progressão nos pacientes que receberam sorafenibe, em relação aos pacientes que receberam pazopanibe. Outra metanálise de dois estudos avaliou a sobrevida livre de progressão, comparando indiretamente o efeito do sunitinibe 50 mg uma vez ao dia com o sorafenibe 400 mg – 600 mg duas vezes ao dia, sendo o Interferon alpha o controle de ambos. Essa comparação resultou em uma maior sobrevida livre de progressão nos pacientes que receberam sunitinibe em relação aos pacientes que receberam sorafenibe (p<0,001).

Liu et al. (2011) <sup>37</sup> revisão sistemática com metanálise no qual foram selecionados ensaios clínicos randomizados na comparação de drogas inibidoras de FCVE (sorafenibe, sunitinibe e bevacizumabe) com interferon alfa (IFN) ou placebo para o tratamento do mCCR, sem exposição prévia ao FCVE. Um total de sete ECR com 3.451 pacientes foram envolvidos na revisão, sendo três estudos com sorafenibe com 1157 pacientes. Os resultados demonstraram que os anticorpos anti-FCVE melhoram a sobrevida livre de progressão e ofereceram melhor benefício clínico para pacientes com mRCC. Entre eles, o sunitinibe teve uma maior taxa de resposta global comparado ao IFN (47% vs 12%,  $P < 0,000001$ ). Bevacizumabe associado ao IFN produziu superior sobrevida livre de progressão [(RR): 0,86 confiança de 95% IC: 0,76-0,97,  $P = 0,01$ ] e taxa de resposta global - ORR (RR: 2,19, 95% CI: 1,72-2,78,  $P < 0,00001$ ) comparado ao IFN em pacientes com mRCC, mas apresentou aumento de 31% no risco de efeitos tóxicos graves (RR: 1,31, 95% CI: 1,20-1,43;  $P < 0,00001$ ). A sobrevida global foi superior para sunitinibe (26,4 meses) e sorafenibe (17,8 meses) em comparação indireta tendo o IFN como grupo comparador (13 meses).

Zhang et al. (2010) <sup>36</sup> revisão sistemática com metanálise de vinte e quatro ensaios clínicos. Desse total, quatro estudos eram ECR, sendo que dois deles eram de pacientes com câncer renal. Na metanálise de todos os ECR, observou-se que os grupos que usaram sorafenibe isolado ou em combinação com doxorubicina apresentaram maior sobrevida ( $p < 0,001$ ) e maior tempo para progressão do tumor ( $p < 0,001$ ). O risco de morte e de progressão do tumor foi, respectivamente, 1,28 e 1,72 vezes maior no grupo controle comparado com o grupo que usou sorafenibe ( $p < 0,05$ ).

## 7.2. Resultados de segurança

Os resultados de segurança das revisões sistemáticas estão sumarizados na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Apresentação dos resultados de segurança das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
			Sorafenibe isolado ou combinado <i>versus</i> Placebo isolado ou combinado 21, 41, 23, 42, 43, 44
	Revisão sistemática com metanálise 6 ECR <sup>21, 41, 23, 42, 43, 44</sup>		Neutropenia de todos os graus: RR= 1,69 (IC 95%, 1,33–2,17; p < 0,001)
	Os ECR contemplam 3.221 pacientes com carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, melanoma e câncer de pulmão. Idades médias de 55 a 70 anos		Trombocitopenia de todos os graus: RR= 2,56 (IC 95%, 1,37–4,80; p = 0,003)
<b>Schutz et al. 2011</b>	Sorafenibe 400 mg 2x ao dia <i>versus</i> Placebo <sup>21, 23, 43, 42</sup>	Toxicidade hematológica	Anemia de todos os graus: RR= 0,91 (IC 95%, 0,80–1,04; p = 0,15) NS
	Sorafenibe 400 mg 2x ao dia + quimioterapia <i>versus</i> Placebo + quimioterapia <sup>41, 44</sup>		Trombocitopenia de alto grau: RR= 3,63 (IC 95%, 1,98–6,66; p < 0,001)
			Neutropenia de alto grau: RR= 1,62 (IC 95%, 1,02–2,57; p = 0,04)
			Linfopenia de alto grau: RR= 1,84 (IC 95, 1,22–2,78; p = 0,003)
<p>Limitações: O estudo incluiu diversas neoplasias malignas: os 6 ECRs contemplam carcinoma renal (1), câncer de pulmão (1), carcinoma hepatocelular (2), e melanoma (2). Não foi possível desvincular os resultados da terapia com sorafenibe isolado do sorafenibe combinado, porém como o agente combinado foi adicionado também ao placebo esta limitação não foi considerada importante.</p>			

**Tabela 2.** Apresentação dos resultados de segurança das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Zhang et al. 2010</b>	Revisão sistemática com metanálise 24 ensaios clínicos, sendo 4 ECR <sup>45, 21, 38, 23</sup>		
	Os ECR contemplavam 1.920 pacientes com carcinoma renal e com carcinoma hepatocelular Idades médias de 51 a 66,3 anos	Efeitos tóxicos	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> controle (4 ECR) <sup>45, 21, 38, 23</sup> Síndrome mão-pé OR: 13,43 (IC 95% 3,53; 71,47, p=0,002)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> placebo (3 ECR) <sup>45, 21, 23</sup>		
	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> Interferon (1 ECR) <sup>38</sup>		
Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém nesse trabalho foram considerados apenas os resultados dos ECR. Os ECR contemplavam carcinoma renal (2) e carcinoma hepatocelular (2), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal.			
<b>Choueiri et al. 2010</b>	Revisão sistemática com metanálise 10 ensaios clínicos, sendo 3 ECR <sup>20, 21, 23</sup>		
	Os ECR contemplavam 1866 pacientes com carcinoma hepatocelular, câncer renal e tumor estromal Idades medianas de 55 a 66,3 anos	Eventos tromboembólicos arteriais (eventos adversos)	Sorafenibe <i>versus</i> placebo (2 ECR) <sup>20, 21, 23</sup> Eventos tromboembólicos arteriais RR: 3,10 (IC 95% 1,22; 7,85, p<0,05)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia <i>versus</i> Placebo <sup>21, 23</sup>		
	Sunitinibe 50 mg 1x dia <i>versus</i> Placebo <sup>20</sup>		
Limitações: alguns estudos não possuíam grupo comparador, porém nesse trabalho foram considerados apenas os ECR. Os ECR contemplam carcinoma renal (1), carcinoma hepatocelular (1) e câncer estromal (1), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal.			

**Tabela 2.** Apresentação dos resultados de segurança das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Je et al. 2009</b>	Revisão sistemática com metanálise 23 ensaios clínicos, sendo 4 ECR <sup>20, 21, 23, 22</sup>		
	Os ECR contemplavam 2.567 pacientes com tumores estromais gastrointestinais, carcinoma hepatocelular, câncer renal, Idades médias de 55 à 64,9 anos		Inibidor de tirosina quinase <i>versus</i> controle <sup>20, 21, 23, 22</sup>
	Sorafenibe 400 mg 2x ao dia <i>versus</i> Placebo <sup>21, 23</sup>	Eventos hemorrágicos	Hemorragias de todos os graus: RR= 2,0 (IC95% 1,14–3,49; p= 0,015)
	Sunitinibe 50 mg 1x ao dia <i>versus</i> Placebo <sup>20</sup>		Hemorragias de alto grau: RR= 1,16 (IC95% 0,70–1,92; p= 0.555) NS
	Sunitinibe 50 mg 1x ao dia <i>versus</i> Interferon <sup>22</sup>		

Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém nesse trabalho foram considerados apenas os resultados dos ECR. Os ECR contemplam carcinoma renal (2), carcinoma hepatocelular (1) e câncer estromal (1), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal. Além disso, não foi possível desagregar os resultados dos pacientes que receberam sunitinibe dos pacientes que receberam sorafenibe, sendo todos considerados na metanálise como inibidor da tirosina quinase.

<b>Wu et al. 2008</b>	Revisão sistemática com metanálise 9 ensaios clínicos, sendo 4 ECR <sup>46, 21, 47, 48</sup>		
	Os ECR contemplavam 1797 pacientes com carcinoma renal e melanoma, Idades médias de 53 a 62 anos		Sorafenibe <i>versus</i> controle <sup>46, 21, 47, 48</sup>
	Sorafenibe 400 mg 2x ao dia <i>versus</i> Placebo <sup>21, 46, 47</sup>	Hipertensão arterial	Hipertensão todos os graus (2 ECR) RR = 6,11 (95% IC 2,44-15,32; p<0,0001)
	Sorafenibe 400 mg 2x ao dia <i>versus</i> Interferon <sup>48</sup>		

Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém foram considerados apenas os resultados dos ECR. Os ECR contemplam carcinoma renal (3) e melanoma (1), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal.

**Tabela 2.** Apresentação dos resultados de segurança das revisões sistemáticas incluídas no PTC.  
*Continuação.*

	Revisão sistemática com metanálise 11 ensaios clínicos, sendo 5 ECR <sup>46, 49, 23, 47, 48</sup>		
<b>Chu et al. 2008</b>	Os ECR contemplavam 1963 pacientes com câncer renal, carcinoma hepatocelular e melanoma. Idade mediana de 53 a 66 anos	Reações da pele nas mãos e nos pés	Sorafenibe versus controle (3 ECR) <sup>46, 47, 49, 23, 48</sup>  Reações da pele nas mãos e nos pés RR: 6,6 (IC 95% 3,7; 11,7, p<0,001)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia versus placebo <sup>46, 49, 23, 47</sup>		
	Sorafenibe 400 mg 2x dia versus interferon <sup>48</sup>		

Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém foram considerados apenas os resultados dos ECR. Os ECR contemplavam carcinoma renal (3), carcinoma hepatocelular (1) e melanoma (1), assim os resultados não são exclusivos para pacientes com carcinoma renal. Conflito de interesses: autores são consultores de laboratórios farmacêuticos. Os autores citam que há heterogeneidade entre os ECR incluídos na metanálise, mas não descreve sua magnitude.

CI: comparação indireta, CR: câncer renal, ECR: ensaio controlado e randomizado, HR: hazard ratio, I: incidência, mCCR: carcinoma renal metastático, NS: não significante  
 OR: odds ratio, RR: risco relativo

Schutz et al. (2011) <sup>34</sup> revisão sistemática com metanálise de 6 estudos randomizados e controlados. Os pacientes desses ECRs apresentavam diagnóstico de carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, melanoma e câncer de pulmão. A metanálise desses ECR revelou que pacientes tratados com sorafenibe (isolado ou combinado) apresentaram um risco aumentado de neutropenia (RR= 1,69, p < 0,001) e trombocitopenia (RR= 2,56; p = 0,003) de todos os graus, em relação aos pacientes que receberam placebo (combinado ou isolado). O risco de trombocitopenia, linfopenia e neutropenia de alto grau foi respectivamente, 3,63 (p< 0,001), 1,84 (p= 0,003) e 1,62 (p= 0,04) vezes maior nos pacientes que receberam sorafenibe (combinado ou isolado) do que nos pacientes que receberam placebo (combinado ou isolado). O risco de anemia e linfopenia de todos os graus não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Zhang et al. (2010) <sup>36</sup> revisão sistemática com metanálise de vinte e quatro ensaios clínicos. Desse total, quatro estudos eram ECR, sendo que dois deles eram de pacientes com câncer

renal. Na metanálise de todos os ECR, observou-se que a chance de ocorrer síndrome mão-pé foi 13,43 vezes maior no grupo que recebeu sorafenibe comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a outros eventos tóxicos como diarreia, fadiga e hipertensão. Não foi verificada heterogeneidade significativa entre os estudos na realização da metanálise, demonstrando que os resultados são consistentes.

Choueiri et al. (2010) <sup>32</sup> revisão sistemática com metanálise de dez estudos, sendo três ECR. A seleção de estudos não se restringiu a pacientes com carcinoma renal e sim pelo uso de sorafenibe, sendo um ECR <sup>21</sup> de pacientes com câncer de renal. A metanálise dos três ECR indicou que os pacientes que receberam sorafenibe apresentam risco aumentado de 3,10 para a ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais comparados ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Importante ressaltar que os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com alto risco para eventos tromboembólicos e que, portanto, a incidência dessas reações adversas pode ser maior em população idosa e com comorbidades vasculares.

Je et al. (2009) <sup>31</sup> revisão sistemática com metanálise de 23 estudos, sendo apenas 12 sobre o sorafenibe e apenas três com grupo comparador. Nessa revisão os autores compararam inibidores de tirosina quinase (sorafenibe e sunitinibe) com placebo e os dados apenas sobre o sorafenibe podem ser desagregados apenas os desfechos de incidência, que incluem dados de ensaios controlados e sem grupo comparador. A incidência de eventos hemorrágicos de qualquer grau e de alto grau foram, respectivamente, 13,5% (95% CI 8,8–20,3) e 2,2% (95% CI 1,3–3,6) para os pacientes que receberam sorafenibe.

Wu et al. (2008) <sup>35</sup> revisão sistemática com metanálise de nove estudos que avaliaram o sorafenibe, sendo apenas quatro com grupo comparador. A seleção de estudos foi direcionada pelo uso de sorafenibe em pacientes com câncer. Na análise dos dois ECR verificou-se que a hipertensão em todos os graus teve uma incidência de 23,4% (95% IC 16,0-32,9) para os pacientes que receberam sorafenibe, de 1,8% para os que receberam placebo e de 6,7% para os que receberam interferon. O risco de hipertensão mostrou-se mais de seis vezes maior nos

pacientes que receberam sorafenibe do que nos pacientes do grupo controle ( $p < 0,0001$ ). Na análise dos nove ensaios, verificou-se que a incidência da hipertensão de grau 3 e 4 variou de 2,1% a 30,7% para os pacientes que receberam sorafenibe.

Chu et al. (2008) <sup>14</sup> revisão sistemática com metanálise de 11 ensaios clínicos para avaliar reações da pele nas mãos e pés. A seleção de estudos não se restringiu ao diagnóstico dos pacientes e sim pelo uso de sorafenibe, assim quatro estudos com pacientes com câncer de renal foram incluídos. Dos onze ensaios, apenas quatro eram controlados e randomizados e os resultados desses estudos combinados na metanálise mostraram que o risco de pacientes que utilizaram sorafenibe apresentarem esse evento adverso foi 6,6 vezes maior em relação àqueles que receberam placebo ou interferon ( $p < 0,05$ ). Os autores citam que há heterogeneidade entre os ECR incluídos na metanálise, mas não descreve sua magnitude.

### 7.3 Recomendações de agências internacionais de ATS

Foi encontrada uma ATS do Health Technology Assessment (HTA) de 2010 <sup>50</sup>, avaliando o sorafenibe como segunda linha no tratamento de pacientes com carcinoma de célula renal (CCR) avançada e/ou metastática, que apresentaram progressão do câncer durante ou após tratamento prévio com citocina. Essa ATS incluiu as revisões Escudier et al, 2007 <sup>21</sup>, Ratain et al, 2006 <sup>47</sup>.

#### 7.3.1 Sobrevida livre de progressão

Escudier et al 2007 <sup>21</sup>: Mediana da sobrevida livre de progressão baseada em 769 pacientes foi de 5,5 meses no grupo sorafenibe e 2,8 meses no grupo placebo ( $P < 0,001$ ). Sorafenibe estava associado com 56% de redução no risco de progressão [(HR)=0,44; 95% IC: 0,35 – 0,55]).

Ratain et al, 2006 <sup>48</sup>: Em 12 semanas pós randomização foi observada maior proporção de pacientes em que a progressão da doença foi evidente (50% dos tratados com sorafenibe versus 82% com placebo) ( $p = 0,0077$ ). Mediana da sobrevida livre de progressão a partir da randomização foi maior no grupo sorafenibe comparado ao placebo (24 semanas vs. 6 semanas;  $p = 0,0087$ ).

### 7.3.2 Resposta do tumor ao tratamento

Escudier et al 2007 <sup>21</sup>: A resposta do tumor foi avaliada por revisores independentes em 672 pacientes, dados foram perdidos para 87 pacientes (aproximadamente 13%). Foram obtidos dados de 97 pacientes no grupo sorafenibe e 288 no placebo. No grupo sorafenibe sete pacientes (2%) obtiveram resposta parcial. 261 (78%) pacientes tiveram doença estabilizada e 29 (9%) tiveram progressão da doença (PD). No grupo placebo nenhum paciente com resposta parcial, 186 (55%) doença estabilizada e 102 (30%) PD.

### 7.3.3 Eventos adversos

Escudier et al 2007 <sup>21</sup>: Eventos adversos de qualquer grau foram mais comuns para o grupo sorafenibe que placebo e os resultados foram apresentados respectivamente: fadiga (37% vs. 28%), diarreia (43% vs. 13%), erupção cutânea ou descamação (40% vs. 16%), náusea (23% vs. 19%), reações de pele -mãos e pés (30% vs. 7%) e alopecia (27% vs. 3%). Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre grupos na proporção de pacientes relatando grau 2 de hipertensão, perda de peso, diarreia e reações de pele -mãos e pés, erupção cutânea, alopecia e prurido; esses eventos foram mais comuns no grupo sorafenibe. A diferença permaneceu significativa para hipertensão e reações de pele-mãos e pés quando graus 3 e 4 dos eventos adversos foram considerados. Grau 3 ou 4 de dor óssea foi relatada com frequência estatisticamente significativamente no grupo placebo. Isquemia cardíaca ou enfarte ocorreu em 12 pacientes (3%) no grupo sorafenibe e dois pacientes no grupo de placebo (1%) ( $p = 0,01$ ). Desses eventos, 11 (dois óbitos no grupo sorafenibe e um no grupo placebo) foram considerados eventos adversos graves associados com o tratamento. Eventos adversos graves que levam à hospitalização ou morte foram relatados em 154 pacientes (34%) no grupo sorafenibe (46 mortes, 10%) e 110 pacientes (24%) no grupo do placebo (25 mortes, 6%) ( $p < 0,01$ ). O evento adverso grave mais frequente associado ao medicamento foi a hipertensão (em 1% do grupo sorafenibe e 0% no placebo).

Ratain et al, 2006 <sup>47</sup>: Os eventos adversos mais comuns do tratamento com sorafenibe foram fadiga (73% dos pacientes), erupção cutânea ou descamação (66%), reação da pele- mãos e pés (62%), dor (58%) e diarreia (58%). A ocorrência mais frequente de evento adverso grau 3 ou 4 foi a hipertensão arterial, que foi observada em 31% dos pacientes. Nove pacientes descontinuaram o tratamento de sorafenibe, como resultado de toxicidade inaceitável. Não houve mortes.

#### 7.3.4 Recomendação da ATS

A partir dos dados clínicos limitados disponíveis, a terapia de segunda linha com sorafenibe demonstrou vantagens clinicamente relevantes e estatisticamente significantes durante o tratamento comparado ao placebo em termos de sobrevida geral, sobrevida livre de progressão e resposta ao tratamento. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de aproximadamente 2,8 meses com placebo e 5,5 meses com sorafenibe (HR 0,44, 95% CI 0,35-0,55). Os dados sobre eventos adversos sugerem que o tratamento com sorafenibe está associado com risco aumentado de hipertensão e reação da pele mãos-pés. Ambos os ensaios de sorafenibe foram realizados em pacientes CCR metastático de células claras, a maioria tinham sido submetidos à nefrectomia prévia e foram classificados com prognóstico favorável ou intermediário de acordo com o critério *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC). No entanto, não é claro se os resultados podem ser extrapolados para outros pacientes com CCR de células não claras ou com características de mau prognóstico.

## 8. RECOMENDAÇÕES

A avaliação da qualidade da evidência dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas com metanálise avaliados pelo sistema GRADE foi de moderada a alta. Contudo, observa-se que os dados clínicos disponíveis são referentes a 16 ensaios clínicos sendo 10 de fase III, e restante de fase II, com isso seus riscos e benefícios devem ser melhor avaliados, e conseqüentemente a intensidade da recomendação é fraca.

Todos os estudos contemplam pacientes com mCCR de células claras. Assim não é claro se os resultados podem ser extrapolados para outros pacientes em outros estágios e com diferentes subtipos de CCR.

Considerando a eficácia e segurança do sorafenibe apenas Zhang et al. (2010)<sup>36</sup> demonstrou força de recomendação a favor do sorafenibe, tendo placebo como comparador, enquanto as outras revisões de eficácia apresentaram como comparador outras alternativas terapêuticas.

As revisões de eficácia que compararam o sorafenibe às demais alternativas terapêuticas mostraram que por comparação indireta, o sunitinibe demonstrou melhores resultados com diferença estatisticamente significantes, quando comparado ao sorafenibe para o desfecho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Essas duas revisões apresentavam estudos de fase II e III, sendo uma de pacientes sem exposição prévia a anti-FCVE, e a outra de pacientes que já utilizaram essa classe de medicamentos<sup>33, 37</sup>. Liu et al., 2011<sup>37</sup> relatou também que o bevacizumabe combinado ao IFN produziu sobrevida livre de progressão superior quando comparado ao IFN em pacientes com mRCC, mas apresentou aumento de 31% no risco de efeitos tóxicos graves<sup>37</sup>.

Com relação aos eventos adversos Sctutz et al., 2011<sup>34</sup>, Je et al., 2009<sup>31</sup>, Wu et al., 2008<sup>35</sup>, Chourieiri et al., 2010<sup>32</sup>, Chu et al., 2008<sup>14</sup>. Sctutz et al., 2011<sup>34</sup>, demonstraram que pacientes tratados com sorafenibe (isolado ou combinado) apresentam um risco aumentado de neutropenia, trombocitopenia de todos os graus, comparado com placebo (combinado ou

isolado). Chu et al., 2008<sup>14</sup> mostrou que a chance de ocorrer síndrome mão-pé foi maior no grupo que recebeu sorafenibe comparado ao grupo controle. Chourieiri et al., 2010<sup>32</sup> observou um risco aumentado de ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais em pacientes em uso de sorafenibe comparado ao placebo. Wu et al., 2008<sup>35</sup> evidenciou uma maior incidência de hipertensão em todos os graus foram observados em pacientes do grupo sorafenibe comparado ao placebo ou interferon. Com as evidências disponíveis não é possível afirmar se o aumento da dose de sorafenibe de 400 mg para 600 mg ocasiona aumento de benefício.

A sobrevida mediana dos pacientes com mCCR sem tratamento é de 7 meses<sup>50</sup>. Assim considerando as evidências de eficácia e segurança disponíveis, conclui-se que o aumento de sobrevida ocasionado pelo uso dos medicamentos anti-FCVE, comparado ao prognóstico natural da doença, é modesta e baseada em evidências insuficientes, por conseguinte com pequeno valor clínico. Além disso, o tratamento com anti-FCVE apresenta alto custo. Dentre eles, o sorafenibe apresenta o menor custo médio mensal de tratamento, mas maior risco de ocorrência de eventos adversos. Segundo Thompson et al. 2010 que conduziram uma análise de custo efetividade comparando as intervenções bevacizumabe, sorafenibe, sunitinibe e temsirolimus para o carcinoma de células renais, nenhuma das intervenções foi considerada custo-efetiva no liminar de disponibilidade a pagar de £30.000 por anos de vida ajustados por qualidade (QALY)<sup>51</sup>. Não foram encontradas avaliações econômicas realizadas no Brasil.

Dessa forma, recomenda-se que os medicamentos anti-FCVE sejam utilizados apenas em situações nas quais as alternativas cirúrgicas não sejam viáveis.

## REFERÊNCIAS

1. FIGLIN RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J. Urol.* V. 161, p: 381 (7), 1999.
2. WUNSCH-FILHO V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Med J.* V. 120, p: 163-4, 2002.
3. LIPWORTH L, TARONE RE, MCLAUGHLIN JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* V. 176, p: 2353-2358, 2006.
4. SHAPIRO RA, SKINNER DG, STANLEY P, EDELBROCK HH. Renal tumors associated with tuberous sclerosis: the case for aggressive surgical management. *J Urol.* V. 132, p: 1170-4, 1984.
5. ARSANIOUS A, BJARNASON GA, YOUSEF GM. From bench to bedside: current and future applications of molecular profiling in renal cell carcinoma. *Mol Canc.* V. 8, p: 20-31, 2009.
6. HORNER MJ, RIES LAG, KRAPCHO M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. *Bethesda, MD: National Cancer Institute.* 2009.
7. EDGE SB, BYRD DR, CARDUCCI MA et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th). New York, Springer, 2009.
8. GIBBONS RP, MONTE JE, CORREA RJ JR, MASON JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology.* V. 8, p: 201–206, 1976.
9. MICROMRDEX® Health Series – (acesso restrito, via Portal CAPES) disponível em: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br) acessado em 03 de julho de 2012.
10. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Consulta de registro de produtos e medicamentos registrados. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br>. Acesso em 18 de junho 2012.
11. FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em <http://www.fda.gov/>. Acesso em 18 de junho 2012.
12. PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY. Japão Disponível em [www.pmda.go.jp/english](http://www.pmda.go.jp/english). Acesso em 18 de junho 2012.
13. MICROMRDEX® Health Series – (acesso restrito, via Portal CAPES) disponível em: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br) . Acesso em 12 de Dezembro de 2012.
14. CHU D., LACOUTURE M.E, FILLOS T., WU S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica.* V. 47, p: 176-186, 2008.
15. CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED) LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br> Acesso em 18 de dezembro de 2012.
16. LEVY DA, SWANSON DA, SLATON JW, ELLERHORST J, DINNEY CP. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* V. 159, p: 1168-73, 1998.

17. GILL IS, MATIN SF, DESAI MM, KAOUK JH, STEINBERG A, MASCHA E, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol*. V. 170, p: 64-8, 2003.
18. GILL IS, NOVICK AC, MERANEY AM, CHEN RN, HOBART MG, SUNG GT, et al. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology*. V. 56, p: 748-53, 2000.
19. COOPIN C., KOLLMANNSBERGER C., LE L., PORZSOLT F., WILT J.T. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU INTERNATIONAL*. V. 108, p: 1556-1563, 2011.
20. DEMETRI GD, VAN OOSTEROM AT, GARRETT CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet*. V. 368, p: 1329-1338, 2006.
21. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM, et al, for the TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. V. 356, p: 125–134, 2007.
22. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. V.356 (2), p: 115-124, 2007.
23. LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. V. 359, p: 378–90, 2008.
24. NATIONAL CANCER INSTITUTE: Clinical trial search results. <http://www.cancer.gov/search/ResultsClinicalTrials.aspx?protocolsearchid>.
25. BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS. NEXAVAR prescribing Information, 2009. <http://www.univgraph.com/bayer/inserts/nexavar.pdf>.
26. DRUGS.COM® disponível em: <http://www.drugs.com/avastin.html> acessado em 12 de Dezembro de 2012.
27. CASTILHO LN, FUGITA OE, MITRE AI, ARAP S. Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2001;165:519
28. FLANIGAN RC et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-6
29. COPPIN C et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
30. GUYATT, G. et al. Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. *BMJ, Porto Alegre*. V. 1, n. 2, p. 152-154, 2008a.
31. JE Y., SCHUTZ F.A.B, CHOUEIRI T.K. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol*. V. 10, p: 967–74, 2009.
32. CHOUEIRI T.K., SCHUTZ F.A.B., JE Y., ROSENBERG J.E., BELLMUNT J. Risk of Arterial Thromboembolic Events With Sunitinib and Sorafenib: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal Of Clinical Oncology*. V. 28, P: 2280-2285, 2010.

33. LEUNG H.W.C., CHAN A.L.F. Multikinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*. V. 33 (6), 2011.
34. SCHUTZ A.F.A.B., JE B.Y., CHOUERI T.K. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: A meta-analysis of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. V. 80, p: 291–300, 2011.
35. WU S., CHEN J.J., KUDELKA A., LU J., ZHU X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. V. 9, p: 117–23, 2008.
36. ZHANG L., ZHOU Q., MA L., WU Z., WANG Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. *Clinical and Experimental Dermatology*. V. 36, p: 344–350, 2010.
37. LIU F., CHEN X., PENG E., GUAN W., LI Y., HU Z., YE Z., ZHUANG Q. VEGF Pathway-targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Huazhong Univ Sci Technol*. V. 31(6), 2011.
38. ESCUDIER B, EISEN T, STADLER WM et al. Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. V. 27, p: 3312–18, 2009.
39. MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. V. 27, p: 3584–3590, 2009.
40. STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. V. 28, p: 1061–1068, 2010.
41. HAUSCHILD A, AGARWALA SS, TREFZER U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. V. 27, p: 2823–30, 2009.
42. MCDERMOTT DF, SOSMAN JA, GONZALEZ R, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. *J Clin Oncol*. V. 26, p: 2178–85, 2008.
43. OKITA K, IMANAKA K, CHIDA N, et al. Phase III study of sorafenib in patients in Japan and Korea with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated after transarterial chemoembolization (TACE). *In: ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2010.
44. SCAGLIOTTI G, NOVELLO S, VON PAWEL J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. V. 28, p: 1835–42, 2010.
45. CHENG AL, KANG YK, CHEN Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. V. 10, p: 25–34, 2009.
46. EISEN T AT, FLAHERTY K, et al. Sorafenib in advanced melanoma: A phase II randomised discontinuation trial analysis. *Br J Cancer*. V. 95, p:581-586, 2006.
47. RATAIN M ET, STADLER W et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. V. 24, p: 2505- 2512, 2006.

48. SZCZYLIK C. DEMKOW T, STAEHLER M, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: final results. *Proc Am Soc Clin Oncol*. V. 25: (abstr 5025), 2007.
49. ESCUDIER B SC DT, STAEHLer M, et al. Randomized phase II trial of sorafenib vs interferon in treatment-naive patients with advanced renal cell carcinoma. *ASCO annual meeting Atlanta, Georgia*, 2006.
50. GOLSHAYAN A.R., GEORGE S., HENG D.Y., ELSON P., WOOD L.S., MEKHAIL T.M., GARCIA J.A., AYDIN H., BUKOWSKI R.M., RINI B. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Journal of Clinical Oncology*. V. 26, 2008. Acesso em: [www.jco.org](http://www.jco.org) on December 8, 2008.
51. THOMPSON C.J., HOYLE M., GREEN C., LIU Z., WELCH K., MOXHAM T., STEIN K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. V. 14 (2), 2010.

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

## **CCATES**

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

Av. Presidente Antônio Carlos 6627  
tel +55 31 34096394  
Faculdade de Farmácia UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
Campus Pampulha 31270 901  
Belo Horizonte MG Brasil

[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS

