



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Pazopanibe para
carcinoma de células
renais metastático**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	5
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	11
Conclusão -----	11
Referências -----	12
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	14
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	14
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	14

Resumo Executivo

Tecnologia

O pazopanibe é um fármaco antineoplásico para administração oral indicado para tratamento do carcinoma metastático de células renais avançado. O pazopanibe atua na inibição de múltiplos receptores de tirosina quinase das células cancerígenas, dos fatores de crescimento derivados de plaquetas e do receptor do fator de célula-tronco.

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do pazopanibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático?

Métodos

Buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed e NICE Evidence Search. Os critérios de inclusão para essa revisão rápida foram revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do pazopanibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação a outros antineoplásicos.

Resultados

Foram identificadas 49 referências e duas revisões sistemáticas com metanálise em rede foram selecionadas para compor esta revisão rápida. Os resultados sugerem que o tratamento com pazopanibe foi superior a INF- α na probabilidade de sobrevida livre de progressão em seis meses, sobrevida global em um ano, e controle local do tumor no tratamento de primeira linha em pacientes virgens de tratamento com citocinas. Não houve diferença entre pazopanibe e demais antineoplásicos avaliados (sunitinibe, bevacizumabe + INF- α , axitinibe e sorafenibe) para os desfechos de eficácia. Além disso, o pazopanibe apresentou perfil de segurança semelhante ou superior a sunitinibe, bevacizumabe + INF- α e sorafenibe, sendo menos seguro apenas a INF- α (em monoterapia) no risco de reação síndrome mão-pé. Não houve diferença entre pazopanibe e demais antineoplásicos no risco de eventos adversos levando à descontinuação permanente do tratamento, risco de hipertensão, perda de peso, diarreia, náusea e anorexia.

Conclusão

O pazopanibe pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica por apresentar perfil de eficácia superior a INF- α em pacientes com carcinoma de células renais metastático não expostos previamente ao tratamento com citocinas, porém é necessário ponderar o risco de reação síndrome mão-pé. Contudo, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e a incorporação dessa tecnologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) requer avaliação de evidências econômicas na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

O carcinoma de células renais (CCR) é um tipo de câncer renal que geralmente se origina do revestimento dos túbulos renais e contém muitos vasos sanguíneos. CCR representa 90% das neoplasias renais e aproximadamente 3% de todas as neoplasias malignas viscerais. Entre os subtipos de CRR, o de células claras é mais prevalente, compreendendo 75% dos casos.¹ Até 30% dos pacientes com CRR apresentam metástases no momento do diagnóstico inicial.² O tratamento sistêmico para pacientes com CCR metastático (CCRM), antes focado em imunoterapia, atualmente envolve fármacos “terapia-alvo”, incluindo fármacos inibidores da tirosina quinase.²

O pazopanibe é um potente inibidor multialvo da tirosina quinase de receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1, 2 e 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), dos fatores de crescimento derivados de plaquetas α e β (PDGFR-alfa e PDGFR-beta) e do receptor do fator de célula-tronco (c-KIT).³ Está indicado para o tratamento do carcinoma de células renais avançado e/ou metastático, além do tratamento de pacientes adultos com subtipos específicos de sarcoma de partes moles avançado, que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante.³

Atualmente, há apenas um registro referente ao pazopanibe no portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):⁴

Nome da Empresa: NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.

Nome comercial: VOTRIENT®

Princípio ativo: cloridrato de pazopanibe

Registro: 100681136

Forma farmacêutica: comprimidos revestidos de 200 mg ou 400 mg para uso oral, em cartuchos com 30 comprimidos (200 mg) ou 60 comprimidos (200 mg ou 400 mg).³

A dose recomendada é de 800 mg uma vez ao dia, por via oral, e as alterações de dosagem devem ocorrer em incrementos de 200 mg, de modo gradativo e com base na tolerabilidade individual, com a finalidade de controlar reações adversas. A dose diária não deve ser superior a 800 mg.³

Estágio de incorporação ao SUS

O pazopanibe não está incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, em cuja listagem encontramos os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde.⁵ Apesar de as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais, aprovadas em 16 de dezembro de 2014, via Portaria nº 1.440, descreverem que “se encontra em avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) a quimioterapia do carcinoma de células renais avançado de risco baixo ou intermediário, com análise comparativa e de custo-efetividade dos diversos medicamentos disponíveis”,⁶ até o momento, não há registro de avaliação do pazopanibe pela Conitec.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais, aprovadas em 16 de dezembro de 2014, via Portaria nº 1.440, propõem que pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada, são candidatos a quimioterapia paliativa, que pode ser realizada com citocinas, citotóxicos, inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo) ou antiangiogênicos (incluindo sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe).⁶ As diretrizes ressaltam que inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde.⁶

Pergunta

Qual a eficácia e a segurança do pazopanibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático?

P: Pacientes com carcinoma de células renais metastático

I: Pazopanibe

C: Tratamento com outros antineoplásicos

O: Sobrevida e eventos adversos

S: Revisões sistemáticas

Métodos

Crítérios de inclusão e de seleção

Foram incluídas revisões sistemáticas avaliando a eficácia e a segurança do pazopanibe em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação a outros antineoplásicos.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence Search em 22 de junho de 2018. A pesquisa restringiu o idioma a inglês, português e espanhol. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir dos elementos da questão de pesquisa no formato “PICOS” usando os termos *Mesh* no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base	Estratégias	Resultados
Pubmed*	(“Clear-cell metastatic renal cell carcinoma” [Supplementary Concept] OR “Carcinoma, Renal Cell”[Mesh] OR metastatic renal cell carcinoma[Title/Abstract]) AND (“pazopanib” [Supplementary Concept] OR pazopanib[Title/Abstract]) AND (Meta-Analysis [Publication Type] OR meta-analysis [Title/Abstract] OR meta-analyses [Title/Abstract] OR meta-analyses [MeSH Major Topic] OR (systematic [Title/Abstract] AND review [Title/Abstract]))	33
NICE Evidence Search	“metastatic renal cell carcinoma” AND “pazopanib”	16

* Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

As estratégias de busca na literatura recuperaram 49 registros. Após a remoção dos registros duplicados, foi realizada a leitura dos títulos e resumos de 41 publicações. Foram selecionados 21 estudos para leitura do texto completo. Devido à existência de várias revisões sistemáticas sobre esse tema, foram priorizadas a seleção de revisões sistemáticas que fornecessem estimativas de efeito sobre eficácia e segurança do pazopanibe em relação a outras intervenções estabelecidas no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático, sendo elas comparações diretas ou provenientes de comparações indiretas.

Foram excluídas uma revisão sistemática objetivando avaliar os efeitos de imunoterapia *versus* terapia-alvo em pacientes com CCRM que não identificou estudos avaliando pazopanibe;⁷ três revisões sistemáticas sem metanálise;⁸⁻¹⁰ e 12 revisões sistemáticas com metanálise que incluíram apenas um estudo primário avaliando pazopanibe, também incluído em revisões sistemáticas com metanálises mais recentes e mais abrangentes.^{11,12,21,22,13-20} Além disso, uma revisão sistemática com metanálise em rede foi excluída em detrimento de revisões sistemáticas mais recentes, abrangentes e envolvendo maior número de tratamentos comparadores.²³

Quatro revisões sistemáticas com metanálise em rede foram inicialmente selecionadas para compor esta revisão rápida, no entanto, após avaliação da qualidade metodológica dos estudos, duas revisões foram excluídas por apresentarem baixa qualidade (Escore AMSTAR 3/11²⁴ e 4/11²⁵) e, conseqüentemente, baixa confiabilidade nos resultados apresentados.

Por fim, duas revisões sistemáticas com metanálise em rede avaliando diretamente e indiretamente a eficácia e segurança do pazopanibe em relação a outras intervenções estabelecidas no tratamento de pacientes com carcinoma de células renais metastático foram selecionadas para a elaboração desta revisão rápida.^{26,27}

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR).²⁸

Evidências

As características dos estudos e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2. A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas encontra-se na Tabela 3.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Chang, 2016 ²⁶	Avaliar os efeitos do sunitinibe, axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, INF- α , interleucina, pazopanibe, sorafenibe, tencirolimo como tratamento de primeira linha para pacientes com CCRM	RS com MA em rede de 11 ECR fase 3 (n=7597 pacientes) comparando os efeitos diretos e indiretos de sunitinibe, axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, INF- α , interleucina, pazopanibe, sorafenibe, tencirolimo. Busca realizada em janeiro de 2016 nas bases PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL. Avaliou apenas sobrevida livre de progressão (dados reportados como DMP) e eventos adversos agregados.	<p><i>Comparação pazopanibe vs outros antineoplásicos</i></p> <p>Sobrevida livre de progressão: DMP (ICr95%) Axitinibe vs pazopanibe: 1,06 (-8,52; 10,57) Tivozanibe vs pazopanibe: 0,38 (-9,44; 9,78) Bevacizumabe vs pazopanibe: -0,47 (-6,93; 5,25) INF-α vs pazopanibe: -4,14 (-10,45; 1,59) Interleucina vs pazopanibe: -3,74 (-10,78; 4,46) Pazopanibe vs sorafenibe: 2,41 (-4,77; 9,96) Pazopanibe vs sunitinibe: -1,54 (-6,23; 3,50) Pazopanibe vs tencirolimo: 3,15 (-3,84; 10,60)</p> <p>Eventos adversos graves (graus 3-4): RR (ICr95%) Axitinibe vs pazopanibe: 0,44 (0,05; 3,59) Tivozanibe vs pazopanibe: 0,99 (0,13; 7,94) Bevacizumabe vs pazopanibe: 0,39 (0,10; 1,54) INF-α vs pazopanibe: 0,71 (0,19; 2,74) Interleucina vs pazopanibe: 0,58 (0,10; 3,52) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,47 (0,27; 7,80) Pazopanibe vs sunitinibe: 0,78 (0,25; 2,28) Pazopanibe vs tencirolimo: 0,95 (0,15; 5,98)</p>	<p>1) Não apresentaram avaliação do risco de viés dos estudos primários.</p> <p>2) Não avaliaram viés de publicação e outras opções terapêuticas disponíveis não foram incluídas nas análises.</p> <p>3) Embora tenham avaliado intervenções como tratamento de primeira em pacientes com CCRM, foram incluídos pacientes que receberam tratamento prévio, e as análises não foram estratificadas para esses pacientes.</p>

Continua



Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
<p>Rousseau, 2016²⁷</p>	<p>Avaliar efeitos do sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, bevacizumabe + INF-α ou INF-α isolado como tratamentos de primeira linha em pacientes com CCRM virgens de tratamento com citocinas</p>	<p>RS com MA em rede de 9 ECR (n=4282 pacientes) comparando os seguintes tratamentos: sunitinibe, pazopanibe, sorafenibe, axitinibe, bevacizumabe + INF-α, INF-α ou placebo. Busca no MEDLINE e EMBASE até julho de 2014.</p>	<p><i>Comparação pazopanibe vs outros antineoplásicos</i> Sobrevida livre de progressão em 6 meses: OR (ICr95%) Sunitinibe vs pazopanibe: 1,1 (0,8–1,4) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,2 (0,8–1,8) Pazopanibe vs axitinibe: 1,1 (0,5–2,4) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,7 (0,9–2,9) Pazopanibe vs INF-α: 2,3 (1,6–3,3)</p> <p>Sobrevida global em 1 ano: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,2 (0,9–1,6) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,3 (0,8–2) Pazopanibe vs INF-α: 1,6 (1,1–2,4) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,4 (0,8–2,3)</p> <p>Controle local: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,8–1,3) Pazopanibe vs axitinibe: 1,2 (0,4–3,3) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,6 (0,7–3,4) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,6 (0,9–2,7) Pazopanibe vs INF-α: 3,4 (2,2–5,3)</p> <p>Eventos adversos levando à descontinuação permanente do tratamento: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,2 (0,3-3,9) Sorafenibe vs pazopanibe: 1,0 (0,2-4,8) INF-α vs pazopanibe: 1,3 (0,3-6,2) Bevacizumabe + INF-α vs pazopanibe: 2,7 (0,6-15) Axitinibe vs pazopanibe: 1,5 (0,1-19)</p>	<p>1) Estratégia de busca restrita ao idioma inglês. 2) Nos estudos que envolveram população mista - virgens de tratamento com citocinas e tratados previamente com citocinas - em que os dados não foram apresentados separadamente para esses dois estratos, todos os pacientes foram considerados como virgens de tratamento. 3) Foram excluídos pacientes com prognóstico pobre, o que resultou na exclusão de pacientes tratados com tensirolimo. 4) Os dados de sobrevida foram extraídos de gráficos de curvas de sobrevida, manipulados e convertidos em <i>odds</i> para incorporação nas metanálises, o que pode ter distorcido os resultados.</p>

Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Rousseau, 2016 ²⁷			<p>Hipertensão: OR (ICr95%) Pazopanibe vs INF-α: 4,8 (0,0-71) Sunitinibe vs pazopanibe: 1,2 (0,1-25) Bevacizumabe + INF-α vs pazopanibe: 1,4 (0,0-76) Sorafenibe vs pazopanibe: 1,9 (0,0-250) Axitinibe vs pazopanibe: 4,3 (0,0-1500)</p> <p>Fadiga: OR (ICr95%) Sorafenibe vs pazopanibe: 1,2 (0,6-2,2) INF-α vs pazopanibe: 1,3 (0,9-1,8) Sunitinibe vs pazopanibe: 1,4 (1,1-1,8) Bevacizumabe + INF-α vs pazopanibe: 1,8 (1,1-2,7) Axitinibe vs pazopanibe: 1,7 (0,7-3,9)</p> <p>Perda de peso: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sunitinibe: 2,3 (0,3-13) Pazopanibe vs INF-α: 1,5 (0,1-12) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,7 (0,0-15) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,2 (0,0-20) Axitinibe vs pazopanibe: 1,1 (0,0-44)</p> <p>Diarreia: OR (ICr95%) Pazopanibe vs INF-α: 12 (1,0-160) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 6 (0,3-92) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,8 (0,1-26) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,5 (0,2-14) Axitinibe vs pazopanibe: 0,8 (0,0-30)</p>	

Continua



Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Rousseau, 2016 ²⁷			<p>Náusea: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sorafenibe: 3,3 (0,7-15) Pazopanibe vs axitinibe: 2,3 (0,2-18) Pazopanibe vs INF-α: 1,7 (0,4-7,2) Pazopanibe vs bevacizumabe + INF-α: 1,4 (0,2-5,9) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,3-3,4)</p> <p>Anorexia: OR (ICr95%) Pazopanibe vs sorafenibe: 1,5 (0,7-2,8) Pazopanibe vs INF-α: 1,4 (0,9-2,1) Pazopanibe vs sunitinibe: 1,0 (0,8-1,3) Bevacizumabe + INF-α vs pazopanibe: 1,0 (0,6-1,6) Axitinibe vs pazopanibe: 1,2 (0,4-2,9)</p> <p>Reação síndrome mão-pé: OR (ICr95%) Pazopanibe vs INF-α: 6,6 (3,6-14) Axitinibe vs pazopanibe: 2,1 (0,6-7,4) Sunitinibe vs pazopanibe: 2,4 (1,9-3,0) Sorafenibe vs pazopanibe: 3,7 (1,3-12)</p> <p>Anemia: OR (ICr95%) Bevacizumabe + INF-α vs pazopanibe: 1,5 (0,8-2,4) INF-α vs pazopanibe: 2,1 (1,4-3,1) Sunitinibe vs pazopanibe: 3,3 (2,6-4,2)</p>	

INF- α : interferon-alfa; CCRM: carcinoma de células renais metastático; RS: revisão sistemática; MA: metanálise; ECR: ensaio clínico randomizado; DMP: diferença de médias padronizadas; ICr95%: intervalo de credibilidade de 95%; RR: risco relativo; OR: razão de chances (*odds ratio*).

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Chang, 2016 ²⁶	S	S	S	S	N	S	N	N	S	S	N	7/11
Rousseau, 2016 ²⁷	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	9/11

Legenda: N: não; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relatados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados (revisão e estudos primários)?

Síntese dos resultados

No estudo publicado por Chang e cols., os resultados sugerem que não há diferença entre os tempos de sobrevida livre de progressão da doença nos pacientes que receberam pazopanibe como tratamento de primeira linha em pacientes com carcinoma de células renais metastático em comparação ao tratamento com axitinibe, tivozanibe, bevacizumabe, interferon-alfa (INF- α), interleucina, sunitinibe, sorafenibe ou tensiolimo. Os resultados da metanálise em rede sugerem que não há diferenças no risco de eventos adversos graves graus 3-4 entre as intervenções avaliadas.²⁶

Os resultados do estudo publicado por Rousseau e cols. sugerem que o tratamento com pazopanibe foi superior ao INF- α na probabilidade de sobrevida livre de progressão em seis meses (OR 2,3; IC95% 1,6–3,3), sobrevida global em um ano (OR 1,6; IC95% 1,1–2,4), e controle local do tumor (OR 3,4; IC95% 2,2–5,3) no tratamento de primeira linha em pacientes virgens de tratamento com citocinas.²⁷ Não houve diferença entre pazopanibe e demais antineoplásicos avaliados no estudo (sunitinibe, bevacizumabe + INF- α , axitinibe e sorafenibe) para os desfechos de eficácia. Em relação aos eventos adversos, os resultados sugerem que o pazopanibe é mais seguro que sunitinibe (*comparador vs pazopanibe*; OR 1,4; IC95% 1,1-1,8) e bevacizumabe + INF- α (OR 1,8; IC95% 1,1-2,7) no risco de fadiga; mais seguro que sunitinibe (OR 2,4; IC95% 1,9-3,0) e sorafenibe (OR 3,7; IC95% 1,3-12) no risco de reação síndrome mão-pé; e mais seguro que bevacizumabe + INF- α (OR 1,5; IC95% 0,8-2,4), INF- α isolado (OR 2,1; IC95% 1,4-3,1) e sunitinibe (OR 3,3; IC95% 2,6-4,2) no risco de anemia. Houve maior risco de reação síndrome mão-pé com pazopanibe em comparação ao tratamento com INF- α em monoterapia (OR 6,6; IC95% 3,6-14). Não houve diferença entre pazopanibe e demais antineoplásicos no risco de eventos adversos levando à descontinuação permanente do tratamento, risco de hipertensão, perda de peso, diarreia, náusea e anorexia.²⁷

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que o pazopanibe pode ser atualmente considerado uma opção terapêutica por apresentar perfil de eficácia superior ao INF- α em pacientes com carcinoma de células renais metastático não expostos previamente ao tratamento com citocinas. Além disso, o pazopanibe apresentou perfil de segurança semelhante ou superior ao sunitinibe, bevacizumabe + INF- α e sorafenibe, sendo menos seguro apenas ao INF- α (em monoterapia) no risco de reação síndrome mão-pé.

Não obstante, foram avaliadas exclusivamente evidências dos efeitos sobre desfechos em saúde e é necessário salientar que os dados são provenientes de comparações indiretas que reduzem a certeza sobre os resultados. Ademais, a incorporação dessa tecnologia no âmbito do SUS requer que outras evidências sejam levadas em consideração, como a avaliação de custo-efetividade e de impacto orçamentário na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

Referências

1. Muglia V, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras* 2015;48(3):166–74.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet] 2013;369(8):722–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303989>
3. Pazopanibe [bula]. Novartis Biociências SA [Internet]. 2017. [cited 2018 Jun 18]; Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/api/consulta/medicamentos/arquivo/bula/parecer/eyJhbGciOiJIUzUxMiJ9.eyJqdGkiOiI5ODAxNDgxIiwibmJmljoxNTI5MzQ5OTIwLCJleHAiOiJlMjkzNTAyMjB9.amxPiKKH4a1gTdzM7x5RXuwPdpPSgkpRSmXxNdEppjkcFaj4IMV7U8ArpLaHLEYX3g9JAM4xfw445_FFm9KQw
4. Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Consulta de medicamentos. Pazopanibe [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 18]; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351594744201609/?substancia=25278>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 2017.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun 6]; Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>
7. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2017;(5).
8. Climent MA, Muñoz-Langa J, Basterretxea-Badiola L, Santander-Lobera C. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet] 2018;121(July 2017):45–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.009>
9. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011;108(10):1556–63.
10. Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H. First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: A systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs* 2016;27(5):383–97.
11. Chang L, An Y, Yang S, Zhang X. Meta-analysis of therapeutic effects and the risks of hypertension and hyperglycemia in patients with renal cell carcinoma who were receiving antiangiogenic drugs. *J Cancer Res Ther* [Internet] 2016;12(5):96. Available from: <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2016/12/5/96/191614>
12. Haaland B, Chopra A, Acharyya S, Fay AP, Lopes G de L. Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14(1):1–9.

13. Hintringer K. Pazopanib (Votrient[®]) for the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. *Horiz Scanning Oncol* 2010;(013).
14. Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, et al. Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev* [Internet] 2014;40(2):271–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.09.003>
15. Iacovelli R, Palazzo A, Procopio G, et al. Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(6):929–38.
16. Larkin J, Paine A, Tumor I, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet] 2013;14(1):27–39. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2013.758713>
17. Leung HWC, Chan ALF. Multikinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Indirect Comparison Meta-Analysis. *Clin Ther* [Internet] 2011;33(6):708–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.05.003>
18. Qi WX, Tang LN, Sun YJ, et al. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: An up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24(12):2943–52.
19. Santoni M, Conti A, Massari F, et al. Treatment-related fatigue with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with advanced solid tumors: An up-to-date review and meta-analysis of clinical trials. *Int J Cancer* 2015;136(1):1–10.
20. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet] 2012;38(7):919–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.001>
21. Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol* [Internet] 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.002>
22. Tan Q, Wang W, Long Y, Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2015;9(6):2275–80.
23. LEUNG HWC, CHAN ALF, LIN S-J. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. *Mol Clin Oncol* [Internet] 2014;2(5):858–64. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/>
24. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* [Internet] 2015;16(13):1915–27. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2015.1058359>
25. Dranitsaris G, Schmitz S, J. Broom R. Small molecule targeted therapies for the second-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and indirect comparison of safety and efficacy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(11):1917–26.
26. Chang X, Zhang F, Liu T, et al. Comparative efficacy and safety of first-line treatments in patients with metastatic renal cell cancer: a network meta-analysis based on phase 3 RCTs. *Oncotarget* [Internet] 2016;7(13):15801–10. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/7511>
27. Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, et al. First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet] 2016;107:44–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.08.012>
28. Shea B, Grimshaw J, Wells G, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Erica Aranha Suzumura

Pesquisadora em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), Mestre em Ciências (ênfase em Epidemiologia), Doutoranda em Ciências

E-mail: esuzumura@yahoo.com.br

Telefone: (11) 99962-0025

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)