



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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 18/2014

**Eficácia e segurança do sunitinibe para o tratamento de
pacientes com tumor neuroendócrino pancreático
não ressecável**

*Efficacy and safety of sunitinib in the treatment of
patients with unresectable pancreatic
neuroendocrine tumor*

*Eficacia y seguridad de sunitinib para el tratamiento de
pacientes con tumor neuroendocrino de
páncreas irresecable*

**Belo Horizonte - MG
Outubro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2014 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:

Gustavo Laine Araújo de Oliveira
Mestre em Saúde Pública (UFMG)
CCATES/UFMG

Stephanie Ferreira Botelho
CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida
Faculdade de Ciências Médicas de Minas
Gerais (FCM-MG)
CCATES/UFMG

Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior
Faculdade de Farmácia – UFMG
CCATES/UFMG

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 tecnologia

Tecnologia: Sunitinibe

Caracterização da tecnologia: Sunitinibe é um antineoplásico, inibidor de proteína quinase, que promove apoptose na célula maligna e reduz a proliferação. Ele é indicado para tratamento de pacientes com carcinoma de células renais, com tumores do estroma gastrointestinal após progressão da doença ou em casos de não tolerabilidade ao imatinibe, ou com tumor neuroendócrino pancreático (TNEP) não ressecável (aqueles que não podem ser operados).

Pergunta: Sunitinibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com TNEP não ressecável?

Busca e análise de evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. 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). Foram considerados elegíveis estudos de coorte, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e avaliações econômicas realizados em qualquer região geográfica, com pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de TNEP não ressecável. Foram selecionados estudos que comparassem a utilização de sunitinibe a qualquer outra intervenção terapêutica, a placebo ou a grupos sem intervenção terapêutica. Como desfechos foram considerados sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, tempo para resposta, taxa de resposta objetiva, duração da resposta e eventos adversos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Após leitura completa, foram selecionados cinco estudos, sendo um ensaio clínico fase III, dois ensaios clínicos fase II, uma comparação indireta pareada entre dois ensaios clínicos fase III e uma análise de custo-efetividade. A utilização desse medicamento proporcionou, em relação a placebo, maior sobrevida geral, maior sobrevida livre de progressão e melhor resposta ao tratamento. Comparado ao everolimo, não foram observadas diferenças significativas considerando a eficácia. Contudo, neutropenia e hipertensão foram significativamente mais associadas ao tratamento com sunitinibe comparado a everolimo. Ademais, a relação entre custo dos tratamentos e desfechos clínicos tende a desfavorecer o tratamento com sunitinibe.

Recomendações: Considerando a evidência científica disponível e sua qualidade metodológica, a intensidade da recomendação é fraca contra a utilização do sunitinibe como primeira escolha para tratamento de pacientes com TNEP não ressecáveis. Sua utilização somente é recomendada em casos de contraindicação ao tratamento com everolimo.

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Weak against of technology

Technology: Sunitinib

Characterization of technology: Sunitinib is an antineoplastic, inhibitor of protein kinase inducing to malignant cell to enter apoptosis and reducing proliferation. It is indicated for the treatment of renal cell carcinoma, gastrointestinal stromal tumors after disease progression or in case of no tolerance to imatinib, and unresectable Pancreatic Neuroendocrine Tumor PNET (those that cannot be operated).

Question: Is sunitinib effective and safe for treating patients with unresectable PNET?

Search and analysis of scientific evidence: the databases The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) were searched. Manual search was also performed the references of the studies found. A search of Health Technology Assessments (HTA) was held in the Brazilian Network for Technology Assessment and Health (REBRATS) and international agencies as agencies y units of *Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS/Spain), Canadian Agency for Drugs sites and Technologies in Health (CADTH/Canada), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE/UK), Health Technology Assessment Programme (NIHR/UK) and Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/ Australia). Eligible cohort studies and clinical trials, systematic reviews and economic evaluations conducted in any geographic region, with patients of both sexes aged over 18 years, with unresectable PNET were considered. Studies comparing the use of sunitinib any other therapeutic intervention, placebo or no treatment intervention groups were selected. Outcomes were considered as progression-free survival, overall survival, time to response, objective response rate, duration of response and adverse events.

Summary of results of selected studies: After thorough reading, five studies were selected: one phase III clinical trial, two phase II clinical trials, a matching-adjusted indirect comparison of two phase III clinical trials and a cost-effectiveness analysis. Compared with placebo, the use of this drug provided improved overall survival, progression-free survival and response to treatment. Compared to everolimus, no significant differences were observed in effectiveness. However, neutropenia and hypertension were significantly associated with sunitinib compared with the everolimus. Furthermore, the ratio of treatments cost and clinical outcomes tends to discourage sunitinib.

Recommendations: Considering the available evidence and its methodological quality, the strength of the recommendation is weak against the use of sunitinib as first choice for treatment of patients with non-resectable PNET. Their use is only recommended in cases of everolimus contraindication.

RESUMEN

La intensidad de las recomendaciones: Débil contra de la tecnología

Tecnología: Sunitinibe

Caracterización de la tecnología: Sunitinibe és un agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa que conduce a célula maligna para entrar en apoptosis, reduciendo así la proliferación. És indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales, tumores del estroma gastrointestinal después de la progresión de la enfermedad o en caso de no tolerancia a imatinibe, y Tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) no resecables (aquellos que no pueden ser operados).

Pregunta: ¿Sunitinibe és eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con TNEP no resecable?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Fueron encuestados en las bases de datos The Cochrane Library (vía Bireme), Medline (víaPubMed), Lilacs y Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Se realizó también búsqueda manual en las referencias de los estudios encontrados. Se llevó a cabo una búsqueda de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) en la Red Brasileña de Evaluación de Tecnología y Salud (REBRATS) y organismos internacionales como las agencias y unidades de Tecnologías Sanitarias Evaluation (AnETS/España), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá), *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (INDH/Reino Unido) y *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC/Australia). Se consideraron elegibles los estudios de cohortes y ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y evaluaciones económicas realizadas en cualquier región geográfica, con pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con TNEP no resecable. Se seleccionaron los estudios que compararon el uso de sunitinibe con cualquier otra intervención terapéutica, placebo o ningún grupo de intervención. Los resultados fueron

considerados como la supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tiempo de respuesta, tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y los efectos adversos.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Después de la lectura minuciosa, se seleccionaron cuatro estudios: uno ensayo clínico de fase III, dos ensayos clínicos de fase II y una comparación indirecta emparejada entre dos ensayos clínicos fase III. En comparación con el placebo, el uso de este fármaco mostró una mejor supervivencia global, la supervivencia libre de progresión mayor y mejor respuesta al tratamiento. En comparación con everolimus, no se observaron diferencias significativas en la eficacia. Sin embargo, la neutropenia y la hipertensión se asociaron significativamente con sunitinibe en comparación con el everolimus. Además, la relación de costo del tratamiento y los resultados clínicos tiende a desalentar sunitinibe.

Recomendaciones: Teniendo en cuenta la evidencia disponible y su calidad metodológica, la fuerza de la recomendación es débil contra el uso de sunitinibe como primera opción para el tratamiento de pacientes con TNEP no resecable. Se recomienda su uso sólo en casos de contraindicación al tratamiento con everolimus.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	7
2.	PERGUNTA	8
3.	INTRODUÇÃO	9
3.1.	Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais	9
3.2.	Diagnóstico	10
3.3.	Tratamento	10
3.4.	Descrição do medicamento avaliado	11
3.5.	Descrição das alternativas terapêuticas	13
4.	ESTIMATIVA DE CUSTO	15
5.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	17
5.1.	Critérios de seleção e exclusão dos artigos	18
6.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA	20
7.	RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	22
7.1.	Descrição dos estudos	22
7.2.	Resultados de eficácia	24
7.2.1.	Sobrevida e tempo para progressão da doença	24
7.2.2.	Taxa de resposta, taxa de benefício clínico, redução do tumor	25
7.3.	Resultados de segurança	28
7.4.	Custo-efetividade	31
8.	AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE	33
9.	RECOMENDAÇÕES	34
	REFERÊNCIAS	36
	ADENDO 1	39
	ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	42

1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento sunitinibe para o tratamento de pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

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 defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

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 deste PTC embasar a tomada de decisão de juízes, defensores públicos e promotores, bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

2. PERGUNTA

O objetivo desse Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de sunitinibe no tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEP) não ressecáveis.

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 tumor neuroendócrino pancreático não-ressecável
Intervenção	Sunitinibe
Comparação	Placebo Não intervenção Everolimo
Parâmetros	Eficácia e segurança
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sobrevida livre de progressão Sobrevida geral Tempo para resposta Taxa de resposta objetiva Duração da resposta Eventos adversos

Pergunta: Sunitinibe é mais eficaz e mais seguro para o tratamento de pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não-ressecável que placebo/não intervenção ou everolimo?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

Tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEP) são neoplasias raras, embora sua prevalência tenha aumentado, principalmente devido ao uso de instrumentos de diagnóstico mais precisos, sendo diagnosticados de 2 a 5,25 casos por 100.000 habitantes/ano, segundo a base de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais dos Estados Unidos da América (EUA). A ressonância magnética e a ecoendoscopia são métodos diagnósticos de elevada sensibilidade e são uns dos exames diagnósticos utilizados (ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008; MASSIRONI, 2008; MARQUES et al., 2013).

Os TNEP representam menos de 3% dos tumores que afetam o pâncreas. Eles podem ser classificados em funcionantes (aqueles que produzem algum hormônio em excesso) e não funcionantes. As manifestações clínicas nos TNEP não funcionantes estão, sobretudo, associadas a efeitos de massa, efeito gerado pela compressão decorrente do crescimento do órgão, e/ou sintomas constitucionais, como astenia¹, anorexia² e emagrecimento. A maioria dos TNEP são não funcionantes.

Nos TNEP funcionantes a maioria dos sinais e sintomas são causados pelo excesso de hormônios liberados pelos tumores na corrente sanguínea. São produzidos diferentes tipos de hormônios e os sinais e sintomas da doença variam de acordo com o hormônio produzido descontroladamente. São classificados de acordo com a substância de liberação em excesso, como gastrinomas (produção de gastrina), glucagonomas (produção de glucagon), insulinomas (produção de insulina), somatostatonomas (produção de somatostatina), dentre outros (MARQUES, et al., 2013).

Segundo o sistema *Classification of Malignant Tumours (TNM)*, os TNEP podem ser classificados em três estágios: tumor primário (T), linfonodos regionais (N) e metástase

¹Sinal ou sintoma clínico manifestado como debilidade, falta ou perda de força e energia.

²Diminuição ou perda de apetite acompanhada por uma aversão à comida e incapacidade para comer.

à distância (M). Dentro de cada estágio pode-se classificar o tumor como T1 (tumor limitado ao pâncreas, ≤ 2 cm), T2 (tumor limitado ao pâncreas, > 2 cm), T3 (tumor se estende para além do pâncreas, mas sem envolvimento do eixo celíaco ou da artéria mesentérica superior), T4 (tumor que envolve o eixo celíaco ou artéria mesentérica superior), N0 (não há metástase para linfonodos regionais), N1 (há metástases para linfonodos regionais), M0 (não há metástase à distância) e M1 (há metástase à distância) (SOBIN e WITTEKIND, 2004).

A sobrevida em cinco anos é de cerca de 30% em TNEP não funcionantes, sendo que 95% desses TNEP são tumores insulinomas, um tipo de TNEP funcionante secretor de insulina (OBERG e ERIKSSON, 2005; ZIKUSOKA et al., 2005). A incidência dos TNEP é maior em homens do que em mulheres, ocorrendo na maioria das vezes entre a quinta e sexta década de vida, sendo os TNEP mais frequentes o insulinoma e o gastrinoma (ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008; YAO et al., 2008).

3.2. Diagnóstico

A avaliação da resposta objetiva a tratamentos oncológicos consiste em medir a redução tumoral e determinar a progressão da doença. Para o diagnóstico, são utilizados os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos. O critério RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) é mundialmente aceito e muito utilizado, pois permite a padronização da avaliação das respostas dos tumores sólidos. Esse critério agrupa um conjunto de regras baseadas em exames de imagem, que definem quando há um benefício clínico (redução do tumor), quando o tumor não responde ao tratamento (permanece estável) ou quando há piora durante o tratamento (progressão da doença) (THERASSE et al., 2000).

3.3. Tratamento

Atualmente existem poucas opções de tratamento para os pacientes com TNEP. Os TNEP podem ser ressecáveis, quando são passíveis de tratamento cirúrgico. Dessa forma, a retirada do tumor pode levar à cura. Para os tumores não ressecáveis existem algumas alternativas terapêuticas utilizadas apenas de forma paliativa. Como terapia

paliativa, são utilizados os análogos da somatostatina para aliviar os sintomas decorrentes da hipersecreção de hormônio dos tumores funcionantes. Os análogos de somatostatina também apresentam a capacidade de retardar a progressão da doença em alguns pacientes (YAO et al., 2001; HALFDANARSON et al., 2008; BALLIAN et al., 2008; KNIGGE, HANSEN, STADIL, 2008; ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008).

Os pacientes com TNEP apresentam uma pequena resposta a combinações de quimioterapia, tais como doxorubicina ou estreptozocina associada a 5-fluorouracil. Com isso, tem sido utilizada a combinação de estreptomicina com análogos da somatostatina ou com interferon- α a fim de produzir respostas mais duradouras (ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008).

Os análogos da somatostatina, como a lanreotida e a octreotida, são agentes que auxiliam no alívio dos sintomas. (WYMENGA, et al., 1999). Os análogos de somatostatina marcados radioativamente e os meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) radionuclídeos também tem sido utilizados no tratamento de TNEP localmente avançado e metastático (ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008).

3.4. Descrição do medicamento avaliado

O sunitinibe é comercializado pelo laboratório Pfizer, com o nome comercial Sutent®. Este medicamento foi registrado no Brasil, como medicamento novo, em maio de 2006 (BRASIL, 2014). Na *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória de medicamentos dos EUA, e na *European Medicines Agency* (EMA), agência regulatória da União Europeia, o sunitinibe foi registrado no mesmo ano, 2006, em janeiro e julho, respectivamente (EMA, 2014; FDA, 2014).

O sunitinibe é classificado como inibidor de proteína quinase, de acordo com a classificação ATC (L01XE04), incluído no subgrupo terapêutico “outros agentes antineoplásicos” (WHO, 2014). No câncer, a proteína quinase quando ligada a um grupo trifosfato de adenosina (ATP) é ativada, criando uma cascata de ativação que resultam em um crescimento celular descontrolado. A inibição da proteína quinase

impede a ativação da cascata de sinalização, o que inibe a divisão celular. Dessa forma, os inibidores das enzimas tirosinoquinases levam a célula maligna a entrar em apoptose, reduzindo a proliferação tumoral (VALADÃO et al., 2006; FAUSEL, 2007).

O medicamento é indicado para tratamento do carcinoma de células renais, tumores do estroma gastrointestinal após progressão da doença, e para TNEP não ressecáveis (SUTENT, 2014; EMA, 2014; FDA, 2014). Segundo o fabricante do medicamento, para o tratamento de TNEP, a dose recomendada é de 37,5 mg via oral uma vez ao dia, sem interrupção durante o período de tratamento, com ou sem alimentos. Em casos de ajuste de dose, não é recomendado dose diária menor que 12,5 mg ou maior que 75 mg (SUTENT, 2014).

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos, visto que aproximadamente 34% dos pacientes que participaram dos estudos clínicos do sunitinibe tinham 65 anos de idade ou mais e não foram observadas diferenças significativas na segurança ou eficácia do medicamento entre pacientes adultos e idosos. As outras populações de risco, como crianças, pacientes com insuficiência renal ou hepática, não foram avaliadas, não sendo possível estabelecer um perfil de segurança e eficácia para esses grupos. O medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos, já que o Sutent® contém açúcar (SUTENT, 2014).

Reações adversas

De acordo com o Micromedex e segundo o fabricante do medicamento, o uso do medicamento sunitinibe pode ocasionar efeitos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, hipertensão, disfunção ventricular cardíaca esquerda, prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes³); dermatológicos (síndrome de Stevens-Johnson⁴,

³Forma maligna de taquicardia ventricular polimórfica caracterizada por frequência cardíaca entre 200 e 250 batimentos por minuto, e complexos QRS com amplitude variável e torção dos pontos. O termo também descreve a síndrome de taquicardia com repolarização ventricular prolongada, intervalos de QT longos excedendo a 500 milissegundos ou bradicardia. As torsades de pointes podem ser autolimitadas ou podem progredir para fibrilação ventricular.

⁴Erupção cutânea rara caracterizada por apoptose generalizada de queratinócitos, resultando em descolamento da pele com envolvimento da mucosa. É frequentemente provocada pelo uso de drogas

necrose tecidual, despigmentação dos cabelos, coloração da pele); endócrinos (hipotireoidismo grave); gastrointestinais (perfuração gastrointestinal, aumento do nível da lipase sérica, pancreatite); hematológicos (hemorragia, tumor sanguíneo, trombocitopenia, microangiopatia trombótica); hepáticos (hepatotoxicidade, insuficiência hepática); musculoesqueléticos (necrose asséptica do osso da mandíbula); neurológicos (síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível); respiratórios (embolia pulmonar, hemorragia pulmonar, pneumonite); e outros efeitos, como síndrome de lise tumoral (SUTENT, 2014; DRUGDEX, 2014).

3.5. Descrição das alternativas terapêuticas

Outro medicamento considerado para o tratamento de TNEP é o everolimo (Afinitor®) que demonstrou recentemente atividade antitumoral em dois estudos de fase II envolvendo pacientes com TNEP. O everolimo é um inibidor de transdução de sinal com alvo no mTOR ('alvo da rapamicina' de mamíferos), ou mais especificamente, mTORC1 ('alvo da rapamicina' complexo 1 de mamíferos) (YAO et al., 2011; AFINITOR, 2014). O everolimo não é disponibilizado pelo SUS para tratamento de neoplasias (BRASIL, 2013).

Segundo o fabricante, Afinitor® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo, a outros derivados da rapamicina ou a qualquer um dos excipientes da fórmula (AFINITOR, 2014).

De todas as alternativas terapêuticas especificadas (everolimo, doxorubicina, 5-fluorouracil, interferon- α , estreptozocina, lanreotida e octreotida), a estreptozocina é o único medicamento que não é comercializado no Brasil. Porém, de acordo com a Instrução Normativa (IN/ANVISA) nº1, de 28 de fevereiro de 2014, esse medicamento está liberado para importação em caráter excepcional (ANVISA, 2014).

(por exemplo, antibióticos e anticonvulsivantes) ou associada com pneumonia por mycoplasma. É considerada uma progressão de necrólise epidérmica tóxica.

Devido à eficácia limitada dos tratamentos tradicionais há a necessidade de utilização de novos agentes direcionados para esse tipo de tumor, como a classe de agentes inibidores de tirosina quinase, na qual o sunitinibe se enquadra (ALEXAKIS e NEOPTOLEMOS, 2008).

4. ESTIMATIVA DE CUSTO

No Brasil, três apresentações de sunitinibe estão registradas para comercialização, todas com o nome comercial Sutent®. Cada apresentação contém 28 cápsulas gelatinosas duras de 12,5 mg, 25 mg ou 50 mg (SUTENT, 2014).

Considerando a dose diária recomendada de 37,5 mg para sunitinibe e 10 mg para everolimo, bem como o valor de cada apresentação registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 18 de junho de 2014, estimou-se o custo dos tratamentos semanais (**Tabela 1**).

Tabela 1. Preços de sunitinibe e everolimo em suas diferentes apresentações, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e custo estimado para o tratamento semanal de TNEP não ressecáveis

Medicamento	Apresentação	Valor unitário* (R\$)	Valor da apresentação* (R\$)	Custo estimado de tratamento semanal (R\$)
Sunitinibe**	12,5 mg	123,52	3.458,54	864,64
	25,0 mg	247,04	6.917,09	1.729,28
	50,0 mg	494,08	13.834,15	3.458,56
Everolimo***	2,5 mg	67,27	2.018,09	470,89
	5,0 mg	134,54	4.036,24	941,78
	10,0 mg	269,08	8.072,47	1.883,56

R\$: Reais; TNEP: Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos.

*Preço Fábrica com ICMS 0%

**Cada apresentação de Sutent® (sunitinibe) contém 28 cápsulas gelatinosas duras em frasco plástico opaco.

*** Cada apresentação de Afinitor® (everolimo) contém 30 comprimidos em blíster de alumínio.

O Banco de Preços em Saúde (BPS), mantido pelo Ministério da Saúde, permite consulta a preços referentes a aquisições de medicamentos por municípios, estados e União. No período entre janeiro de 2013 e julho de 2014, apenas constam registros de aquisições de sunitinibe realizadas pela União. Para everolimo, no mesmo período, foram verificadas aquisições por órgãos federais, estaduais e municipais (**Tabela 2**).

Tabela 2. Preços de sunitinibe e everolimo em suas diferentes apresentações, de acordo com o Banco de Preços em Saúde e custo estimado do tratamento mensal de TNEP não ressecável

Medicamento	Apresentação	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Média ponderada* (R\$)	Custo estimado de tratamento semanal (R\$)
Sunitinibe**	12,5 mg	93,01	122,27	119,68	837,76
	25,0 mg	186,03	489,08	234,22	1.639,54
	50,0 mg	372,07	489,08	478,59	3.350,13
Everolimo***	2,5 mg	81,20	81,20	81,20	568,40
	5,0 mg	103,98	160,46	129,27	904,89
	10,0 mg	202,63	320,93	224,30	1.570,10

R\$: Reais; TNEP: Tumores Neuroendócrinos Pancreáticos.

*Emprega a média simples e o desvio-padrão dos preços unitários para desconsiderar os registros com preços unitários menores que a subtração do primeiro pelo segundo e maiores que a soma de ambos. Dos registros restantes, apura-se o quociente do valor total das transações pela quantidade total vendida.

**Cada apresentação de Sutent® (sunitinibe) contém 28 cápsulas gelatinosas duras em frasco plástico opaco.

*** Cada apresentação de Afinitor® (everolimo) contém 30 comprimidos em blíster de alumínio.

Por critério clínico, a dose de sunitinibe para tratamento de TNEP não ressecáveis deve ser reduzida para 25 mg por dia para controlar a ocorrência de reações adversas e elevada para 50 mg por dia em pacientes sem respostas objetivas ao tratamento nas oito primeiras semanas. Para o controle de reações adversas no tratamento com everolimo, a dose diária deve ser reduzida para 5 mg. Não há recomendações para utilização de dose maior que 10 mg por dia deste medicamento. Diante disso, tem-se a estimativa de custo semanal para tratamento regular, para tratamento em casos de manejo de eventos adversos e para tratamento em casos de ausência de resposta ao tratamento (**Tabela 3**).

Tabela 3. Estimativa de custo semanal de sunitinibe e everolimo de acordo com situação clínica e fonte de dados de preços

Fonte de preços	Tratamento regular (R\$/semana)*	Manejo de eventos adversos (R\$/semana)**	Ausência de respostas objetivas (R\$/semana)***
Sunitinibe			
CMED	2.593,92	1.729,28	3.458,56
BPS	2.477,30	837,76	3.350,13
Everolimo			
CMED	1.883,56	941,78	-
BPS	1.570,10	904,89	-

*Dose de 37,5 mg/dia de sunitinibe ou 10 mg/dia de everolimo.

** Dose de 25 mg/dia de sunitinibe ou 5 mg/dia de everolimo.

*** Dose de 50 mg por dia. Não há recomendação para utilização de doses maiores que 10 mg/dia de everolimo.

5. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma busca em 16/06/2014 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) e Lilacs (**Quadro 2**). Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

Quadro 2. Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 16/06/2014. *Continua.*

Bases	Estratégia de busca	Estudos
The Cochrane Library (via Bireme)	sunitinib	226
Medline (via Pubmed)	("Neuroendocrine Tumors"[Mesh] OR "Neuroendocrine Tumor*" OR "Pancreatic Neoplasms"[Mesh] OR "Pancreatic islet cell tumors"[Supplementary Concept] OR "Carcinoma, Neuroendocrine"[Mesh] OR "Pancrea* Neoplasm*" OR "pancrea* cancer*" OR "pancrea* neuroendocrine* tumor*" OR "Unresectable* pancreatic* neuroendocrine* tumor*") AND ("sunitinib"[Supplementary Concept] OR sunitinib OR "sunitinib malate" OR sutent OR 11248[title/abstract])	289
Lilacs	(mh:"Tumores Neuroendócrinos" OR "Tumor Neuroendócrino" OR "Tumores Neuroendócrinos" OR mh:"Neoplasias Pancreáticas" OR "neoplasia pancreática" OR "neoplasias pancreáticas" OR mh:"Carcinoma de Células das Ilhotas Pancreáticas" OR mh:"Carcinoma Neuroendócrino" OR "câncer pancreático" OR "tumor neuroendócrino pancreático" OR "tumores neuroendócrinos pancreáticos")(mh:"Tumores Neuroendócrinos" OR "Tumor Neuroendócrino" OR "Tumores Neuroendócrinos" OR mh:"Neoplasias Pancreáticas" OR "neoplasia pancreática" OR "neoplasias pancreáticas" OR mh:"Carcinoma de Células das Ilhotas Pancreáticas" OR mh:"Carcinoma Neuroendócrino" OR "câncer pancreático" OR "tumor neuroendócrino pancreático" OR "tumores neuroendócrinos pancreáticos") AND (sunitinib OR sunitinibe OR "sunitinib malate" OR "malato de sunitinibe" OR sutent OR (ti:"11248" OR ab:"11248"))	144

Quadro 2 - Estratégia de busca da pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 16/06/2014. *Continuação.*

Bases	Estratégia de busca	Estudos
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	1 MeSH DESCRIPTOR Neuroendocrine Tumors EXPLODE ALL TREES 2 (Neuroendocrine Tumor*) 3 MeSH DESCRIPTOR Pancreatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES 4 (Pancreatic islet cell tumors) 5 MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Neuroendocrine EXPLODE ALL TREES 6 (Pancrea* Neoplasm*) 7 (pancrea* cancer*) 8 (pancrea* neuroendocrine* tumor*) 9 (sunitinib) 10 (sunitinib malate) 11 (sutent) 12 (11248) 13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 15 #13 AND #14	6

Uma busca por 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).

5.1. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram considerados elegíveis estudos observacionais (coortes) e experimentais (ensaios clínicos), revisões sistemáticas e avaliações econômicas realizados em qualquer região geográfica, com pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de tumor neuroendócrino pancreático não ressecável. Foram selecionados estudos que comparassem a utilização de sunitinibe a qualquer outra intervenção terapêutica, a placebo ou a grupos sem intervenção terapêutica. Como desfechos foram considerados sobrevida livre de progressão, sobrevida geral, tempo para resposta, taxa de resposta objetiva, duração da resposta e eventos adversos.

Foram excluídos estudos piloto, revisões não sistemáticas, relatos de caso, séries de casos referentes a tumores neuroendócrinos pancreáticos e resumos publicados em anais de eventos científicos.

Os resultados das bases de dados foram agrupados eliminando as duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 37 estudos para avaliação. Após leitura completa, foram selecionados cinco estudos, sendo um ensaio clínico fase III (RAYMOND et al., 2011), dois ensaios clínicos fase II (KULKE et al., 2008; ITO et al., 2013) uma comparação indireta pareada entre dois ensaios clínicos fase III (SIGNOROVITCH et al., 2010) e um estudo de custo-efetividade comparando o tratamento com sunitinibe ao com everolimo (CASCIANO et al., 2012) (Figura 1).

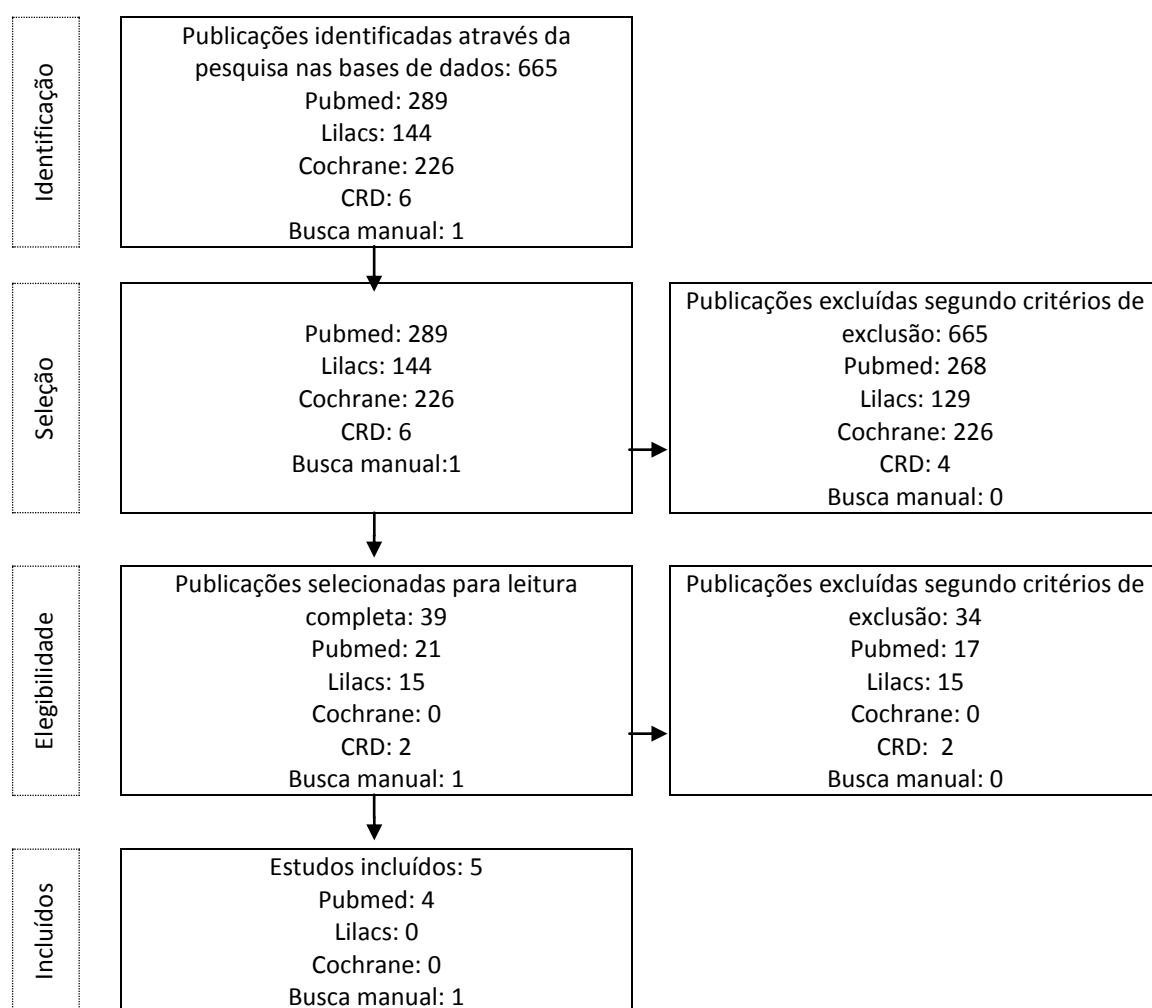


Figura 1. Diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC.

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se a Classificação de Nível de Evidência do Oxford Centre for Evidence Based Medicine (Adendo 1), que é uma ferramenta da avaliação da qualidade dos estudos selecionados (CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE, 2014). Para a determinação do grau de recomendação e do nível de evidência, esta classificação considera o tipo de desfecho clínico objetivo da revisão (no caso deste estudo, desfechos de eficácia, efetividade e segurança de tratamentos) e os delineamentos dos estudos incluídos.

O ensaio clínico fase III de Raymond et al. (2011) representou grau de recomendação A e nível de evidência 1B. Já os ensaios clínicos fase II de Ito et al. (2013) e de Kulke et al. (2008) representaram grau de recomendação A e nível de evidência 1C. O estudo de Signorovitch et al. (2013) utilizou uma recente metodologia de comparação indireta entre medicamentos, por meio da qual se sintetizam resultados de ensaios clínicos distintos (SIGNOROVITCH et al. 2010). Não há ferramenta padronizada para avaliação da qualidade metodológica desse tipo de estudo.

Complementarmente, para a avaliação da qualidade da evidência apresentada pelo ensaio clínico fase III de Raymond et al. (2011), utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT et al., 2008), conforme critérios estabelecidos para esta avaliação (Adendo 2).

É importante que os envolvidos na condução de um ensaio clínico aleatorizado não saibam qual é o tratamento utilizado pelos pacientes. Isso permite que os resultados sejam menos influenciados pelo observador (viés de observador), principalmente aqueles relacionados à conduta clínica. O estudo não relata a forma com a qual foi mantido o sigilo da alocação dos tratamentos. Além disso, na linha de base do estudo, pacientes dos dois grupos apresentaram diferenças significativas em relação a parâmetros clínicos importantes para o prognóstico do tratamento, tais como o tempo desde o diagnóstico e as ocorrências de metástases extra-hepáticas (**Quadro 3**).

Quadro 3. Avaliação da qualidade - ensaio clínico controlado

Parâmetros	Raymond et al., 2011
O estudo foi aleatorizado?	Sim
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	ND
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram aleatorizados (a análise foi por intenção de tratar)?	Sim
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores prognósticos previamente conhecidos?	Não
O estudo foi cego?	Sim
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim
As perdas foram significativas?	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim
Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

ND: não declarado.

O conflito de interesse foi declarado nos estudos de Raymond et al. (2011), Ito et al. (2013), Kulke et al. (2008), sendo todos financiados pelo laboratório Pfizer – produtor do Sutent®. Na comparação indireta realizada por Signorovitch et al. (2013) foi declarado conflito de interesse e o estudo foi financiado pelo laboratório Novartis – produtor do Afinitor®.

7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

7.1. Descrição dos estudos

Raymond et al. (2011) realizaram um ensaio clínico de fase III duplo-cego, multicêntrico, randomizado, comparando o uso de sunitinibe a placebo em pacientes com TNEP avançado e bem diferenciado. Foram selecionados como pacientes elegíveis aqueles que tinham tumor endócrino do pâncreas bem diferenciado, avançado, metastático, ou ambos, patologicamente confirmados, e que não eram candidatos à cirurgia. Todos os pacientes tinham doença mensurável de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos, porém foi observado que o grupo placebo apresentava pior quadro clínico em relação ao grupo experimental, quanto ao tempo desde o diagnóstico. Os pacientes que já haviam realizado tratamento prévio, quimioterápico, radioterápico, ou em tratamento com análogos da somatostatina foram autorizados a continuar recebendo o tratamento durante o estudo. Houve interrupção do estudo, recomendado pelo comitê de ética, devido ao maior número de óbitos e eventos adversos graves no grupo placebo, além da diferença na sobrevida livre de progressão favorecendo o sunitinibe.

No estudo de Raymond et al. (2011) o desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão, definido como o tempo desde a randomização até a primeira evidência de progressão ou morte por qualquer causa. Como desfechos secundários analisou-se a sobrevida global com o uso do método de Kaplan-Meier, e a taxa de resposta, confirmada por exames de imagem realizados após um ciclo de tratamento (quatro semanas) ou mais. A duração da resposta e o tempo de resposta do tumor foram apresentados por meio de estatística descritiva.

Ito et al. (2013) avaliaram o sunitinibe em pacientes japoneses com TNEP bem diferenciado em um ensaio clínico fase II multicêntrico. Os pacientes receberam sunitinibe 37,5 mg/dia em dose diária contínua. Todos os pacientes apresentavam doença mensurável, de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos, e os pacientes que haviam realizado algum tipo de tratamento ou recebiam

doses estáveis de análogos da somatostatina foram autorizados a continuar recebendo estes tratamentos.

Foram calculadas nesse estudo: a taxa de benefício clínico, calculada como a porcentagem da soma de respostas completas, respostas parciais e estabilização da doença a partir de 24 semanas; e a taxa de resposta objetiva, em que foi observada ou não, a redução do tumor por exames de imagem.

Kulke et al. (2008) realizaram um ensaio clínico fase II multicêntrico, analisando o uso do sunitinibe para pacientes com TNEP e tumor carcinóide⁵. Os pacientes foram tratados com repetidos ciclos de seis semanas de sunitinibe, via oral. Todos os pacientes tinham doença mensurável de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos, e os pacientes que receberam doses estáveis de análogos da somatostatina foram autorizados a continuar o tratamento. O tratamento foi interrompido em caso de progressão da doença, toxicidade inaceitável, ou desistência do paciente em participar do estudo. Os pacientes foram observados após o término do tratamento para verificar o desfecho sobrevida.

Os desfechos utilizados por Kulke et al. (2008) foram tempo para a progressão do tumor (tempo desde a primeira dose de sunitinibe até a primeira documentação de progressão tumoral objetiva, a iniciação de outra terapia anticâncer adicional, ou a retirada do paciente do estudo por razões desconhecidas); a sobrevida global (tempo desde a primeira dose sunitinibe até a data de morte, por qualquer causa); e o tempo de resposta tumoral objetiva (tempo desde a primeira dose de sunitinibe até a redução do tumor confirmada por exames de imagem).

Signorovitch et al. (2013) realizaram uma comparação indireta pareada, em que os dados individuais dos pacientes do ensaio clínico fase III do everolimo (n = 410), conduzido por Yao et al. (2011), foram ajustados para corresponder aos critérios de inclusão e características médias da linha de base relatados para o ensaio clínico fase

⁵ Neoplasia geralmente pequena, de crescimento lento, composta de ilhas de células redondas, oxifílicas ou fusiformes de tamanho médio, com números vesiculares moderadamente pequenos, e recobertas por mucosa intacta com uma superfície de corte amarela.

III do sunitinibe ($n = 171$), conduzido por Raymond et al. (2011). Antes da correlação, as populações experimentais diferiram em relação a suas características no início do estudo e aos tratamentos anteriores. Após a correlação, as características basais disponíveis foram equilibradas entre os ensaios. Foram utilizados os dados dos estudos de Raymond et al. (2011) e Yao et al. (2011) para cálculo da taxa de sobrevida global e da taxa de sobrevida global prolongada.

7.2. Resultados de eficácia

Os resultados são apresentados na **Tabela 4**.

7.2.1. Sobrevida e tempo para progressão da doença

No estudo de Raymond et al. (2011), entre os 171 pacientes incluídos no estudo, foram observados 81 pacientes com desfechos primários (progressão da doença ou morte). Uma melhora na sobrevida livre de progressão com sunitinibe foi observada, sendo a média de 11,4 meses em comparação com 5,5 meses com placebo. A taxa de risco para a progressão da doença ou morte foi de 0,42 (IC95% 0,26-0,66; valor- $p < 0,001$). A probabilidade de sobrevida livre de progressão aos seis meses foi de 71,3% no grupo do sunitinibe e de 43,2% no grupo do placebo. Nove mortes foram relatadas no grupo sunitinibe (10%) e 21 mortes no placebo (25%). A taxa de risco para a morte foi de 0,41 (IC de 95% = 0,19-0,89; valor- $p = 0,02$) a favor do sunitinibe.

Na comparação indireta realizada no estudo de Signorovitch et al. (2013), a sobrevida global do everolimo associada à do sunitinibe teve uma taxa de risco de 0,81 (IC de 95% = 0,49-1,31; valor- $p = 0,383$). Nas populações combinadas, o tratamento com everolimo foi associado com uma sobrevida global maior em comparação ao grupo placebo do estudo com o sunitinibe, com uma taxa de risco de 0,61 (IC de 95% = 0,38-0,98; valor- $p = 0,042$). Mediana de sobrevida global com o placebo do estudo com o sunitinibe foi de aproximadamente 25 meses.

7.2.2. Taxa de resposta, taxa de benefício clínico, redução do tumor

Em Raymond et al. (2011) oito pacientes que receberam sunitinibe apresentaram uma resposta tumoral (dois tiveram respostas completas e seis respostas parciais). A taxa de resposta objetiva foi de 9,3% (IC de 95% = 3,2-15,4) e não foram observadas respostas objetivas com o uso de placebo (valor-p=0,007; para a diferença entre os grupos). O tempo médio para resposta tumoral foi de 3,1 meses (intervalo de 0,8-11,1) e a duração da resposta variou de 0,9 para mais de 15,0 meses.

No estudo de Ito et al. (2013), dos doze pacientes incluídos no estudo, seis apresentaram resposta parcial no benefício clínico com o uso do sunitinibe e nenhum paciente apresentou resposta completa. Em onze dos doze pacientes houve algum grau de redução do tumor após um mês do início do tratamento com sunitinibe. Em três pacientes foi observada estabilização da doença após 24 semanas de tratamento, e a taxa de benefício clínico foi de 75% (IC de 95% : 43-94). A taxa de resposta objetiva global foi de 50% (IC de 95% : 21-79). Um paciente apresentou uma diminuição de 100% no tamanho da lesão. Em 11 dos 12 pacientes, houve algum grau de redução do tumor um mês após o início do tratamento de sunitinibe.

A taxa de resposta objetiva global na coorte de Kulke et al. (2008) para pacientes com TNCP foi de 16,7%. No geral, 43,9% dos pacientes com tumor carcinóide e 62,1% dos pacientes com TNCP demonstraram algum grau de regressão do tumor. A maioria destes pacientes tinha doença estável segundo o critério RECIST. A taxa global de estabilização da doença foi de 68,2% entre os pacientes com TNCP e 82,9% entre aqueles com tumor carcinóide. O tempo mediano para a progressão do tumor foi de 10,2 meses em pacientes com tumor carcinóide e 7,7 meses em pacientes com TNCP. Taxa de sobrevida em um ano foi de 83,4% nos pacientes com tumor carcinóide e 81,1% em pacientes com TNCP.

Tabela 2. Resultados de eficácia dos estudos selecionados. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Raymond et al., 2011	Estudo Clínico Fase III, randomizado, duplo-cego, em 42 centros de 11 países.	Sobrevida livre de progressão	TRP = 0,42 (0,26-0,66) Valor-p < 0,001
			TRM = 0,41 (0,19-0,89) Valor-p = 0,02
	171 pacientes, comparando o sunitinibe com placebo.		TR = 9,3% (3,2-15,4) para o sunitinibe.
	Distribuição aleatória, início do estudo: Grupo placebo (n=86); Grupo tratamento (n=85).	Taxa de resposta	Não foram observadas respostas objetivas com o placebo (valor-p = 0,007 para a diferença entre os grupos).
		Sobrevivência global	Grupo tratamento: média de 11,4 meses Grupo placebo: média de 5,5 meses
Limitações: não há comparação da eficácia do sunitinibe em relação a outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável; superestimação do resultado devido à rescisão antecipada do estudo.			
Ito et al., 2013	Estudo Clínico Fase II analisando o uso do sunitinibe em quatro centros no Japão.	Taxa de benefício clínico	TBC = 75% (43-94)
	Pacientes japoneses com idade maior ou igual a 20 anos de idade com tumor neuroendócrino pancreático, bem diferenciado e doença avançada ou metastática não ressecável progressiva.		TRO = 50% (21-79)
	12 pacientes (oito homens, quatro mulheres).	Taxa de resposta objetiva	Um paciente apresentou diminuição de 100% no tamanho da lesão alvo.
Limitações: amostra pequena; população de etnia e região geográfica muito específicas; não há comparações de eficácia do sunitinibe com placebo ou outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável.			

Tabela 3. Resultados de eficácia dos estudos selecionados. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC95%)
Kulke et al., 2008	Estudo Clínico Fase II, multicêntrico, analisando o uso do sunitinibe. Os pacientes foram inscritos em oito centros dos Estados Unidos e selecionaram-se aqueles com evidência histológica de carcinóide ou tumor endócrino pancreático e não eram candidatos para curativa cirurgia.	Taxa de resposta objetiva	TRO = 16,7%
		Taxa global de estabilização da doença	TGE = 68,2% (TNEP) TGE = 82,9% (tumor carcinóide)
		Tempo para a progressão do tumor	TNEP: média de 7,7 meses Tumor Carcinóide: média de 10,2 meses
	109 pacientes incluídos: 107 tratados com sunitinibe (66 apresentavam tumor neuroendócrino do pâncreas e 41, tumor carcinóide).	Sobrevida global	TS = 81,1% (TNEP) TS = 83,4% (tumor carcinóide)
Limitações: amostra pequena; não há comparações de eficácia do sunitinibe com placebo ou outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável.			
Signorovitch et al., 2013	Comparação indireta pareada entre os Estudos Clínicos Fase III de Raymond et al. (2011) e Yao et al. (2011) em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecáveis bem, ou moderadamente, diferenciado utilizando sunitinibe e everolimo, respectivamente.	Taxa de sobrevivência global	Everolimo X Grupo placebo do estudo com sunitinibe: TSG = 0,61 (0,38-0,98) Valor-p = 0,042
	Raymond et al. (2011): Grupo tratamento (sunitinibe): n=86 Grupo placebo: n=85	Taxa de sobrevivência global prolongada	Everolimo X Sunitinibe: TGP = 0,84 (0,46-1,53) Valor-p=0,578
	Yao et al. (2011): Grupo tratamento (everolimo): n=207 Grupo placebo: n=203		
Limitações: A pesquisa foi limitada, com número pequeno de pacientes e estudos comparados.			

TRP: Taxa de risco de progressão da doença; TRM: Taxa de risco de morte; TR: taxa de resposta; TBC: Taxa de benefício clínico; TRO: Taxa de resposta objetiva; TS: Taxa de sobrevida; TGE: Taxa global de estabilização da doença; TGS: Taxa global de sobrevivência TGP: Taxa global de sobrevivência prolongada; IC: Intervalo de confiança; TNEP: Tumor neuroendócrino pancreático; TNEP: tumores neuroendócrinos pancreáticos.

7.3. Resultados de segurança

Os resultados são apresentados na **Tabela 5**.

No estudo de Raymond et al. (2011) a maioria dos eventos adversos em ambos os grupos (controle e placebo) foram de grau I⁶ ou II⁷ em termos de gravidade, e grau III⁸ ou IV⁹ sendo mais comuns em pacientes que receberam sunitinibe. Os eventos adversos mais comuns associados ao sunitinibe foram diarreia, náuseas, astenia, vômitos e fadiga; cada um ocorreu em 30% ou mais dos pacientes. Vômitos, astenia, e fadiga ocorreram em taxas similares em ambos os grupos; dor abdominal e nas costas foram mais comum em pacientes que receberam o placebo. Síndrome mão-pé e hipertensão de qualquer grau ocorreram em 23% e 26% dos pacientes que receberam sunitinibe, respectivamente. A maioria dos eventos adversos grau III e IV que ocorreram em pacientes que receberam sunitinibe foram neutropenia (12%) e hipertensão (10%).

Cinco pacientes que receberam sunitinibe e nove pacientes que receberam o placebo morreram durante o período do estudo, período este a partir da primeira dose do medicamento, até 28 dias após a última dose. As mortes foram atribuídas à doença em estudo, com exceção de um óbito devido à insuficiência cardíaca em um paciente que recebeu sunitinibe e um óbito com desidratação grau V em um paciente que recebeu placebo.

Em Ito et al. (2013) os eventos adversos mais comuns foram diarreia (n=10; 83%), síndrome mão-pé e hipertensão arterial (n=8; 67% para ambos); fadiga e dor de cabeça (n=7, 58% para ambos), e neutropenia (n=6, 50%). Eventos adversos grau III

⁶ Grau I: Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento.

⁷ Grau II: Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do medicamento causador do evento. Pode prolongar uma hospitalização e exigir tratamento específico.

⁸ Grau III: Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolongamento da estadia de pacientes já internados.

⁹ Grau IV: Contribui direta ou indiretamente para óbito do paciente.

foram notificados em pelo menos dois pacientes, e foram neutropenia (n=6, 50%) e leucopenia (n=2, 17%). Quatro pacientes (33%) apresentaram eventos adversos grau IV todos os quais foram considerados como estando associados ao tratamento. Mortes não relacionadas ao tratamento com sunitinibe foram relatadas durante o estudo ou no prazo de 28 dias após o final do tratamento e apenas uma morte por progressão da doença ocorreu após 28 dias do fim do tratamento.

Três pacientes (25%) apresentaram eventos adversos graves, os quais foram resolvidos. Em dois casos, os eventos foram relacionados ao tratamento: relatou-se convulsão grau IV em um paciente e perda de consciência também grau IV em outro. Esses eventos graves resultaram na interrupção do tratamento com sunitinibe por mais de quatro semanas.

Em Kulke et al. (2008) a fadiga foi o evento adverso mais comum relacionado ao tratamento e desenvolvido em 95 pacientes (88,8%). Na maioria dos pacientes, a fadiga era leve, sendo que 26 pacientes apresentaram grau III de fadiga, e nenhum apresentou grau IV. Outros eventos adversos comuns incluíam: diarreia, náusea e descoloração da pele. Hipertensão arterial foi observada em 15,9% da população de pacientes, sendo mais comum entre os pacientes com tumor carcinóide (19,7%) do que entre os pacientes com TNEP (9,8%). Hipertensão grau III foi relatada em 10,3% dos pacientes.

A única morte relacionada com o tratamento foi causada por hemorragia gastrointestinal. Neutropenia e trombocitopenia grau III e IV foram observadas em 33,7% dos pacientes com tumor carcinóide e 8,4% dos pacientes com TNEP. A maior incidência de leucopenia grau III foi observada em 18,2% dos pacientes com TNEP e 7,3% com tumor carcinóide.

Em Signorovitch et al. (2013) foi calculada a *odds ratio* (OR) ajustada por placebo de cada evento adverso para everolimo *versus* sunitinibe. As taxas de eventos adversos ajustadas ao placebo para neutropenia (OR=0,15; valor-p=0,049) e hipertensão (OR=0,19; valor-p=0,021) foram significativamente mais baixas com everolimo do que

com sunitinibe, e mais de um terço dos eventos de neutropenia e hipertensão no estudo com sunitinibe eram de grau III ou IV.

Tabela 5. Resultados de segurança dos estudos selecionados. *Continua.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Raymond et al., 2011	Estudo Clínico Fase III, randomizado, duplo-cego, em 42 centros de 11 países.	Segurança	Os eventos adversos mais comuns associados ao sunitinibe foram: diarreia, náuseas, astenia, vômitos e fadiga; cada um ocorreu em 30% ou mais dos doentes.
	171 pacientes, comparando o sunitinibe com placebo.		
	Distribuição aleatória, início do estudo: Grupo placebo (n=86); Grupo tratamento (n=85).		A maioria dos eventos de grau III ou IV comum em pacientes que receberam sunitinibe foram neutropenia (12%) e hipertensão (10%).
Limitações: não há comparação da segurança do sunitinibe em relação a outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável; superestimação do resultado devido à rescisão antecipada do estudo.			
Ito et al., 2013	Estudo Clínico Fase II analisando o uso do sunitinibe em quatro centros no Japão.	Segurança	Diarreia (n=10; 83%) Síndrome mão-pé e hipertensão arterial (ambos com n=8; 67%) Fadiga e dor de cabeça (ambos com n=7; 58%) Neutropenia (n=6, 50%).
	Pacientes japoneses com idade maior ou igual a 20 anos de idade com tumor neuroendócrino pancreático, bem diferenciado e doença avançada ou metastática não ressecável progressiva.		Eventos adversos grau III: Neutropenia (n=6, 50%) Leucopenia (n=2, 17%).
	12 pacientes (oito homens, quatro mulheres).		Nenhuma morte foi relacionada ao tratamento com sunitinibe durante o estudo ou no prazo de 28 dias após o final do tratamento.
Limitações: amostra pequena; população de etnia e região geográfica muito específicas; não há comparações de segurança do sunitinibe com placebo ou outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável.			

Tabela 5. Resultados de segurança dos estudos selecionados. *Continuação.*

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados	
Kulke et al., 2008	Estudo Clínico Fase II, multicêntrico, analisando o uso do sunitinibe.	Segurança	Fadiga (n= 95; 88,8%) Hipertensão arterial: 9,8% (TNEP) 19,7% (tumor carcinóide) Neutropenia e trombocitopenia grau III ou IV: 33,7% e 8,4%, respectivamente. Leucopenia grau III: 18,2% (TNEP) 7,3% (tumor carcinóide)	
	Os pacientes foram inscritos em oito centros dos Estados Unidos e selecionaram-se aqueles com evidência histológica de carcinóide ou tumor endócrino pancreático e não eram candidatos para curativa cirurgica.			
	109 pacientes incluídos: 107 tratados com sunitinibe (66 apresentavam tumor neuroendócrino do pâncreas e 41, tumor carcinóide).		Outros eventos adversos comuns incluíram: diarreia, náusea, disgeusia, glossalgia e descoloração da pele.	
Limitações: amostra pequena; não há comparações de segurança do sunitinibe com placebo ou outro medicamento utilizado para tratar pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável.				
Signorovitch et al., 2013	Comparação indireta pareada entre os Estudos Clínicos Fase III de Raymond et al. (2011) e Yao et al. (2011) em pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecáveis bem, ou moderadamente, diferenciado utilizando sunitinibe e everolimo, respectivamente.	Segurança	As taxas de eventos adversos ajustadas ao placebo para neutropenia (OR=0,15; valor-p=0,049) e hipertensão (OR=0,19; valor-p=0,021) foram significativamente mais baixos com everolimo do que com sunitinibe, e mais de um terço dos eventos de neutropenia e hipertensão no estudo com sunitinibe eram de grau III ou IV.	
	Raymond et al. (2011): Grupo tratamento (sunitinibe): n=86 Grupo placebo: n=85			
	Yao et al. (2011): Grupo tratamento (everolimo): n=207 Grupo placebo: n=203			
Limitações: A pesquisa foi limitada, com número pequeno de pacientes e estudos comparados.				

IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*

7.4. Custo-efetividade

Os resultados desse estudo foram avaliados sob a perspectiva dos EUA. O estudo utilizou modelo semi-Markov que, ao contrário do modelo de Markov, proporciona utilizar períodos de tempos distintos para os ciclos de transição entre um estado de saúde e outro. Como fontes de dados foi utilizada comparação indireta envolvendo os

estudos de Raymond et al. (2011) e Yao et al. (2011). O tratamento com everolimo foi associado ao incremento de 0,448 anos de vida ganhos (AVG) em relação ao sunitinibe. Ajustado pela qualidade de vida, este incremento caiu para 0,304 AVG. O custo da terapia com everolimo apresentou incremento de US\$12.673,00 em relação à sunitinibe. A razão custo-efetividade incremental do everolimo em relação ao sunitinibe foi de US\$28.281,00 para cada ano de vida. Ajustado pela qualidade de vida, essa razão foi de US\$41.702,00 por ano de vida. Considerando as limitações do estudo, os autores identificam tendência de maior custo-efetividade do tratamento com everolimo em relação ao com sunitinibe (CASCIANO et al., 2012).

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

Não foi encontrada avaliação de tecnologia em saúde nos *websites* buscados.

9. RECOMENDAÇÕES

A partir dos dados clínicos limitados disponíveis, a terapia com sunitinibe demonstrou vantagens clinicamente relevantes e estatisticamente significantes comparado ao placebo em termos de sobrevida geral, sobrevida livre de progressão e resposta ao tratamento. A média de sobrevida livre de progressão com o uso de sunitinibe foi de 11,4 meses em comparação à de 5,5 meses com placebo. A taxa de risco para a progressão da doença ou morte foi 58% menor do que o risco de progressão no grupo placebo (RAYMOND et al., 2011).

Não foram encontrados estudos que comparassem a utilização de sunitinibe a outros medicamentos no tratamento de TNEP não ressecáveis. Dessa forma, considerando a avaliação da qualidade metodológica dos estudos, a intensidade da recomendação é fraca. Dois dos estudos incluídos, Kulke et al (2008) e Ito et al. (2013) foram ensaios clínicos fase II não controlados, ou seja, apenas avaliaram a eficácia clínica em uma população que exclusivamente utilizou sunitinibe no tratamento de TNEP não ressecáveis. Essa limitação impede comparação entre resultados e os de alternativas terapêuticas. Os estudos declararam conflito de interesses, sendo que foram financiados pelo laboratório produtor do medicamento.

A comparação indireta entre sunitinibe e everolimo se utilizou de método estatístico recentemente publicado pelo mesmo autor principal (SIGNOROVITCH et al., 2010) para comparar dois ensaios clínicos fase III (RAYMOND et al., 2011; YAO et al., 2011). Trata-se de um modelo que, na ausência de estudos *head-to-head*, utiliza informações de estudos distintos, ajusta os resultados comparativos às características dos pacientes e possibilita a comparação entre os tratamentos. Em ambos os ensaios comparados, o grupo controle foi tratado com placebo e a alocação dos tratamentos foi aleatorizada. Foi demonstrada semelhança na eficácia entre as duas alternativas terapêuticas. O tratamento com sunitinibe ofereceu maior risco de eventos adversos como neutropenia e hipertensão. Demais riscos foram semelhantes entre as alternativas. O estudo foi financiado pelo laboratório produtor do Afinitor® (everolimo).

Considerando a segurança, sunitinibe foi associado ao maior risco de neutropenia e hipertensão em comparação com o everolimo, e não foram observadas outras diferenças significativas entre os dois medicamentos. O tratamento com sunitinibe está associado ao risco aumentado de problemas cardíacos, fadiga, diarreia, dentre outros eventos.

Análises econômicas fornecem subsídios para as decisões dos atores responsáveis pela coordenação dos programas e serviços de saúde. Essas decisões devem levar em conta os fatores e premissas considerados no modelo, bem como os não modelados. Dessa forma, algumas limitações podem ser identificadas nesse estudo, como a obtenção de valores de custo por fontes secundárias e a utilização de dados de eficácia e efetividade em populações internacionais. Com isso, as associações dos resultados desse estudo à realidade brasileira devem ser feitas com cautela. Em avaliação econômica de custo-efetividade comparando sunitinibe e everolimo e utilizando modelo semi-Markov e informações dos estudos de Raymond et al. (2011) e Yao et al. (2011). Foi identificada tendência de melhor custo-efetividade do tratamento com everolimo, sob a perspectiva dos EUA.

A utilização desse medicamento proporcionou, em relação a placebo, maior sobrevida geral, maior sobrevida livre de progressão e melhor resposta ao tratamento. Comparado ao everolimo, não foram observadas diferenças significativas considerando a eficácia. Contudo, neutropenia e hipertensão foram significativamente mais associadas ao tratamento com sunitinibe comparado ao everolimo. Ademais, a relação entre custo dos tratamentos e desfechos clínicos tende a desfavorecer o tratamento com sunitinibe. Diante de todas as observações, análises e resultados, recomenda-se que o tratamento com sunitinibe seja utilizado apenas em situações de contraindicação ao tratamento com everolimo em tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis.

REFERÊNCIAS

AFINITOR: everolimo. Flavia Regina Pegorer – CRF-SP nº 18.150. São Paulo: Novartis Biociências S.A., 2014. Bula de remédio.

ALEXAKIS, N.; NEOPTOLEMOS, J. P. Pancreatic neuroendocrine tumours. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. v. 22, n. 1, p. 183–205, 2008.

BALLIAN, N.; LOEFFLER, A. G.; RAJAMANICKAM, V.; NORSTEDT, P. A.; WEBER, S. M.; CHO, C. S.A simplified prognostic system for resected pancreatic neuroendocrine neoplasms. **HPB (Oxford)**. v. 11, p. 422-8, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome* 2013. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 199 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014. Dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 5mar. 2014. Seção 1, p. 48.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo, 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMIDADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 07 jun 2014.

CASCIANO, R.; CHULIKAVIT, M.; PERRIN, A.; LIU, Z.; WANG, X.; GARRISON LP. Cost-effectiveness of everolimus vs sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. **J Med Econ**. 2012;15 Suppl 1:55-64. doi: 10.3111/13696998.2012.720319. Epub 2012 Sep 3.

CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Disponível em: <<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>>. Acesso em: 01 jun 2014.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO (DOU). Portal da Imprensa Nacional. 2014. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=10&data=08/05/2006>>. Acesso em: 07 jun 2014.

DRUGDEX System (Micromedex 2.0). Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics; c1974-2013. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian#>>. Acesso em: 07 ago 2014.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). European public assessment reports. 2014. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&startLetter=S&taxonomyPath=&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=generics&treeNumber=&searchTab=&pageNo=2>. Acesso em: 08 jun 2014.

FAUSEL C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: seeking a cure. **J Manag Care Pharm**. v. 13, n. 8, Suppl A, p. 8-12, 2007.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Drug Approval Package. 2014. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938_S000_Sutent_Approv.pdf>. Acesso em 07 jun 2014.

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, 2008.

HALFDANARSON, T. R.; RABE, K. G.; RUBIN, J.; PETERSEN, G. M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. v. 19, p. 1727-33, 2008.

ITO, T.; OKUSAKA, T.; NISHIDA, T.; et al. Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs*. v. 31, p.1265–1274, 2013.

KNIGGE, U.; HANSEN, C. P.; STADIL, F. Interventional treatment of neuroendocrine liver metastases. *Surgeon*. v. 6, p. 232-9, 2008.

KULKE, M. H.; LENZ, H. J.; MEROPOL, N. J.; et al. Activity of Sunitinib in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol*. v. 26, n. 20, p. 3403-10, 2008.

MARQUES, P.; BARATA, P.; CLARO, I.; LEITE, V.; BUGALHO, M. J. Tumores neuroendócrinos pancreáticos: análise retrospectiva de 12 anos de experiência do Instituto Português de Oncologia de Lisboa. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. v. 8, n. 1, p. 2-8, 2013.

MASSIRONI, S.; et al. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero pancreatic system. *World J Gastroenterol*. v. 14, n. 35, p. 5377-84, 2008.

MICROMEDEX. Versão 2.0, 2014. – Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez27.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>>. Acesso em: 08 jun 2014.

OBBERG, K.; ERIKSSON, B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. v. 19, n. 5, p. 753-81, 2005.

RAYMOND E.; DAHAN L.;RAOUL J. L.; et al. Sunitinib Malate for the treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. v. 364, n.6, p. 501-513, 2011.

SIGNOROVITCH, J. E.; WU, E. Q.; YU, A. P.; et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics*. v. 28, p. 935-945, 2010.

SIGNOROVITCH, J.; SWALLOW, E.; KANTOR, E.; et al. Everolimus and sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a matching-adjusted indirect comparison. *Exp Hematol Oncol*.v. 2, n. 32, p. 1-8, 2013.

SUTENT: sunitinibe. José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746. Guarulhos: Pfizer, 2014. Bula de remédio.

SOBIN, L. H.; WITTEKIND, Ch. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (BRASIL). **TNM**: classificação dos tumores malignos. 6. Ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. XXVII, 253 p.

THERASSE, P.; ARBUCK, S. G.; EISENHAUER, E. A.; et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Nat Cancer Inst*, v. 92, n. 3, p. 205-216, 2000.

VALADÃO, M.; LINHARES, E.; MALI JUNIOR, J.; et al. Novas perspectivas no tratamento do GIST. *Rev Bras Cancerol*. v. 52, n. 4, p.373-79, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ATC/DDD Index 2014. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 24 fev 2014.

WYMENGA, A.; ERIKSSON, B.; SALMELA, P. et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. **J Clin Oncol.** v. 17, p. 1111–7, 1999.

YAO, J. C.; HASSAN, M.; PHAN, A.; et al. One hundred years alter “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. **J Clin Oncol.** v. 26, p. 3063-72, 2008.

YAO, J. C.; Shah, M. H.; ITO, T.; et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. **N Engl J Med.** v. 374, n. 6, p. 514-523, 2011.

YAO, K. A.; TALAMONTI, M. S.; NEMCEK, A. et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. **Surgery.** v. 130, p. 677-82, 2001.

ZIKUSOKA, M. N.; KIDD, M.; EICK, G.; et al. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **Cancer.** v. 104, n. 11, p. 2292-309, 2005.

ADENDO 1

Quadro 1. Níveis de evidência científica segundo a classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. *Continua.*

Grau de Recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”

Quadro 1. Níveis de evidência científica segundo a classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. *Continua.*

Grau de Recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomesresearch</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomesresearch</i>)	-	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Control	-	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B

Quadro 1. Níveis de evidência científica segundo a classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. *Continuação.*

Grau de Recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
B	3B	Estudo Caso- Controle	-	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

*Adaptado de: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

ADENDO 2 - CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Quadro 1. Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidência		
Limitações dos estudos	- Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; - Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; - Análise não segue o princípio de intenção de tratar; - Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; - Interrupção precoce por benefício.	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	- As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); - Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	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.	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: - Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; - O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: - Gráfico de funil (<i>funnelplot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico; - Realização de buscas mais completas e exaustivas.	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Força da recomendação		
Balanco 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 recomendação		
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