

**C**ATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 16/2017**

**Vandetanibe para o tratamento do  
câncer medular da tireoide**

**Belo Horizonte**

**Mai - 2017**

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

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. 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.

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:

Jéssica Barreto Ribeiro dos  
Santos

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vandetanibe (Caprelsa®)

**Indicação na bula:** Tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

**Pergunta:** Eficácia e segurança do vandetanibe em pacientes com câncer medular da tireoide.

**Evidências:** Vandetanibe foi melhor do que o placebo para os desfechos sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença e resposta bioquímica (redução dos níveis séricos de calcitonina e antígeno carcinoembrionário). Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida global. Outro ensaio clínico não apresentou diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida livre de progressão entre vandetanibe e placebo. Os eventos adversos mais frequentes (qualquer grau) ocorreram em maior proporção com vandetanibe, incluindo diarreia, rash, náuseas e hipertensão. O grupo que utilizou vandetanibe apresentou maior frequência de eventos adversos sérios do que o placebo.

**Conclusões:** Mais estudos que avaliem a eficácia e a segurança do vandetanibe, para o tratamento do câncer medular da tireoide, são necessários para uma conclusão definitiva. Há uma incerteza nos resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Além disso, os eventos adversos são manejáveis, mas não insignificantes.

## CONTEXTO

O câncer da tireoide é a neoplasia endócrina mais comum no mundo e pode ser dividido em câncer diferenciado da tireoide (CDT), câncer medular da tireoide (CMT) e câncer indiferenciado (anaplásico) da tireoide (CIT) <sup>(1)</sup>.

O CMT é uma neoplasia originária das células C ou para-foliculares, um tipo de célula encontrada na tireoide responsável pela produção e secreção de calcitonina <sup>(2,3)</sup>. É uma neoplasia rara, correspondendo a no máximo 5% das neoplasias malignas da glândula tireoide. O CMT pode se apresentar de diferentes formas, incluindo os casos esporádicos e os associados à mutação do proto-oncogene RET, do inglês *rearranged during transfection* (casos hereditários) <sup>(2,3,4)</sup>. Apresenta curso indolente, com taxas de sobrevida dependentes do estágio tumoral ao diagnóstico <sup>(3)</sup>.

### 1-População acometida:

Pacientes com câncer medular da tireoide.

### 2-Prevalência/Incidência:

O CMT é uma neoplasia rara e tem uma prevalência estimada de 1 a 2% de todos os cânceres de tireoide nos Estados Unidos, abaixo da faixa comumente citada, de 3 a 5% <sup>(2,3)</sup>. No Brasil, a estimativa global para o câncer da tireoide para o ano de 2016 é de 6960 novos casos, com maior incidência entre as mulheres, sendo estimados em torno de 209 a 348 novos casos de CMT <sup>(5)</sup>.

### 3-Curso da doença:

O CMT apresenta-se na forma esporádica ou hereditária. Mutações ativadoras no proto-oncogene RET são responsáveis pela forma hereditária da neoplasia e o diagnóstico molecular é fundamental no manejo do CMT <sup>(3,4)</sup>. Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene RET. A calcitonina é um biomarcador específico e altamente sensível para o diagnóstico do CMT. O antígeno carcinoembrionário (CEA) também é produzido pelas células C neoplásicas. Essas moléculas são utilizadas como marcadores

prognósticos durante o acompanhamento dos pacientes. O CMT é um tumor indolente, apresentando-se como nódulo único na maioria dos casos esporádicos, enquanto no CMT hereditário é geralmente multicêntrico. O diagnóstico tende a ser tardio (geralmente na quinta ou sexta década de vida) nas formas esporádicas do tumor. Metástases em linfonodos cervicais são detectadas em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto metástases distantes ocorrem em 20% dos casos (variação de 7 a 23%). A taxa de sobrevida em dez anos para pacientes com tumor restrito à glândula é aproximadamente 95%, enquanto em pacientes com metástases a distância é de 25% em cinco anos e 10% em dez anos <sup>(3,4)</sup>. O fígado é o mais frequente sítio de metástase do CMT. A incidência de metástases ósseas no câncer da tireoide é de aproximadamente 5%, com tempo médio de sobrevida pós-metástase de  $5,3 \pm 1,3$  anos, e os pacientes com hipercalcemia apresentam menor sobrevida <sup>(3)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Caprelsa®

**2-Princípio ativo:** Vandetanibe

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 116180246. Validade: 11/2017.

Indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático <sup>(6)</sup>.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

Indicado para o tratamento de câncer medular da tireoide sintomático ou progressivo em doença localmente avançada não ressecável ou metastática.

A utilização de vandetanibe em pacientes com doença indolente, assintomática ou de progressão lenta deve ser cuidadosamente considerada devido ao risco de vandetanibe relacionado com o tratamento <sup>(7)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

Indicado para o tratamento de câncer medular da tireoide sintomático e agressivo em pacientes com doença localmente avançada não ressecável ou metastática.

É indicado para adultos, crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 5 anos.

Para os pacientes em que não é conhecida ou é negativa a mutação do RET, deve ser levado em conta um possível benefício inferior antes da decisão de tratamento individual <sup>(8)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento do CMT depende principalmente da cirurgia e o prognóstico é bom quando a doença localizada pode ser totalmente retirada. O uso da cirurgia é mais limitado e controverso na doença disseminada. De um modo geral, a cirurgia adjuvante é contemplada na doença avançada para diminuir a carga tumoral, aliviar os sintomas e prevenir complicações. Geralmente, a cirurgia não é recomendada para metástases sistêmicas, uma vez que a doença hepática miliar ou a doença pulmonar disseminada são comuns. O consenso de uma equipe multidisciplinar de especialistas em câncer de tireoide é aconselhado quando se considera a cirurgia no cenário de doença avançada <sup>(9)</sup>.

A maioria dos novos medicamentos estão atualmente sendo desenvolvidos e o seu alvo são os receptores de tirosina quinase. Vandetanibe e cabozantinibe (inibidores multiquinase) foram aprovados pela maioria dos órgãos reguladores internacionais para tratar o CMT agressivo e avançado <sup>(9)</sup>.

A radioterapia externa tem um papel limitado no tratamento destes pacientes. Pode ser administrada localmente no pescoço em pacientes inoperáveis, bem como naqueles que mantêm altos níveis de calcitonina no pós-operatório. Do mesmo modo, o CMT não é iodo ávido, dessa forma o tratamento com iodo radioativo não é indicado. O CMT é relativamente resistente à quimioterapia tradicional e, portanto, não deve ser contemplado como tratamento de primeira linha para a doença avançada <sup>(9)</sup>.

### 2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

### 3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o Vandetanibe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não está definida <sup>(10)</sup>. De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose diária é de 300 mg, sendo administrado um comprimido de 300 mg ou três comprimidos de 100 mg uma vez ao dia <sup>(6)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 02 de maio de 2017, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

**Tabela 1. Preço estimado do tratamento com Vandetanibe (Caprelsa®).**

ICMS	Dose diária	Apresentação	Valor mensal do tratamento
0%	300 mg	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R\$ 14.364,48*
0%	300 mg	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R\$ 12.717,50
18%	300 mg	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R\$ 17.517,63*
18%	300 mg	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R\$ 15.509,15

COM: comprimido; REV: revestido; CT: contem; BL: blister; AL: alumínio; PLAS: plástico.

\* Valor referente a três caixas de 100 mg, equivalente a 300 mg.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente



Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 22/05/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Vandetanibe é eficaz e seguro para o tratamento do câncer medular da tireoide?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 22/05/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Vandetanibe é eficaz e seguro para o tratamento do câncer medular da tireoide?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foi encontrado um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou vandetanibe para o tratamento de câncer medular da tireoide localmente avançado ou metastático.

Wells Jr et al (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego, multicêntrico, fase 3 para avaliar vandetanibe 300 mg por dia em pacientes com CMT localmente avançado ou metastático. 331 pacientes com CMT avançado (5% de todos os pacientes) ou metastático (95%) foram randomizados para receber vandetanibe (n = 231) ou placebo (n = 100). Dez por cento dos pacientes tinham origem do CMT hereditária, enquanto 90% tinham origem esporádica ou desconhecida. Os dados foram avaliados em julho

de 2009 (mediana de seguimento de 24 meses) em que 37% dos pacientes evoluíram e 15% morreram. Vandetanibe apresentou melhor sobrevida livre de progressão do que o placebo (hazard ratio [HR], 0,46; IC a 95%, 0,31 a 0,69;  $P < 0,001$ ). As vantagens estatisticamente significativas para o vandetanibe foram também observadas para a taxa de resposta objetiva ( $P < 0,001$ ), taxa de controle da doença ( $P < 0,001$ ) e resposta bioquímica (redução dos níveis séricos de calcitonina e antígeno carcinoembrionário) ( $P < 0,001$ ). Não houve diferenças entre os grupos para o desfecho sobrevida global (HR, 0,89; IC95%, 0,48 a 1,65). Os eventos adversos mais frequentes (qualquer grau) ocorreram em maior proporção com vandetanibe quando comparado com placebo, incluindo diarreia (56% versus 26%), rash (45% versus 11%), náuseas (33% versus 16%), hipertensão (32% versus 5%), e dor de cabeça (26% versus 9%). Mais pacientes necessitaram de redução da dose de vandetanibe em comparação com placebo devido a eventos adversos ou prolongamento QTc (35% versus 3%). Dezenove pacientes (8%) desenvolveram prolongamento QTc, mas não houve relatos de torsades de pointes. Vandetanibe demonstrou eficácia terapêutica em um estudo de fase III de pacientes com câncer medular da tireoide avançado <sup>(11)</sup>.

Foi realizada uma busca para verificar ensaios clínicos mais recentes registrados no *clinical trials*.

Foi incluído um ensaio clínico de fase 3, randomizado, placebo controlado, duplo cego, multicêntrico (registrado em junho de 2013) que avaliou pacientes com câncer medular da tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático que são refratários ou inadequados para o tratamento com iodo radioativo. O desfecho primário avaliado foi sobrevida livre de progressão. Os desfechos secundários foram duração da resposta, taxa de resposta objetiva, mudança no tamanho do tumor, sobrevida global, melhora no tempo de piora da dor, segurança e tolerabilidade. O estudo foi conduzido em 66 centros em 12 países. Um total de 299 pacientes foram selecionados, dos quais 238 foram randomizados e 235 foram tratados, sendo 117 com vandetanibe e 118 com placebo. Não houve diferenças entre vandetanibe e placebo para o desfecho de sobrevida livre de progressão (HR 0,75; IC 95% 0,55 a 1,03;  $P = 0,08$ ).

Vandetanibe apresentou maior frequência de eventos adversos sérios (24,8%) do que o placebo (12,7%). Os eventos adversos mais frequentes ocorreram em maior proporção com vandetanibe quando comparado com placebo, incluindo diarreia (66,7% versus 19,5%), hipertensão (40,2% versus 5,9%), rash (34,2% versus 5,9%) e náuseas (15,4% versus 12,7%). Resultados dos outros desfechos não foram reportados. A última atualização do estudo foi realizada em janeiro de 2017 <sup>(12)</sup>.

### **ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS**

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente não apresenta um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento do CMT.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC<sup>(13)</sup>.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica<sup>(14)</sup>.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado.

Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes <sup>(15)</sup>.

Os procedimentos para o tratamento do CMT encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações <sup>(16)</sup>:

**Tabela 2. Procedimentos para o tratamento do CMT registrados na tabela do SIGTAP.**

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
03.04.02.036-2	Quimioterapia do carcinoma de tireoide avançado
04.02.01.003-5	Tireoidectomia parcial
04.02.01.004-3	Tireoidectomia total
04.02.01.005-1	Tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar
04.16.03.027-0	Tireoidectomia total em oncologia

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### ☐ CADTH

O Comitê de especialistas do CADTH recomendou o reembolso do vandetanibe, condicionado a uma melhora no custo-efetividade a um nível aceitável. O financiamento deve ser para pacientes que têm câncer medular da tireoide sintomático e/ou progressivo com doença localmente avançada não ressecável ou metastático e com status de performance bom. O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. De acordo com o Comitê,

existe um benefício clínico modesto, baseado em uma melhora clínica significativa da sobrevida livre de progressão comparado com placebo e a necessidade de opções de tratamento mais efetivas. O Comitê notou incerteza na sobrevida global e nos benefícios de qualidade de vida, e manejável, mas não insignificante toxicidade. Entretanto, o Comitê concluiu que vandetanibe não pode ser considerado custo-efetivo no preço submetido <sup>(17)</sup>.

#### □ NICE

O NICE está avaliando cabozantinibe e vandetanibe para o tratamento de câncer medular da tireoide localmente avançado não-resssecável ou metastático. A previsão de publicação é para janeiro de 2018 <sup>(18)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vandetanibe foi aprovado pela ANVISA, FDA e EMA para o tratamento de pacientes com CMT localmente avançado irresssecável ou metastático. De acordo com um ensaio clínico randomizado de fase 3, vandetanibe foi melhor do que o placebo para os desfechos sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença e resposta bioquímica (redução dos níveis séricos de calcitonina e antígeno carcinoembrionário). Entretanto, não houve diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida global. Já outro ensaio clínico randomizado de fase 3 não apresentou diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida livre de progressão entre vandetanibe e placebo. Os eventos adversos mais frequentes (qualquer grau) ocorreram em maior proporção com vandetanibe, incluindo diarreia, rash, náuseas e hipertensão. O grupo que utilizou vandetanibe apresentou maior frequência de eventos adversos sérios do que o placebo. Mais estudos que avaliem a eficácia e a segurança do vandetanibe são necessários para uma conclusão definitiva. Há uma incerteza nos resultados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Além disso, os eventos adversos são manejáveis, mas não insignificantes.

## REFERÊNCIAS

1. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, Watanabe M (2015) Classification and General Considerations of Thyroid Cancer. *Ann Clin Pathol* 3(1): 1045. 2015. Disponível em: < <https://www.jscimedcentral.com/Pathology/pathology-3-1045.pdf>>. Acesso em: 28 jun 2016.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335. Review. PubMed PMID: 25810047; PubMed Central PMCID: PMC4490627.
3. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Oct;58(7):667-700. DOI: 10.1590/0004-2730000003427. English, Portuguese. PubMed PMID: 25372577.
4. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW; European Thyroid Association Task Force. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012 Apr;1(1):5-14. doi: 10.1159/000336977. Epub 2012 Mar 28. Erratum in: *Eur Thyroid J*. 2012;1(2):54. PubMed PMID: 24782992; PubMed Central PMCID: PMC3821456.
5. Instituto Nacional do Câncer. INCA. Estatísticas 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 19 mai 2017.

6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. AstraZeneca do Brasil Ltda. Caprelsa. Bula do Profissional. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Acesso em: 19 mai 2017.
7. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Caprelsa (Vandetanib). Approval. Label approved on 28/07/201. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022405s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s0001bl.pdf)>. Acesso em: 19 mai 2017.
8. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Caprelsa : EPAR - Product Information. Last update 09/02/17. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf)>. Acesso em: 19 mai 2017.
9. Grande E, Santamaría Sandi J, Capdevila J, Navarro González E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Gómez Sáez JM, Jiménez-Fonseca P, Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC. Consensus on management of advanced medullary thyroid carcinoma on behalf of the Working Group of Thyroid Cancer of the Spanish Society of Endocrinology (SEEN) and the Spanish Task Force Group for Orphan and Infrequent Tumors (GETHI). Clin Transl Oncol. 2016 Aug;18(8):769-75. doi: 10.1007/s12094-015-1465-x.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. Vandetanib. Disponível em: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE12](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE12)>. Acesso em: 19 mai 2017.
11. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ,

Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.

12. Genzyme Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer (VERIFY). Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876784>. Acesso em 22 mai 2017.
  
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Carcinoma-CelRenais\\_2014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf). Acesso em: 22 mai 2017.
  
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
  
15. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: [www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064](http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064). Acesso em: 22 mai 2017.
  
16. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acesso em: 22 mai 2017.



17. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Vandetanib (Caprelsa) Medullary Thyroid Cancer. March 30, 2017. Disponível em: < [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_vandetanib\\_caprelsa\\_mt\\_tc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_vandetanib_caprelsa_mt_tc_fn_rec.pdf)>. Acesso em: 22 mai 2017.
  
18. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib and vandetanib for treating unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Expected publication date: January 2018. Disponível em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10082>> Acesso em: 22 mai 2017.