

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE PREPARADO PARA A ANS

**Radioembolização com microesferas de resina Y-90 para
câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à
quimioterapia**

Dossiê clínico

CONFLITOS DE INTERESSE

Autores:

André Ferreira de Azeredo da Silva

Bruna Stella Zanotto

Revisores:

Suki Shergill

Nathalie Amoury

Victoria Brennan

Denis Szejnfeld

Luiz Sérgio Pereira Grillo Junior

**SOBRICE - Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia
Endovascular**

Avenida Paulista, 37 - Paraíso
São Paulo / SP - CEP 01311-902

Tel: (11) 3372-4547

Radioembolização com microesferas de resina Y-90 para câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia

Autores: HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, sendo sua elaboração supervisionada pelo Dr. André Ferreira De Azeredo Da Silva.

Revisado por: Atuaram como revisores do documento e participaram de discussões técnicas na condição de representantes da Sirtex Medical: Victoria Brennan (Diretora Global de Pesquisa de Resultados e Economia da Saúde), Phuong Lien Carion (Gerente de Pesquisa de Resultados e Economia da Saúde), Nathalie Amoury (Diretora Sênior de Economia da Saúde e Acesso ao Mercado) e Suki Shergill (Vice-presidente executiva de economia global da saúde, preços, reembolso e acesso ao mercado) e representantes da Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista (SOBRICE): Dr. Luiz Sergio Grillo (especialista técnico e ex-presidente da SOBRICE) e Dr. Dennis Szejnfeld (especialista técnico e atual presidente da SOBRICE).

Declaração: O parecer técnico científico foi elaborado pela empresa HTAnalyze Consultoria e Treinamento LTDA, tendo sido liderado pelo consultor Dr. André Ferreira De Azeredo Da Silva. A empresa recebeu honorários para a realização do referido projeto, possuindo independência técnica para o desenvolvimento do mesmo, a partir de questão de pesquisa e proposta de incorporação definida pela contratante. Todas as sugestões feitas pela área de farmacoeconomia da Sirtex Medical foram discutidas previamente, cabendo a HTAnalyze seu aceite ou não. Em relação às proposições da demandante, foram realizadas em específico, de relevante: informações sobre impacto econômico e necessidades não atendidas do câncer colorretal metastático no Brasil e seção sobre redução do tamanho das metástases hepáticas e possibilidade de ressecção cirúrgica (Anexo 2). A contratante não interferiu no processo de busca, seleção, extração de dados, síntese e avaliação da qualidade da evidência. Todas as análises foram realizadas com base em informações publicamente disponíveis. A veracidade das informações apresentadas pode ser verificada através do e-mail andre@htanalyze.com

Sumário

| | |
|--|------------|
| <i>Lista de Figuras</i> | <i>5</i> |
| <i>Lista de Tabelas.....</i> | <i>6</i> |
| <i>Lista de Anexos</i> | <i>8</i> |
| <i>Lista de abreviações.....</i> | <i>9</i> |
| <i>Sumário Executivo.....</i> | <i>12</i> |
| <i>Introdução.....</i> | <i>19</i> |
| Características da doença | 19 |
| Epidemiologia..... | 20 |
| Diagnóstico e estadiamento..... | 21 |
| Opções de tratamento do CCRm | 25 |
| Necessidades de não atendidas na assistência à saúde..... | 30 |
| <i>Tecnologia.....</i> | <i>31</i> |
| Radioterapia interna seletiva | 31 |
| <i>Diretrizes de tratamento.....</i> | <i>40</i> |
| <i>Evidências clínicas de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das microesferas de resina Y-90.</i> | <i>52</i> |
| Revisão sistemática da literatura e atualização da metanálise em rede..... | 52 |
| Revisão sistemática da literatura de estudos observacionais e avaliações econômicas. | 90 |
| <i>Uso proposto de SIRT com microesferas de resina Y-90.</i> | <i>115</i> |
| <i>Discussão</i> | <i>118</i> |
| <i>Conclusão.....</i> | <i>121</i> |
| <i>Considerações finais.....</i> | <i>121</i> |
| <i>Referências</i> | <i>123</i> |

| | |
|--|------------|
| Anexo 1 - Instruções de uso..... | 133 |
| Anexo 2 - Redução do tamanho das metástases hepáticas e possibilidade de ressecção cirúrgica: informações adicionais..... | 136 |
| Anexo 3 - Análise de sensibilidade da metanálise em rede Bayesiana | 138 |
| Anexo 4 – Estudos excluídos da RSL após a leitura dos textos completos | 140 |
| Anexo 5 – Avaliação da qualidade da evidência de estudos observacionais – GRADE..... | 142 |

Lista de Figuras

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Perfil de heterogeneidade molecular no câncer colorretal metastático. Fonte: Henry et al., 2019 ¹ | 24 |
| Figura 2. Microesferas de resina Y-90. | 32 |
| Figura 3. Administração de SIRT usando microesferas de resina Y-90 por meio de acesso radial (A') e femoral (A) para atingir as lesões hepáticas alvo (B). | 35 |
| Figura 4. Imagem de computadorizada por emissão de fóton único e tomografia computadorizada (TC/SPECT) pós-tratamento e avaliação da resposta..... | 36 |
| Figura 5. SIRT tradicional com acesso a microesferas de resina Y-90 (sem o programa OMT). | 38 |
| Figura 6. SIRT com acesso a microesferas de resina Y-90 no programa OMT..... | 38 |
| Figura 7. Estratégia de sequenciamento de tratamento de terceira linha e posterior para pacientes com câncer colorretal metastático proposta em Bekaii Saab et al. (2019)) ⁸⁰ | 50 |
| Figura 8. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção de estudos. | 58 |
| Figura 9. Gráfico de rede da SG. Os nós refletem os pacientes de cada tratamento, e as bordas representam a comparação entre os tratamentos. | 71 |
| Figura 10. Gráfico em rede da sobrevida livre de progressão. Os nós refletem os pacientes de cada tratamento, e as bordas representam a comparação entre os tratamentos. | 73 |
| Figura 11. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos observacionais | 96 |
| Figura 12. Fluxograma atual de tratamento do câncer colorretal metastático hepático dominante no sistema de assistência médica privado brasileiro. | 116 |
| Figura 13. Posicionamento proposto para SIRT com microesferas de Y-90 na rede de assistência privada brasileira. | 117 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1.Exames para o diagnóstico de câncer colorretal. | 21 |
| Tabela 2.Diretrizes, recomendações e revisões sobre o uso de SIRT em CCRm por data de publicação. | 42 |
| Tabela 3.Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com a estrutura PICOS para avaliar as evidências clínicas do tratamento do câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia. | 53 |
| Tabela 4.Estratégia de busca dos bancos de dados eletrônicos, conforme a pergunta PICOS. | 54 |
| Tabela 5.Características dos estudos incluídos..... | 59 |
| Tabela 6.Resumo dos dados demográficos dos participantes..... | 62 |
| Tabela 7.Resumo das terapias sistêmicas anteriores..... | 64 |
| Tabela 8.Tabela comparativa de hazard ratio do modelo de efeito fixo comparando os quatro grupos de tratamento quanto à SG. | 71 |
| Tabela 9.Valores SUCRA das intervenções no modelo de efeito fixo quanto à SG. | 72 |
| Tabela 10.Tabela comparativa de hazard ratio dos modelos de efeito fixos e aleatório comparando os quatro grupos de tratamento quanto à sobrevida livre de progressão..... | 73 |
| Tabela 11.Valores SUCRA das intervenções em modelos de efeitos fixo e aleatório de sobrevida livre de progressão. | 74 |
| Tabela 12.Eventos adversos de grau 3 ou superior (%) relatados pelos estudos individuais. 77 | |
| Tabela 13.Risco de viés de estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para SG. | 85 |
| Tabela 14. Risco de viés de estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para sobrevida livre de progressão. | 86 |
| Tabela 15. Risco de viés de estudos não randomizados usando a ferramenta ROBINS-I..... | 86 |
| Tabela 16.Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre SIRT e CPE para câncer colorretal metastático. | 87 |
| Tabela 17.Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e regorafenibe para câncer colorretal metastático. | 88 |
| Tabela 18.Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e CPE para câncer colorretal metastático..... | 88 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 19.Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre regorafenibe e CPE para câncer colorretal metastático..... | 88 |
| Tabela 20. Critérios PICOT para a questão de pesquisa em estudo | 91 |
| Tabela 21.Estratégia de busca nos bancos de dados eletrônicos, com base na pergunta PICOT | 93 |
| Tabela 22.Resumo de estudos observacionais não comparativos de câncer colorretal metastático de resgate ou refratário ou intolerante à quimioterapia..... | 98 |
| Tabela 24.Toxicidades de grau 3 ou superior | 107 |
| Tabela 25.Eventos adversos na coorte de CCRm..... | 110 |
| Tabela 15. Risco de viés de estudos observacionais usando a ferramenta NOS. | 112 |

Lista de Anexos

Tabelas do anexo

| | |
|--|-----|
| Anexo Tabela 1. Redução das metástases hepáticas relatada na base de evidências não comparativas..... | 136 |
| Anexo Tabela 2. Tabela comparativa do modelo de efeito randômico comparando os quatro grupos de tratamento quanto à SG..... | 138 |
| Anexo Tabela 3. Tabela comparativa do modelo de efeito randômico comparando os três grupos de tratamento com informações suficientes para as comparações de sobrevida livre de progressão..... | 138 |
| Anexo Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) adaptada para estudos de braço único usando SIRT..... | 142 |

Lista de abreviações

| | |
|---------|--|
| 5-FU | 5-fluorouracila |
| ATR | Abordagem transradial |
| ATF | Abordagem transfemoral |
| ANS | Agência nacional de saúde suplementar |
| ANVISA | Agência nacional de vigilância sanitária |
| APRI | Índice da razão entre AST e plaquetas |
| ASC | Área da superfície corporal |
| ASCM | Área da superfície corporal modificada |
| ASRi | Taxas de incidência padronizadas por idade |
| AWMF | Associação das sociedades médico-científicas da Alemanha |
| CEA | Antígeno carcinoembrionário |
| CNEM | Comissão Nacional de Energia Nuclear |
| CTC | Colonografia por tomografia computadorizada |
| CCR | Câncer colorretal |
| CCRM | Câncer colorretal metastático |
| MHCCR | Metástases hepáticas do câncer colorretal |
| CDI | Critério de desvio da informação |
| DEH | Doença extra-hepática |
| EA | Eventos adversos |
| ECOG PS | Classificação de desempenho do grupo de oncologia cooperativo do leste |
| ECR | Ensaio clínico randomizado |
| EEA | Escala de eventos adversos |
| EGFR | Receptor do fator de crescimento epidérmico |
| EMD | Equipe multidisciplinar |
| EMR | Evidência do mundo real |
| EUA | Estados Unidos da América |
| EORTC | Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer |
| EQ-5D | Dimensões do EuroQol-5 |
| ESMO | Sociedade Europeia de Oncologia Médica |
| FA | Fosfatase alcalina |
| FGFR | Receptor do fator de crescimento de fibroblastos |
| FOLFIRI | Combinação de 5-FU, irinotecano e leucovorina |

| | |
|-----------|---|
| FOLFOX | Combinação de 5-FU, leucovorina e oxaliplatina |
| FOLFOXIRI | Combinação de 5-FU, leucovorina, oxaliplatina e irinotecano |
| GGPO | Programa alemão de diretrizes em oncologia |
| GPT | Glutamato piruvato transaminase |
| GRADE | Grading of recommendations assessment, development and evaluation (Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises) |
| IC | Intervalo de confiança |
| HAIC | Quimioterapia por infusão na artéria hepática |
| HR | Hazard ratio (“razão de azares”) |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| LITT | Termoterapia intersticial a laser |
| MAA-Tc99m | Macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m |
| MOC | Manual de Oncologia Clínica |
| MAR | Metanálise em rede |
| CPE | Cuidados paliativos exclusivos |
| NCCN | Rede nacional abrangente de câncer dos Estados Unidos da América |
| NHS | Serviço nacional de saúde da Inglaterra |
| NICE | Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados da Inglaterra |
| OMT | Order-Map-Treat (Encomendar-Mapear-Tratar) |
| PET | Tomografia por emissão de pósitrons |
| PRISMA | Principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises |
| PS | Escala de desempenho |
| QALY | Anos de vida ajustados pela qualidade |
| QVRS | Qualidade de vida relacionada à saúde |
| RCEI | Razão de custo-efetividade incremental |
| RCUI | Razão de custo-utilidade incremental |
| REG | Regorafenibe |
| REILD | Doença hepática induzida por radioembolização |
| RM | Imagem por ressonância magnética |
| RoB | Risco de viés (em estudos randomizados) |
| ROBINS-I | Risco de viés em estudos de intervenções não randomizados |
| RR | Risco Relativo |
| RSL | Revisão sistemática da literatura |
| SBOC | Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica |

| | |
|---------|---|
| SBRT | Radioterapia estereotáxica corporal |
| SG | Sobrevida global |
| SIRT | Radioembolização |
| SLP | Sobrevida livre de progressão |
| SLPh | Sobrevida livre de progressão hepática |
| SPECT | Tomografia computadorizada por emissão de fóton único |
| TACE | Quimioembolização transarterial |
| TARE | Radioembolização transarterial |
| TAS-102 | Trifluridina-tipiracila |
| TC | Tomografia computadorizada |
| TFH | Testes de função hepática |
| TRO | Taxa de resposta objetiva |
| TTLP | Tempo para progressão no fígado |
| VEGF | Fator de crescimento vascular endotelial |
| XELOX | Combinação de capecitabina e oxaliplatina |
| Y-90 | Ítrio-90 |

Sumário Executivo

Tecnologia: Radioembolização hepática no câncer colorretal metastático (CCRm) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) (nome comercial, SIR-Spheres®).

A radioembolização hepática, conhecida como sinônimo de radioterapia interna seletiva (SIRT) ou radioembolização transarterial (TARE), é um tratamento direcionado, em que a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático (em tumores primários ou metastáticos) por meio da administração arterial hepática seletiva.

O uso de microesferas de resina Y-90 foi aprovado em todo o mundo desde 2002 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em setembro de 2014 como dispositivo médico para tumores hepáticos primários ou secundários irresssecáveis. As microesferas de resina Y-90 também estão incorporadas à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado. Até o momento, mais de 330 pacientes foram tratados no Brasil. Atualmente, há vinte centros que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90 do Sul ao Nordeste do Brasil, com mais centros planejados para abrir em 2023/2024. As microesferas de resina Y-90 são microesferas de resina estéreis, de uso único, contendo Y-90, usadas para SIRT.

Indicação: Esta submissão se destina à população prevista na autorização de comercialização: Pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de câncer colorretal refratários ou intolerantes à quimioterapia.

Comparadores: Desde a submissão anterior, novos comparadores ativos foram incorporados ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. Os tratamentos comparadores baseados nas aprovações atuais da ANS são, portanto, os cuidados paliativos exclusivos (CPE), trifluridina/tipiracila (TAS-102) e regorafenibe (REG).

Introdução e necessidades não atendidas: No Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e mulheres somados. No momento do diagnóstico do CCR, aproximadamente 20-25% dos pacientes têm doença em estágio IV, com metástases confinadas ao fígado relatadas em 50-60% dos casos^{1,2}. O desenvolvimento de metástases à distância para o CCR está associado a um prognóstico desfavorável, resultando em uma estimativa de sobrevida de 5 anos de apenas 14%³. As metástases hepáticas são responsáveis

por dois terços da mortalidade por CCR e, portanto, as metástases hepáticas continuam sendo um fator limitante da vida da maioria dos pacientes com CCRm⁴.

Além das implicações clínicas, foram relatados altos níveis de ansiedade e depressão em pacientes com CCRm com metástases hepáticas. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pode ser ainda mais influenciada pela toxicidade relacionada ao tratamento e pela falta de eficácia do tratamento. Além da sobrecarga direta sobre os pacientes, o CCRm com predominância hepática representa uma carga considerável para os cuidadores e os serviços de saúde. A responsabilidade do cuidador é mais proeminente nos pacientes que recebem cuidados paliativos e pode ser de natureza física, mental e econômica. O ônus econômico para a sociedade em geral é impulsionado principalmente pelos custos diretos dos serviços de assistência médica, mesmo em pacientes que não estão recebendo tratamento, nos quais a internação é o principal fator de custo da assistência médica. Entretanto, as perdas de produtividade associadas à aposentadoria precoce e à morte prematura também são substanciais.

O tratamento do CCRm baseia-se em vários fatores, incluindo a localização e a extensão do tumor, a saúde geral do paciente e o perfil genético do tumor. O tratamento de primeira linha do CCRm geralmente inclui uma combinação de quimioterapia e terapia direcionada. As opções de tratamento de segunda linha para o CCRm incluem quimioterapia com ou sem terapia direcionada, dependendo da resposta do paciente ao tratamento de primeira linha. As opções atuais de tratamento para pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia incluídas Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS são TAS-102, REG e CPE.

Na prática clínica, metade de todos os pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha terá recaída e progredirá para terapias de segunda linha e, desses pacientes, espera-se que 25% progridam para terapias de terceira linha⁵. As recentes revisões do REG e do TAS-102 pela ANS destacaram perfis de segurança insatisfatórios desses tratamentos, com pacientes apresentando eventos adversos sistêmicos significativos e eventual resistência à terapia, enquanto uma parcela considerável dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) precisou reduzir a dose ou interromper o tratamento devido a eventos adversos (EA), e não houve melhora na percepção da qualidade de vida dos pacientes.

Devido ao prognóstico desfavorável e às limitações das opções de tratamento disponíveis para pacientes com CCRm (perfis de eventos adversos insatisfatórios), há claramente uma necessidade de tratamento não atendida. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece aos pacientes um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz. Ela proporciona radioterapia direcionada ao fígado por meio do programa Order-Map-Treat (OMT, encomendar-mapear-tratar), que permite a realização de exames e procedimentos em um único dia e faz uso da infraestrutura existente nos serviços de assistência médica do país. Como a SIRT com microesferas de resina Y-90 não exige que o paciente pernoite no hospital, ela também tem um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e nos recursos de saúde, além de reduzir os custos. Um estudo do programa OMT em pacientes com carcinoma hepatocelular no Reino Unido demonstrou que sua adoção permite não apenas flexibilidade na dosagem do tratamento, mas também está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais substanciais⁶.

Evidências clínicas: Esta submissão inclui uma visão geral detalhada das evidências disponíveis sobre o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia. Para garantir que todos os estudos relevantes fossem identificados, foram realizadas duas revisões sistemáticas da literatura (RSL). A primeira foi uma atualização de uma RSL e metanálise em rede (MAR) realizada por Walter *et al.* (2020)⁷. Essa RSL inclui ECRs e estudos observacionais comparativos para microesferas de resina Y-90, CPE, TAS-102 ou REG. Além disso, foi realizada uma RSL para identificar estudos observacionais de braço único, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas. Essa RSL foi incluída em resposta à crítica anterior da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm.

A RSL com uma atualização de uma MAR Bayesiana apresenta evidências diretas e indiretas para as comparações de segurança e eficácia da SIRT a partir de microesferas de resina Y-90, CPE, REG e TAS-102. Em resumo, a MAR mostrou que o TAS-102, o REG e a SIRT com microesferas de resina Y-90 são superiores aos cuidados paliativos exclusivos em termos de SG e têm estimativas de SG comparáveis entre si. A SIRT com microesferas de resina Y-90 teve a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar para o desfecho de SG (SUCRA 89,2%). Não havia informações suficientes para incluir a SIRT com microesferas de resina Y-

90 na metanálise de sobrevida livre de progressão (SLP). Os perfis de segurança dos comparadores foram explorados, e o TAS-102 e o REG apresentaram resultados muito diferentes: níveis mais altos de EAs não hematológicos, como reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação foram relatados com o REG, enquanto eventos hematológicos como neutropenia, leucopenia e anemia foram mais comuns com o TAS-102. Em geral, a neutropenia é uma toxicidade relacionada ao tratamento que pode ser controlada, enquanto a reação cutânea mão-pé pode ser incapacitante na vida dos pacientes. Moriwaki *et al.* (Japão, com 550 pacientes)⁸ e Vitale *et al.* (Itália e Espanha, com 140 pacientes)⁹ compararam o REG e o TAS-102. No estudo observacional japonês, a incidência de toxicidades não hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (47% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% *versus* 0%; $p < 0,001$). A incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo TAS-102 do que no grupo regorafenibe (39% *versus* 13%; $p < 0,001$), especialmente a incidência de neutropenia (33% *versus* 3%; $p < 0,001$)⁸. No estudo europeu, os EAs de grau 3 ou mais relacionados ao medicamento ocorreram em 57% dos pacientes que receberam tratamento com REG, em comparação com 37% dos pacientes que receberam tratamento com TAS-102⁹. Ambos os estudos que compararam REG e TAS-102 discutem que esses EAs podem causar sofrimento significativo e exigir ajuste de dose e potencialmente levar à descontinuação do tratamento (descontinuações relacionadas à toxicidade ao tratamento para REG e TAS-102 foram de 24% e 7%; $p < 0,001$, respectivamente)⁸. Os estudos também indicam incerteza no tamanho do efeito relacionado à frequência dos EAs e ao impacto do TAS-102 ou do REG na QVRS dos pacientes. A RSL indicou que a SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou menos EAs de grau 3 ou 4 em comparação com o REG (54% no ECR CORRECT)¹⁰ ou o TAS-102 (69% no ECR RECOURSE)¹¹. De modo geral, a incidência de EAs após a SIRT permaneceu baixa e facilmente controlável: fadiga, náusea, dor abdominal leve e eventos gastrointestinais foram os EAs de grau 1-2 mais comuns relatados¹². Houve incidência muito baixa de EAs de grau 3 relatados no estudo de Hendlisz *et al.* (seis pacientes no grupo fluoruracila [5-FU], enquanto apenas um paciente no grupo SIRT)¹². Seindensticker *et al.*¹³ relataram um perfil semelhante, com apenas 3 casos de EAs de grau 3 e nenhum EA de grau 4.

Foi realizada uma segunda RSL para investigar estudos de mundo real (EMR) da SIRT com microesferas de resina Y-90. Os dois principais registros dos Estados Unidos (EUA) e da Europa (CIRT e RESIN) proporcionaram evidências adicionais de segurança do uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm, relatando a incidência de EA de grau 3 ou mais relacionados ao medicamento em menos de um quarto dos pacientes em ambos os registros (CIRT e RESIN)^{14,15}. Comparativamente, a incidência de toxicidades de grau 3 ou mais com TAS-102 e REG em seus estudos foi de 69%¹¹ e 54%¹⁰, respectivamente^{14,15}.

Evidências econômicas: Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando a SIRT com cuidados paliativos, REG e TAS-102 na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro em um horizonte de tempo “por toda a vida” (10 anos). Projetou-se que o uso da SIRT levaria a um aumento substancial na expectativa de vida em relação aos CPE (1,37 anos com a SIRT *versus* 0,68 anos com os CPE). Da mesma forma, o uso da SIRT foi associado a uma projeção de expectativa de vida ajustada à qualidade de 0,87 anos de vida ajustados à qualidade (QALYs) em comparação com 0,44 QALYs para os CPE (caso-base, taxa de desconto global de 5% ao ano). Os custos totais descontados foram de R\$ 158.146,15 para a SIRT e de R\$ 35.010,28 para os CPE, que, combinados com o ganho na expectativa de vida ajustada à qualidade, resultaram em uma razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 284.792,45 por QALY ganho com a SIRT com microesferas de resina Y-90 *versus* os CPE. Para fins de comparação, a RCUI *versus* o CPE observado no dossiê de submissão do REG ANS foi de R\$ 530.378/QALY e no dossiê de submissão do TAS-102 ANS foi de R\$ 829.112,11/QALY.

O TAS-102 e o REG já foram incluídos no rol de procedimentos da ANS, portanto, foram calculados as RCUIs entre a SIRT e cada um desses agentes, obtendo-se os seguintes resultados: R\$ 98.922,59/QALY para SIRT *versus* REG e R\$ 177.067,55/QALY para SIRT *versus* TAS-102. Esses números estão próximos da faixa de valores que podem ser considerados custo-efetivos em relação aos valores-limite que foram propostos para a incorporação de tecnologias no Brasil (3 vezes o PIB per capita brasileiro de R\$ 46.154,60 em 2022).

Também foi realizada uma análise de custo-utilidade competitiva. Essa análise considerou inicialmente os CPE, o REG, o TAS-102 e a SIRT, e demonstrou que o REG foi fortemente dominado pelo TAS-102 (ou seja, relativamente resulta em maior custo e menor ganho de saúde). Em seguida, o TAS-102 estava sob dominância estendida pela SIRT e pelos CPE. Assim,

considerando que os comparadores dominados devem ser excluídos do cenário de decisão na interpretação das análises de custo-efetividade competitivas, os comparadores que devem ser considerados para incorporação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro para pacientes com CCRm com doença hepática irresssecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, são os CPE e a SIRT com microesferas de resina Y-90.

Análise do impacto orçamentário: O impacto orçamentário da incorporação da SIRT com microesferas de resina Y-90 em um suposto aumento linear da participação de mercado de 2,5% para 15% em 5 anos indicou aumento nos custos de R\$ 165.705,33 para R\$ 4,4 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 7,2 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,44 milhão.

Em uma análise de sensibilidade para uma curva de incorporação acelerada (de 10% a 30% em 5 anos), o impacto orçamentário da incorporação da SIRT resultaria em um aumento de custo de R\$ 930.602,67 a R\$ 6,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 19,9 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário médio anual de R\$ 3,9 milhões. Essas estimativas de impacto orçamentário são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que apoiaram a incorporação do REG (R\$6,9 a R\$14,4 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com impacto orçamentário cumulativo de R\$54,1 milhões em 5 anos e impacto orçamentário anual médio de R\$10,8 milhões - recálculo da ANS) e TAS-102 (R\$13,97 a R\$71,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com impacto orçamentário cumulativo de R\$54,1 milhões em 5 anos e impacto orçamentário anual médio de R\$10,8 milhões - recálculo da ANS).

Conclusão: As diretrizes emitidas por várias instituições nacionais e internacionais renomadas, incluindo MOC¹⁶, ESMO¹⁷ e NCCN^{18,19}, defendem que o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 seja considerado como uma possível opção de tratamento em pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Essa opinião é confirmada por declarações de consenso de especialistas sediados nos EUA e na Espanha. As evidências da MAR, das EMRs e dos estudos clínicos mostram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 proporciona benefício de sobrevida em relação ao CPE e sobrevida comparável ao REG e ao TAS-102, além de apresentar perfil de segurança mais favorável. A utilização do programa

OMT também oferece maior conveniência aos pacientes, a qual representa importante avanço no tratamento de pacientes com CCRm.

Considerações finais: Conforme demonstrado por esta submissão, há um prognóstico desfavorável e uma necessidade de tratamento não atendida para pacientes com CCRm irressecável, refratário ou intolerante à quimioterapia. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz direcionado ao fígado em pacientes com doença hepática irressecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, que é pelo menos equivalente ao REG e ao TAS-102, com as vantagens de administração única, menos EAs e maior QVRS.

Do ponto de vista econômico, conforme apresentado no dossiê econômico, a inclusão de SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os agentes orais REG e TAS-102, e o impacto orçamentário da SIRT com microesferas de resina Y-90 é significativamente menor do que o do REG e do TAS-102, o que a torna uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde.

A inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS para o tratamento de pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia não apenas atenderia a uma importante necessidade não atendida desses pacientes, mas também proporcionaria uma opção de tratamento econômica com um impacto mais favorável no orçamento da saúde.

Introdução

Características da doença

O CCR é causado por mutações que têm como alvo oncogenes, genes supressores de tumor e genes relacionados aos mecanismos de reparo do DNA. Dependendo da origem da mutação, o CCR pode ser classificado como esporádico (70%), hereditário (5%) ou familiar (25%)²⁰. O risco de desenvolver a doença depende de diferentes variáveis, que podem ser classificadas em estilo de vida, fatores comportamentais e fatores genéticos determinantes. A suscetibilidade genética ao CCR inclui síndromes hereditárias bem definidas, como a síndrome de Lynch (CCR hereditário sem polipose) e a polipose adenomatosa familiar. A presença de outras condições, como a doença inflamatória intestinal, pode aumentar o risco de CCR, e outros fatores de risco conhecidos incluem o tabagismo, o consumo de carnes vermelhas e processadas e de álcool, diabetes mellitus, baixos níveis de atividade física, síndrome metabólica e obesidade/alto índice de massa corporal²¹.

Os fatores ambientais e genéticos que causam o CCR promovem a aquisição de traços característicos do câncer nas células epiteliais do cólon²². Essas características incluem:

- Prevenção da destruição imunológica: supressão imunológica no microambiente do tumor por meio da indução de citocinas locais;
- Evasão dos supressores de crescimento: mutação e regulação negativa dos fatores inibidores de crescimento e seus receptores;
- Instabilidade e mutação do genoma: inativação dos mecanismos de reparo do DNA;
- Imortalidade replicativa: inibição de mecanismos que induzem a senescência e indução da atividade da telomerase;
- Metabolismo celular desregulado: glicólise aeróbica (fenômeno de Warburg) e glutaminases;
- Inflamação promotora de tumores: indução de fatores promotores de crescimento e de angiogênese por proteínas secretadas produzidas por células inflamatórias locais;
- Indução da angiogênese: indução da formação de novos vasos sanguíneos;
- Resistência à morte celular: escape dos mediadores autonômicos e parácrinos da apoptose e de outras formas de morte celular (necrose, necroptose);
- Ativação de invasão e metástase: remodelação da matriz extracelular para promover a motilidade e a indução de epitélio-mesenquimal.

A perda da estabilidade genômica e epigenômica promove o acúmulo de mutações e alterações epigenéticas nos genes supressores de tumor e oncogenes, o que leva à

transformação maligna das células do cólon por meio de vários ciclos de expansão clonal, que selecionam as células com comportamento mais agressivo e maligno.

Aproximadamente 50-60% dos pacientes diagnosticados com CCR acabarão desenvolvendo doença metastática, que é, em sua maioria, não cirúrgica⁹. Nos EUA, a taxa de sobrevida em 5 anos do CCR é de cerca de 64%, mas no cenário metastático, esse número cai para 14%³. Novos tratamentos para o CCR primário e metastático foram desenvolvidos ao longo dos anos, oferecendo uma gama de opções aos pacientes. Esses tratamentos incluem cirurgia laparoscópica para a doença primária, ressecção mais agressiva da doença metastática (como metástases hepáticas e pulmonares), radioterapia para câncer retal e quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou à base de fluorouracila²². Além dos esquemas de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e/ou irinotecano, a imunoterapia e os esquemas de terapia direcionada estão se tornando uma parte cada vez mais importante do cenário de tratamento do CCRm. Os desenvolvimentos recentes da doença metastática incluem agentes ativos por via oral, como o regorafenibe (um inibidor de quinases angiogênicas, estromais e oncogênicas) e a trifluridina-tipiracila (TAS-102, uma combinação oral de medicamentos que consiste em um análogo citotóxico da timidina, a trifluridina, e um inibidor da timidina fosforilase, o cloridrato de tipiracila, que impede a degradação da trifluridina)²³.

Epidemiologia

O CCR é o segundo câncer mais letal e o terceiro tumor maligno mais prevalente em todo o mundo. Em 2020, surgiram 1,93 milhão de novos casos e mais de 935.000 mortes foram registradas, o que significa que o CCR constitui 10,0% de todos os novos casos de câncer e 9,4% de todas as mortes relacionadas ao câncer globalmente²⁴. Em todo o mundo, a taxa de incidência padronizada por idade do CCR é maior em homens (23,4 por 100.000 indivíduos) do que em mulheres (16,2 por 100.000)²⁵. Observa-se um aumento preocupante de pacientes com câncer colorretal com menos de 50 anos, especialmente câncer retal e câncer de cólon esquerdo²⁶.

A incidência varia geograficamente, com a Europa liderando o caminho com a maior taxa incidência relatada entre os continentes, 30,4 por 100.000 homens e mulheres. Na região da América Latina e Caribe, a incidência é de 16,6 por 100.000²⁵.

No Brasil, o CCR é o terceiro tipo mais comum de câncer em homens e mulheres juntos². A incidência de CCR no Brasil relatada pelo GLOBOCAN para 2020 foi de 19,4 (por 100.000) com 55.102 novos casos e representa 9,3% dos novos casos de todos os tipos de câncer². No mesmo ano, foram registradas 16.240 mortes por câncer de cólon e 9.239 por câncer de reto, com mortalidade de 9,0 por 100.000 para o CCR. A prevalência de 5 anos para todas as idades (por 100.000) foi de 34,92 para o câncer de cólon e 27,83 para o câncer retal². Recentemente, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) publicou as estimativas de incidência de câncer de cólon e reto no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, o que corresponde a um risco de 21,10 casos por 100.000 habitantes²⁷.

Diagnóstico e estadiamento

A apresentação clínica do CCR é influenciada pela localização e pelo estágio do tumor primário. Os sintomas mais comuns incluem mudanças nos hábitos intestinais, dor abdominal generalizada ou localizada, perda de peso sem outras causas específicas, fraqueza, deficiência de ferro e anemia. As lesões do cólon direito e esquerdo ocasionalmente causam hematoquezia, mas, na maioria das vezes, o sangramento é oculto, causando anemia e fadiga. Por outro lado, as lesões retais sempre causam hematoquezia, sangramento e tenesmo²¹. O diagnóstico envolve vários testes diferentes, conforme resumido na Tabela 1; as metástases hepáticas são inicialmente identificadas durante o exame clínico e por meio de testes de função hepática como parte das investigações laboratoriais. Se houver suspeita de metástases hepáticas, elas podem ser confirmadas por ultrassom intraoperatório, ressonância magnética (RM) ou tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Tabela 1. Exames para o diagnóstico de câncer colorretal.

| Exames realizados | |
|-------------------|--|
| Exames clínicos | Anamnese, exame físico do abdômen para avaliar presença de ascite e de órgãos aumentados. |
| | Exame físico do reto para avaliar se há aumentos de volume anormais na região ou vestígios de sangue. |
| Endoscopia | Inspeção interna para procurar áreas anormais, lesões ou aumentos de volume na mucosa do intestino grosso. |

| | |
|--------------------------------|--|
| | A retoscopia é uma inspeção do reto; a sigmoidoscopia é uma inspeção da parte do intestino grosso acima do reto; a colonoscopia é uma inspeção de todo o intestino grosso. |
| Exames radiológicos | Imagens de TC do intestino grosso para avaliar áreas anormais, lesões ou aumentos de volume no revestimento interno (colonografia ou colonoscopia virtual). Imagens de raios X do intestino grosso para examinar áreas anormais ou crescimentos no revestimento interno usando sulfato de bário (enema de bário com duplo contraste). |
| Exames laboratoriais | Exames de sangue de rotina, incluindo um hemograma completo, e testes de função de órgãos, incluindo FA, que é um teste de função hepática. Teste de marcadores tumorais para fatores produzidos por tumores, incluindo CEA, que pode ser produzido por células do CCR. |
| Exames histopatológicos | Exame microscópico do pólio colorretal, biópsia do tecido tumoral, linfonodos ou metástases tumorais ressecadas para determinar o tipo histológico, o grau e o nível de invasão. |

FA, fosfatase alcalina; CEA, antígeno carcinoembrionário; CCR, câncer colorretal; TC, tomografia computadorizada.

Fonte: *Guia do Câncer Colorretal da ESMO para Pacientes*¹⁷.

A endoscopia é o principal procedimento usado para o diagnóstico, seja por meio de uma sigmoidoscopia ou (preferencialmente) de uma colonoscopia completa até o ceco. Os tumores com extensão distal de 15 cm (medida por sigmoidoscopia rígida) a partir da borda anal são classificados como retais, enquanto os tumores mais proximais são classificados como colônicos. Esse exame, associado à biópsia para exame histopatológico, é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de lesões colorretais²⁸.

A colonografia por tomografia computadorizada (CTC) também pode ser usada para o diagnóstico de CCR ou pode ser usada como alternativa à endoscopia, já que uma proporção substancial de pacientes terá uma colonoscopia incompleta devido ao preparo intestinal deficiente; também pode haver baixa tolerância do paciente, obstrução ou outras dificuldades técnicas. Uma vez diagnosticado o CCR, o exame clínico (incluindo o exame retal digital), o hemograma completo, os testes de função renal e hepática, o antígeno

carcinoembrionário (CEA) e a tomografia computadorizada (TC) do tórax e do abdome devem ser realizados para definir o estado funcional e a presença de metástases²¹.

A suspeita clínica ou biológica de que um paciente possa ter CCR metastático deve sempre ser confirmada por meio de imagens radiológicas adequadas e investigação da histologia do tumor primário ou de metástases, conforme a necessidade. Isso deve ser feito antes de iniciar a terapia sistêmica. As amostras de tecido geralmente variam de grandes amostras de tumor a amostras menores de biópsia/endoscopia. Sempre que possível, qualquer biópsia diagnóstica ou procedimento de amostragem de tecido deve ter como objetivo maximizar o número de amostras coletadas (idealmente n = 10 biópsias). Além das amostras obtidas para o exame histológico atual, deve ser coletado material congelado adicional para oferecer a oportunidade de realizar novos testes futuros em tecido congelado, se necessário²⁹.

Os CCRs são classificados usando o sistema TNM de acordo com a profundidade da invasão local (estágio T), o envolvimento dos linfonodos (estágio N) e a presença de metástases à distância (estágio M)³⁰. Esses estágios são combinados em uma definição geral de estágio, que estabelece a base para as decisões terapêuticas. Os tumores são divididos em quatro estágios diferentes, com prognósticos e consequências terapêuticas diferentes. Os tumores em estágio 1 têm taxa de sobrevida de 5 anos de 94%, os em estágio 2 de 82%, que cai para 67% para pacientes em estágio 3. Os cânceres de cólon metastáticos ou em estágio 4 têm taxa de sobrevida de 5 anos de apenas 14%³¹.

No exame de imagem pré-operatório do câncer de reto, a ressonância magnética é recomendada para o estadiamento local e a tomografia computadorizada de corpo inteiro para a detecção de metástases à distância. O ultrassom endoscópico retal é usado para avaliar a integridade das camadas da parede retal e o estadiamento T, que pode definir o tratamento de tumores mais precoces. Se forem observadas anormalidades na TC ou na RM que forem inconclusivas para metástases, pode-se considerar a realização de uma PET-TC para delinear melhor essa anormalidade⁷.

Nos últimos anos, os avanços na pesquisa do CCR sugerem que ele deve ser considerado uma doença altamente heterogênea e dinâmica, caracterizada por várias vias moleculares ao longo de seu processo evolutivo. Existem diferenças genômicas no CCR,

mesmo em cânceres com o mesmo estágio TNM. A Figura 1 mostra o perfil das mutações moleculares frequentemente encontradas no CCRm. Nesse contexto, especialmente no caso do CCR metastático, o diagnóstico inclui a análise de marcadores histopatológicos, a análise da instabilidade de microssatélites e a análise da mutação dos genes KRAS, BRAF e NRAS.

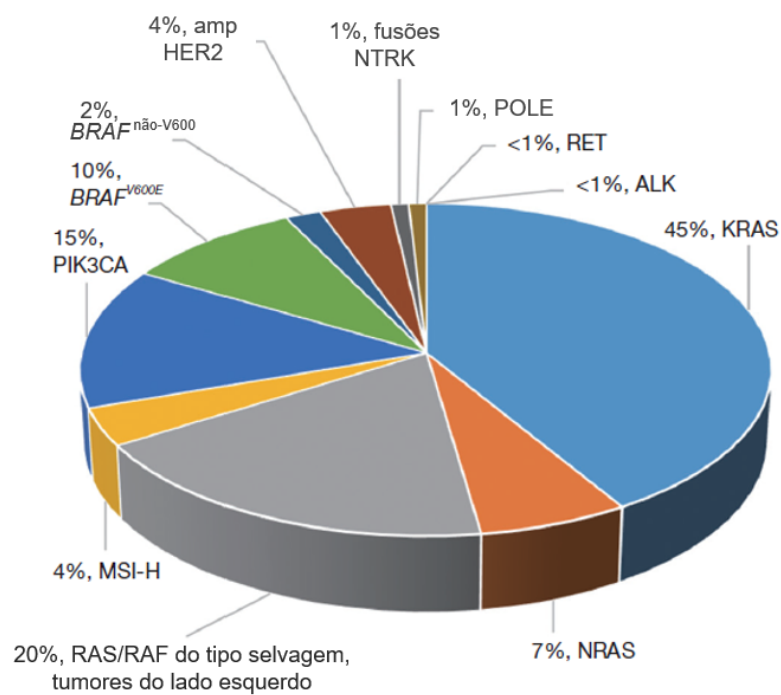


Figura 1. Perfil de heterogeneidade molecular no câncer colorretal metastático. Fonte: Henry et al., 2019¹..

Opções de tratamento do CCRm

Tratamentos de primeira e segunda linha.

O tratamento do CCRm baseia-se em vários fatores, incluindo a localização e a extensão do tumor, a saúde geral do paciente e o perfil genético do tumor. Analisamos aqui as opções de tratamento recomendadas para o tratamento de primeira e segunda linha do CCRm de acordo com as diretrizes de tratamento atuais³².

O tratamento de primeira linha do CCRm geralmente envolve a combinação de quimioterapia e terapia direcionada. Os agentes quimioterápicos mais usados para o CCRm são o 5-fluorouracila (5-FU), a leucovorina e a oxaliplatina. Em conjunto, esses medicamentos formam o FOLFOX, que é um esquema de quimioterapia de primeira linha usado contra o CCRm. Outros esquemas de quimioterapia de primeira linha incluem o FOLFIRI, que consiste em 5-FU, irinotecano e leucovorina, e o XELOX, que consiste em capecitabina e oxaliplatina. Esquemas mais agressivos, como o tríplice FOLFOXIRI (LV-5-FU-oxaliplatina-irinotecano), melhoraram o RR e a sobrevida em comparação com o FOLFIRI, mas os efeitos colaterais limitam sua aplicabilidade a pacientes selecionados sem comorbidades significativas, com boa capacidade física (performance status) e com menos de 75 anos de idade³².

A terapia direcionada é um tipo de tratamento contra o câncer que tem como alvo moléculas específicas envolvidas no crescimento e na disseminação das células cancerígenas^{32,33}. Atualmente, há dois tipos de terapia direcionada usados para o tratamento do CCRm: agentes anti receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e anti-VEGF. Os agentes anti-EGFR, como o cetuximabe e o panitumumabe, têm como alvo o EGFR, que está envolvido no crescimento e na disseminação das células cancerígenas. Os agentes anti fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como o bevacizumabe e o ramucirumabe, têm como alvo o VEGF, que está envolvido na formação de novos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes às células cancerígenas³².

Para pacientes com tumores de tipo RAS-selvagem, o tratamento de primeira linha deve incluir FOLFOX ou FOLFIRI em combinação com cetuximabe ou panitumumabe. Para pacientes com tumores mutantes RAS, o tratamento de primeira linha deve incluir FOLFOX ou FOLFIRI em combinação com bevacizumabe. Entretanto, se o paciente não for candidato à terapia anti-VEGF, deve-se considerar a terapia anti-EGFR³².

Para pacientes com tumores do lado esquerdo, a terapia anti-EGFR associada à quimioterapia é recomendada como tratamento de primeira linha. Entretanto, para pacientes com tumores do lado direito, a terapia anti-VEGF associada à quimioterapia é recomendada como tratamento de primeira linha³².

As opções de tratamento de segunda linha do CCRm incluem quimioterapia com ou sem terapia direcionada, dependendo da resposta do paciente ao tratamento de primeira linha. Para pacientes que progrediram após o tratamento de primeira linha, as opções de tratamento de segunda linha devem incluir FOLFIRI ou FOLFOX associados ao cetuximabe ou ao panitumumabe, dependendo do estado RAS do tumor. Alternativamente, as opções de tratamento de segunda linha podem incluir FOLFIRI ou FOLFOX associado ao bevacizumabe^{32,34}.

Opções de tratamento para pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia

As alternativas atuais à quimioterapia para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia dentro do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS são apresentadas nesta seção. Esses tratamentos são os comparadores da radioterapia interna seletiva (SIRT) com microesferas de resina Y-90 no presente dossiê.

Trifluridina/tipiracila (TAS-102)

A combinação oral de trifluridina e tipiracila, também conhecida como TAS-102, é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de pacientes com CCRm previamente tratados ou considerados inelegíveis às combinações de quimioterapia e terapias-alvo mencionadas anteriormente, como a quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, no caso de RAS do tipo selvagem, um anti-EGFR. TAS-102 foi incorporado ao rol de procedimentos da ANS em maio de 2022, como terapia de terceira linha para pacientes com CCRm³⁵ e, portanto, é um comparador relevante da SIRT com microesferas de resina Y-90.

A trifluridina, um análogo de nucleosídeo à base de timidina, é fosforilada pela timidina quinase 1, posteriormente metabolizada nas células em um substrato de DNA e incorporada diretamente ao DNA, levando à disfunção do DNA, enquanto a tipiracila é um modulador farmacocinético que mantém as concentrações sanguíneas de trifluridina ao inibir sua enzima de degradação, a timidina fosforilase³⁶.

Em comparação com o placebo, TAS-102 apresenta um benefício de sobrevida estatisticamente significativo em pacientes com CCRm refratário às quimioterapias padrão, conforme demonstrado em dois estudos de fase III controlados por placebo (estudos RECURSE e TERRA)^{11,37}. O RECURSE foi o maior desses estudos, com 800 pacientes refratários a fluoropirimidinas, irinotecano, oxaliplatina, bevacizumabe e agentes anti-EGFR (para doença do tipo selvagem KRAS)¹¹. Nesse estudo, TAS-102 foi associado a um prolongamento significativo da mediana da sobrevida global (SG) (7,1 *versus* 5,3 meses, hazard ratio (HR) 0,68, IC95% 0,58-0,81). Além disso, houve uma melhora pequena, mas estatisticamente significativa, na mediana da sobrevida livre de progressão (SLP) com TAS-102 (2,0 meses *versus* 1,7 mês, HR 0,48, IC95% 0,41-0,57). Na população de resposta tumoral (502 pacientes no grupo TAS-102 e 258 no grupo placebo), 8 pacientes no grupo TAS-102 apresentaram resposta parcial e 1 paciente no grupo placebo apresentou resposta completa, resultando em taxas de resposta objetiva (TRO) de 1,6% com TAS-102 e 0,4% com placebo (P=0,29). O estudo randomizado TERRA incluiu 406 pacientes asiáticos com CCRm. Nesse estudo, a mediana da SG foi significativamente maior no braço TAS-102 (7,8 meses, IC 95% 7,1-8,8) do que no braço placebo (7,1 meses, IC 95% 5,9-8,2). Com base nesses estudos, esse medicamento foi recomendado pelas diretrizes para o tratamento de pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia, e está aprovado no Japão, nos Estados Unidos, na União Europeia e, recentemente, no Brasil^{29,35,38,39}. Apesar da vantagem de ser um agente ativo por via oral, TAS-102 apresenta questões de segurança relevantes. No estudo RECURSE, os EAs de grau ≥ 3 mais frequentes foram os hematológicos (neutropenia em 38% dos pacientes, leucopenia em 21% e anemia em 18%), houve também neutropenia febril em 4% dos pacientes e foi relatado um óbito relacionado ao TAS-102¹¹. No grupo TAS-102, 14% dos pacientes precisaram de reduções de dose e os eventos adversos resultaram na retirada de 4% dos pacientes que receberam TAS-102¹¹. Os resultados de segurança também foram questionados na recente revisão da TAS-102 pela ANS, que, apesar da aprovação, indicou incerteza no tamanho do efeito relacionado à frequência de EAs e ao impacto da TAS-102 na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes (QVRS)⁴⁰.

Regorafenibe (REG)

O REG é aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com CCRm que foram previamente tratados ou considerados inelegíveis às combinações de

quimioterapia e terapias-alvo mencionadas anteriormente, como a quimioterapia à base de fluoropirimidina, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. O REG foi o último medicamento incorporado ao rol de procedimentos da ANS para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia, em setembro de 2022⁴¹. O REG é um inibidor oral de multiquinase com atividade contra mediadores da angiogênese (receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular [VEGFR1], VEGFR2, VEGFR3 e tirosina quinase com domínios semelhantes à imunoglobulina e semelhantes ao EGF 2 [TIE2]), sinalização pró-oncogênica (receptor b do fator de crescimento derivado de plaquetas e receptor do fator de crescimento de fibroblastos [FGFR]) e crescimento e proliferação (BRAF, KIT e RET)¹⁰. O estudo CORRECT demonstrou a atividade do REG em CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia. Nesse estudo, 760 pacientes previamente tratados que tiveram progressão da doença foram randomizados para receber cuidados plativos mais REG ou placebo (505 pacientes no grupo do regorafenibe e 255 no grupo placebo)¹⁰. Os pacientes alocados para REG apresentaram melhores SG e SLP medianas do que placebo, que foram estatisticamente significativas (SG 6,4 *versus* 5 meses, HR 0,77, IC95% 0,64-0,94, $p=0,0052$ e SLP 1,9 *versus* 1,7 meses, HR 0,49; IC95% 0,42-0,58, $p < 0,0001$). Na população com resposta tumoral, nenhum paciente teve resposta completa, cinco pacientes tratados com REG e um paciente tratado com placebo tiveram resposta parcial, resultando em taxas de resposta objetiva (TRO) de 1,0% e 0,4%, respectivamente ($p=0,19$). O grupo tratado com REG apresentou mais reações cutâneas de grau 3 ou 4 de mão-pé (16,6% *versus* 0,4%), fadiga (10,0% *versus* 5,1%), hipertensão (7,0% *versus* 1,0%), diarreia (7,0% *versus* 1,0%) e erupção cutânea ou descamação (6,0% *versus* 0%). Um caso fatal compatível com falha hepática induzida pelo tratamento com regorafenibe foi reportada¹⁰. No geral, 67% dos pacientes do grupo REG tiveram um EA que levou à modificação da dose (reduções de dose em 38% dos pacientes; interrupção da dose em 61% dos pacientes). Os EAs mais frequentes que necessitaram de modificação de dose foram dermatológicos, gastrointestinais, constitucionais e metabólicos ou devido aos exames laboratoriais¹⁰.

Embora aprovado pela ANS, a avaliação das evidências realizada pela agência destacou baixos níveis de certeza nos resultados de sobrevida em relação ao TAS-102 e também elevada frequência de EAs. Quando comparado ao TAS-102 por meio de uma comparação indireta de tratamentos, ambos os tratamentos foram considerados

semelhantes em termos de SG e SLP, mas o REG apresentou um perfil de segurança menos favorável⁴². Os perfis de segurança do REG e da TAS-102 são notavelmente diferentes e, em geral, o REG está associado a maior toxicidade do que a TAS-102⁴³. Níveis mais altos de EAs não hematológicos, como reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação, são relatados com o REG, enquanto eventos hematológicos, como neutropenia, leucopenia e anemia, são mais comuns com o TAS-102. Portanto, é muito importante considerar a dose direcionada pela toxicidade para determinar a escolha do tratamento⁴⁴.

Trifluridina/tipiracila (TAS-102) mais Bevacizumabe

A combinação de TAS-102 e bevacizumabe foi recentemente testada no estudo randomizado SUNLIGHT, fase III, em comparação com a TAS-102 isolada. Embora os resultados sejam promissores, com aumentos de SG e SLP observados em relação ao TAS-102 isolado, a combinação de TAS-102 e bevacizumabe está atualmente fora do escopo desta submissão pois não está incluída no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS⁴⁵ e tampouco foi aprovada pela ANVISA para o tratamento de CCRm.

Cuidados Paliativos Exclusivos (CPE)

Os cuidados paliativos exclusivos podem ser definidos como cuidados prestados para melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças graves ou com risco de morte. Seu principal objetivo é prevenir ou tratar o mais rápido possível os sintomas de uma doença e os efeitos colaterais que podem surgir com o tratamento, ao mesmo tempo em que maneja os problemas psicológicos, sociais e espirituais relacionados a uma doença ou ao seu tratamento⁴⁶, o que está de acordo com a definição de cuidados paliativos apresentada pela Organização Mundial da Saúde⁴⁷. O Ministério da Saúde do Brasil publicou diretrizes para cuidados paliativos básicos, que descrevem os princípios gerais que orientam a prestação de cuidados paliativos na prática assistencial⁴⁸.

Um estudo econômico transversal realizado no Brasil, que avaliou o impacto dos cuidados paliativos para pacientes com câncer hospitalizados em custos e QVRS em comparação com pacientes em atendimento domiciliar, revelou que o tratamento mais comum foi o controle da dor, com apenas 13% dos pacientes recebendo quimioterapia (ambiente hospitalar)⁴⁹.

Necessidades de não atendidas na assistência à saúde

No momento do diagnóstico de CCR, aproximadamente 15-25% dos pacientes têm doença em estágio IV, com metástases confinadas ao fígado relatadas em 50-60% dos casos¹. O desenvolvimento de metástases à distância para o CCR está associado a um prognóstico ruim, resultando em uma sobrevida estimada de 5 anos de apenas 14%³. As metástases hepáticas correspondem a dois terços da mortalidade do CCR⁴.

Tradicionalmente, a terapia neoadjuvante, a ressecção cirúrgica e a terapia adjuvante juntas representam o tratamento curativo padrão do CCR; no entanto, apenas uma minoria dos pacientes apresenta condições de saúde para a cirurgia inicial, e as taxas de SG de 5 anos para pacientes após hepatectomia por metástase de CCR estão próximas de 47-60%, com recorrência em 40-75% dos pacientes (50% dos quais ocorrem no fígado)⁵⁰. O prognóstico após a recorrência do CCR irressecável é bastante negativo, com uma sobrevida em 5 anos inferior a 10% com quimioterapia paliativa⁵⁰.

Os tratamentos convencionais, como a terapia neoadjuvante, a ressecção cirúrgica e a terapia adjuvante, podem não ser adequados para o tratamento de todos os pacientes com CCRm com predominância hepática. A quimioterapia sistêmica pode causar hepatotoxicidade e outras complicações, e muitos pacientes não toleram vários ciclos de tratamento⁵¹. Além disso, na prática clínica, é esperado que aproximadamente metade de todos os pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha tenha recaída e progrida para terapias de segunda linha e, desses pacientes, espera-se que aproximadamente 25% progridam para terapias de terceira linha⁵.

Por outro lado, a SIRT usando microesferas de resina Y-90 é uma opção de tratamento inovadora que oferece radioterapia direcionada ao fígado por meio de um procedimento de administração em um único dia, tem eventos adversos mínimos e apresenta efeito positivo na QVRS dos pacientes, além de fazer uso da infraestrutura existente nos serviços de saúde do país.

As recentes revisões da ANS sobre o REG e o TAS-102 destacaram os baixos perfis de segurança desses tratamentos, com pacientes apresentando EAs sistêmicos significativos^{40,42}, desenvolvimento de resistência à terapia, reduções de dose ou interrupção do tratamento devido a EAs⁴² e nenhuma melhora na percepção da qualidade de vida dos pacientes^{40,42}. Os

perfis de segurança do TAS-102 e do REG diferem: REG está associado a uma maior frequência de EAs não hematológicos, como reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação, enquanto TAS-102 está mais associado a eventos hematológicos, como neutropenia, leucopenia e anemia^{43,44}. Em geral, a neutropenia é uma toxicidade relacionada ao tratamento que consegue ser bem manejada, enquanto a reação cutânea mão-pé pode ser problemática para os pacientes, afetando sua capacidade de realizar atividades cotidianas e continuar com suas vidas, além de afetar a adesão ao tratamento⁴⁴.

Devido ao prognóstico desfavorável e às limitações das opções de tratamento disponíveis para pacientes com CCRm (perfis de EAs desfavoráveis), há uma clara necessidade de tratamento não atendida. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece aos pacientes com CCRm um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz⁵². Esse tratamento consegue levar aos pacientes uma modalidade de radioterapia seletiva, direcionada ao fígado, por meio do programa OMT (*Order-Map-Treat*; encomendar-mapear-tratar), que permite a realização dos exames de planejamento e do procedimento em um único dia, fazendo uso de infraestrutura já existente nos serviços de saúde do país. Como a SIRT com microesferas de resina Y-90 não exige que o paciente pernoite no hospital, ela também tem um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e nos recursos de saúde, além de reduzir os custos relacionados a hospitalizações. Um estudo do programa OMT em pacientes com carcinoma hepatocelular no Reino Unido demonstrou que sua adoção permite não apenas flexibilidade na dosagem do tratamento, mas também está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais consideráveis⁶.

Tecnologia

Radioterapia interna seletiva

A radioterapia interna seletiva (SIRT), também conhecida como radioembolização transarterial (TARE), radioembolização hepática ou simplesmente radioembolização, é um tratamento direcionado no qual a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático por meio de uma aplicação arterial hepática seletiva. O objetivo da SIRT com microesferas de

resina Y-90 é fornecer doses tumorílicas de radiação aos tumores hepáticos, poupando o tecido hepático saudável. Isso pode ser feito com as microesferas de resina Y-90.

Microesferas de resina Y-90

As microesferas de resina Y-90 (ítrio-90, elemento químico) são microesferas de resina estéreis de uso único que contêm Y-90 e são fornecidas em um frasco com água para injeção. Cada frasco contém 3 Gigabecquerel (GBq) de Y90 \pm 10% (no momento da calibração) em um total de 5 mL para injeção em um frasco de transporte blindado com chumbo (Figura 2). Cada frasco contém de 40 a 80 milhões de microesferas, variando de 20 a 60 micrômetros de diâmetro (diâmetro médio de 32,5 micrômetros)⁵³. A faixa máxima de emissão de radiação beta no tecido é de 11 mm, com uma média de 2,5 mm. Maior detalhamento das especificações técnicas pode ser obtido nas instruções de uso das microesferas de resina Y-90. As microesferas de resina Y-90 são aprovadas pela ANVISA e já estão incorporadas ao rol de procedimentos da ANS para o tratamento do carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado⁵⁴. No momento, as microesferas de resina Y-90 não estão incluídas no rol de procedimentos da ANS para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia.



Figura 2. Microesferas de resina Y-90.

Mecanismo de ação

Os tumores hepáticos recebem a maior parte de seu suprimento sanguíneo da artéria hepática; por outro lado, o parênquima hepático normal recebe a maior parte de seu suprimento sanguíneo da veia porta⁵⁵. Os tumores hepáticos também apresentam maior

densidade microvascular do que o parênquima hepático circundante^{56,57}. A SIRT com microesferas de resina Y-90 explora essa oportunidade única decorrente das diferenças nos suprimentos vasculares e das densidades microvasculares para administrar seletivamente a radioterapia no tumor hepático, minimizando a exposição à radiação no tecido hepático não maligno⁵⁸.

Durante o procedimento, as microesferas de resina Y-90 são infundidas lentamente na artéria hepática no local do tumor através de um cateter flexível passado pela artéria femoral⁵⁹. As microesferas de resina Y-90 viajam pela corrente sanguínea até a microvasculatura do tumor, alojando-se nas arteríolas ao redor da borda do tumor, de onde liberam radiação beta que mata as células tumorais⁵⁹. A meia-vida de 64,1 horas significa que 94% da radiação é liberada em 11 dias⁵³. As células tumorais são mortas apenas pela radiação, com efeito embólico mínimo, o que significa que as microesferas de resina Y-90 podem ser usadas com segurança em pacientes com trombose da veia porta^{60,61}.

Seleção de pacientes

Os pacientes indicados para SIRT com microesferas de resina Y-90 passam por um breve período de avaliação e planejamento, usada para confirmar a indicação do procedimento para o paciente e para planejar o procedimento de aplicação da SIRT⁵³. O processo de seleção de pacientes e o cálculo individualizado da dose são aspectos cruciais para maximizar o benefício provável e minimizar a toxicidade do tratamento. A avaliação clínica antes da administração das microesferas de resina Y-90 leva aproximadamente uma hora e determina a qualificação do paciente com base nos resultados dos seguintes exames⁵³:

- um angiograma hepático para estabelecer a anatomia arterial do fígado;
 - uma varredura de medicina nuclear (varredura intra-hepática de macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m [MAA-Tc99m]) para determinar a porcentagem do shunt pulmonar. É realizado por meio de cateterização da artéria hepática ou de acesso vascular implantado;
 - exames laboratoriais de função hepática para determinar a extensão do dano à função hepática;
- Outros exames de imagem, como radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e abdome, ultrassom abdominal e cintilografia óssea, são recomendados para determinar a extensão da doença.

Dose e atividade

A quantidade de radioatividade, ou atividade do Y-90, expressa em Gigabecquerels, é determinada para cada paciente mediante métodos validados de cálculo de atividade. Há dois métodos aceitos para calcular a dose de radiação do paciente, sendo eles o modelo baseado na área da superfície corporal (ASC) e o modelo de partição^{53,62}.

O método ASC varia a atividade do Y-90 de acordo com o tamanho do paciente e o tamanho do tumor no fígado. O método ASC pode ser usado para tratar o volume de um único lobo tratado, bem como o volume de todo o fígado. A abordagem de tratamento lobar *versus* tratamento de todo o fígado com microesferas de resina Y-90 baseia-se na presença de tumores visíveis em imagens pré-tratamento de TC ou RM. Se os tumores hepáticos forem visíveis apenas em um lobo, então as microesferas devem ser administradas apenas nesse lobo, poupando assim o lobo contralateral de radiação interna desnecessária⁵³.

O modelo de partição envolve a seleção de doses de radiação seguras para o fígado e o pulmão normais e a utilização da atividade máxima que não excederá esses limites. A dose recebida pelo tumor não tem limite superior. O modelo de partição deve ser usado quando a massa tumoral for uma área isolada dentro do fígado⁵³.

Administração do tratamento

O procedimento geralmente é realizado sob sedação e anestesia local por um radiologista intervencionista especialmente treinado, podendo ser necessária analgesia intravenosa. O procedimento dura cerca de uma hora e é realizado sob orientação de raios X. Conforme mostrado na Figura 3, o radiologista intervencionista faz uma pequena incisão na artéria femoral perto da virilha (A) ou na artéria radial (A'). Em seguida, um microcateter é introduzido através da artéria femoral até um local pré-especificado na artéria hepática (identificado como parte do planejamento pré-tratamento) (B). As microesferas de resina Y-90 são aplicadas por meio desse cateter, de onde seguem diretamente para a microvasculatura do tumor. Durante o procedimento, uma seringa contendo meio de contraste é conectada ao sistema de entrega, permitindo a injeção intermitente do meio de contraste para manter o fluxo direto e permitir que o médico acompanhe a distribuição das microesferas.

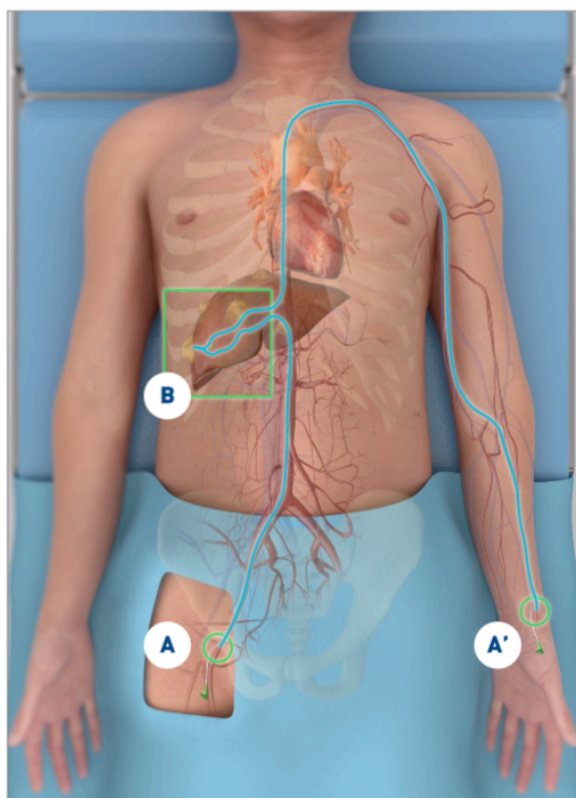


Figura 3. Administração de SIRT usando microesferas de resina Y-90 por meio de acesso radial (A') e femoral (A) para atingir as lesões hepáticas alvo (B).

Além disso, recomenda-se que, dentro de 24 horas após a administração, seja realizado um exame de TC/SPECT (que detecta a radiação Bremsstrahlung do Y-90) ou uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) para confirmar que a colocação das microesferas de resina Y-90 está restrita ao fígado. Exemplos de imagens de TC/SPECT pós-tratamento são reproduzidos na Figura 4.

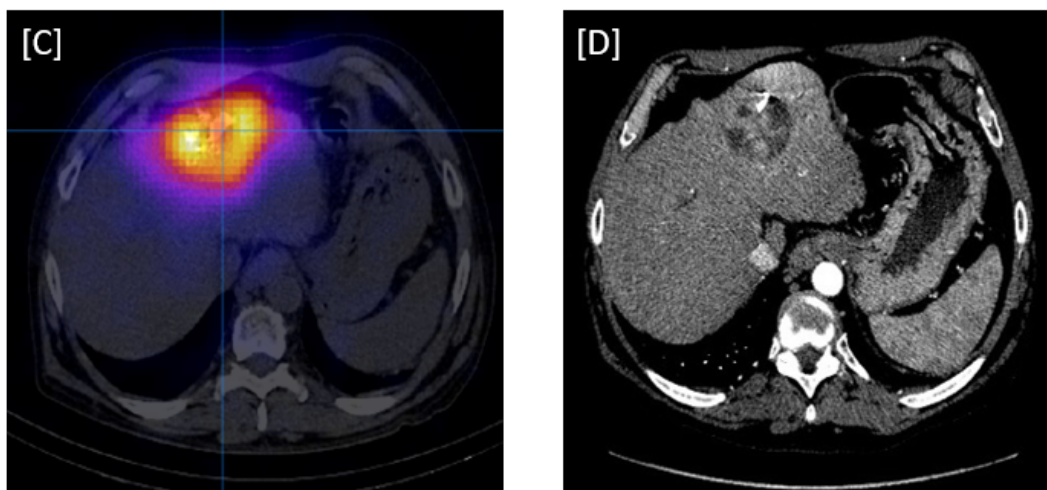


Figura 4. Imagem de computadorizada por emissão de fóton único e tomografia computadorizada (TC/SPECT) pós-tratamento e avaliação da resposta.

Embora, tradicionalmente, os componentes da investigação e do procedimento ocorressem em visitas hospitalares distantes uma a duas semanas, a prática atual no Brasil envolve apenas uma consulta em que ambos são realizados no mesmo dia ou durante a mesma admissão hospitalar (mesma internação)^{63,64}. Um estudo recente com 81 pacientes com câncer de fígado da Espanha (22 dos quais foram avaliados retrospectivamente) validou o conceito de que o fluxo arterial hepático no mesmo dia para a aplicação direta e redistribuição de microesferas de resina Y-90 era viável, com a possibilidade de todo o procedimento - desde o planejamento da angiografia até a aplicação das microesferas - ser realizado em até seis horas em regime ambulatorial⁶³. Os autores confirmaram que essa abordagem de tratamento permite tratar pacientes com limitações de viagem, bem como com doença rapidamente progressiva⁶³. Esses resultados estão em consonância com achados anteriores de que a SIRT com microesferas de resina Y-90 em uma única consulta reduz o tempo entre a avaliação clínica inicial e o procedimento, diminuindo os custos para o sistema de saúde⁶³.

A viabilidade e a segurança da aplicação ambulatorial da SIRT com microesferas de resina Y-90 são sustentadas por outro estudo retrospectivo recente realizado na Suíça, que demonstra que apenas 7 (3,3%) dos 212 pacientes ambulatoriais apresentaram EAs graves que exigiram readmissão hospitalar, levando os autores à conclusão de que o tratamento hospitalar não é necessário à SIRT com microesferas de resina Y-90 devido a sua segurança⁶⁵.

Além disso, os autores afirmaram que seus resultados poderiam melhorar o custo-benefício e, consequentemente, o valor clínico da SIRT com microesferas de resina Y-90⁶⁵.

Outro avanço que também facilita a mudança para investigação e procedimento em um único dia é o aumento do uso do acesso transradial (ATR) em vez do acesso transfemoral (ATF) (Figura 3). Em 2016, Bishay *et al.* demonstraram que o uso da ATR na SIRT com microesferas de resina Y-90 é seguro, viável e bem tolerado, com altas taxas de sucesso técnico e raras complicações⁶⁶. Além disso, em 2019, Li *et al.* realizaram um estudo cruzado randomizado de ATF *versus* ATR em pacientes com carcinoma hepatocelular e demonstraram que a ATR reduziu significativamente os escores gerais de dor durante o procedimento com microesferas de resina Y-90 no local de acesso durante o procedimento e na sala de recuperação⁶⁴. A ATR também foi associada a tempos de recuperação significativamente mais curtos (108 minutos *versus* 153 minutos, $p=0,0193$)⁶⁴. Esse estudo está alinhado com estudos anteriores que confirmam que a satisfação do paciente é maior com ATR do que com ATF⁶⁷.

Programas de administração do tratamento desenvolvido pela Sirtex:

Há dois programas desenvolvidos pela Sirtex para facilitar a avaliação, o planejamento e o procedimento no mesmo dia (ou limitado a uma diária de internação). Tradicionalmente, os pacientes que recebiam SIRT com microesferas de resina Y-90 passavam inicialmente pelo procedimento de triagem, na fase de investigação, para determinar a atividade específica necessária ao solicitar a dose. Uma vez solicitada, o paciente aguardaria a entrega e a administração seria realizada outro momento, em um procedimento separado (Figura 5). Entretanto, o programa OMT recentemente introduzido adapta essa sequência, permitindo que as microesferas de resina Y-90 sejam solicitadas antes do dia do tratamento, seguido do mapeamento e do tratamento no mesmo dia (Figura 6)⁶⁷. Portanto, ele reduz o tempo para o paciente entre o encaminhamento e o recebimento do tratamento de mais de duas semanas para seis horas, conforme demonstrado por médicos especialistas (Figura 6)⁶³. Nos casos em que os hospitais não conseguem executar de forma ágil a avaliação preparatória e o procedimento, a possibilidade de receber ambos durante a mesma internação ainda leva a uma redução do tempo de tratamento, do deslocamento do paciente e dos custos de assistência médica. Esse benefício é particularmente importante em pacientes com expectativa de vida curta e para os quais a qualificação ao tratamento pode mudar à medida

que a doença progride^{68,69}. Como parte do programa OMT, a Sirtex Medical oferece um programa de treinamento para a equipe quanto ao uso adequado do dispositivo de microesferas de resina Y-90 e monitora o progresso da taxa de falhas de implementação em cada centro participante. Os benefícios do programa OMT foram relatados em um estudo sobre carcinoma hepatocelular no Reino Unido, que demonstrou que a adoção do OMT está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais consideráveis⁶.

| Fase | Dia | Atividade |
|-------|----------------|---|
| Map | 0 | Admissão para análise |
| | 1 | Angiografia com ou sem embolização Determinação do local da infusão Simulação do SIRT usando 99mTc-MAA e imagens TC/SPECT dentro de 1 hora Fim da estadia de análise |
| Order | Antes do dia 7 | Confirmação da elegibilidade do paciente Dosimetria personalizada Encomendar SIR-Spheres |
| Treat | 14 | Admissão para tratamento |
| | 15 | Angiografia (acesso transfemoral) Administração da SIRT Varredura de imagens pós-tratamento |
| | 16 | Fim da estadia de tratamento |

Figura 5.SIRT tradicional com acesso a microesferas de resina Y-90 (sem o programa OMT).

| Fase | Dia | Atividade |
|-------|--------------|--|
| Order | 7 dias antes | Encomendar SIR-Spheres |
| Map | 0 | Admissão |
| | 1 | Angiografia com ou sem embolização Determinação do local da infusão Simulação do SIRT usando 99mTc-MAA e imagens TC/SPECT dentro de 1 hora Dosimetria personalizada |
| Treat | 1 | Angiografia (acesso transfemoral) Administração da SIRT Varredura de imagens pós-tratamento Fim da estadia de tratamento |

Figura 6.SIRT com acesso a microesferas de resina Y-90 no programa OMT.

O programa de fornecimento FLEXdose facilita o tratamento no mesmo dia, permitindo ao paciente tomar uma dose específica do frasco enviado no dia, possibilitando flexibilidade na estratégia de tempo e dosagem, os quais podem mudar desde o início do tratamento⁷⁰. O frasco também pode ser dividido para obter a dosagem ideal por paciente (poupando o parênquima hepático saudável e maximizando a dose no(s) tumor(es), e vários tumores hepáticos (lobo único ou lobo duplo) podem ser tratados de forma superseletiva em um procedimento único. Ao mesmo tempo em que reduzem o tempo desde o encaminhamento para a SIRT com microesferas de resina Y-90 até o tratamento, esses

programas têm grande probabilidade de reduzir o número de internações hospitalares necessárias e o tempo de recuperação do paciente.

Logística e disponibilidade das microesferas de resina Y-90.

As microesferas de resina Y-90 são produzidas nos EUA e enviadas ao Brasil em uma data predefinida. Após a chegada, o frasco é designado a um paciente específico, e a dose é determinada por um radiologista nuclear ou um radiologista intervencionista. Normalmente, leva uma semana desde a realização da encomenda até a chegada da dose ao hospital. Qualquer hospital com um departamento de medicina nuclear pode obter o registro da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEM) para administrar o Y-90.

Essa estrutura demonstra a boa capacidade e disponibilidade existentes no país. Atualmente, 20 centros estão realizando SIRT com microesferas de resina Y-90 do sul ao nordeste do Brasil. A Sirtex segue todas as diretrizes locais e nacionais para o fornecimento e distribuição de material radioativo no Brasil e é responsável pela logística de ponta à ponta e pela entrega pontual das microesferas de resina Y-90 a cada hospital. Nesse contexto, mais de 330 pacientes foram tratados no Brasil desde setembro de 2014, quando a ANVISA registrou as microesferas de resina Y-90, e nunca houve uma perda de dose registrada devido a uma falha na cadeia de suprimentos da Sirtex, destacando o compromisso da Sirtex com a entrega pontual de doses para o benefício do paciente. Isso também demonstra a boa capacidade e disponibilidade existentes de SIRT com microesferas de resina Y-90 no país.

Programa de treinamento e apoio ao cliente

A Sirtex fornece acessórios específicos para atender aos princípios gerais de segurança contra radiação e para auxiliar no manuseio das microesferas de resina Y-90 (consulte o Anexo 1 para ficha técnica e instruções de uso)⁴⁵. As instruções de uso do conjunto de aplicação de microesferas de resina Y-90 estão incluídas no dispositivo e os usuários devem passar por um programa completo de treinamento e avaliação, incluindo casos supervisionados por um preceptor, antes de serem certificados pela Sirtex para o uso rotineiro de microesferas de resina Y-90.

A Sirtex fornece ao radiologista intervencionista e a todos os membros da equipe envolvidos no planejamento e na administração de microesferas de resina Y-90 um conjunto

abrangente de programas e ofertas educacionais, apoiando continuamente desde os usuários iniciantes aos altamente experientes no uso da tecnologia. Para novos centros, a Sirtex mantém um programa de treinamento, educação e certificação para garantir o desenvolvimento profissional contínuo e o credenciamento de especialistas que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90. Isso garante que os pacientes recebam o melhor atendimento em seu tratamento de SIRT com microesferas de resina Y-90.

Contraindicações

As microesferas de resina Y-90 são contraindicadas em pacientes que (consulte o Anexo 1 para ficha técnica e instruções de uso detalhadas)⁴⁵:

- tenham recebido radioterapia de feixe externo anterior no fígado;
- ascite ou insuficiência hepática clínica;
- provas de função hepática notavelmente anormais;
- bilirrubina total > 2,0 mg/dL e/ou albumina < 3,0 g/dL;
- ≥ 30 Gy de dose de radiação absorvida nos pulmões, conforme estimado pelo macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m (MAA-Tc99m);
- angiograma de pré-avaliação que demonstre possíveis vias de deposição de microesferas em órgãos não visados, como estômago, pâncreas ou intestino;
- estiverem grávidas.

Diretrizes de tratamento

De modo geral, as diretrizes publicadas recentemente têm defendido consistentemente que a SIRT com microesferas de Y-90 seja uma opção terapêutica indicada para pacientes com doença irresssecável, refratária ou intolerante à quimioterapia. Entretanto, há alguma heterogeneidade entre as diretrizes com relação à função exata da SIRT com microesferas de resina Y-90 dentro do algoritmo geral de tratamento⁷¹.

Especificamente no Brasil, as diretrizes do “Manual de Oncologia Clínica” (MOC) para câncer de cólon foram atualizadas em 2021 e recomendam a SIRT em pacientes com doença irresssecável e estágio avançado que não sejam candidatos à cirurgia¹⁶. As microesferas de resina Y-90 têm autorização de comercialização no Brasil para todos os tumores hepáticos avançados não ressecáveis, primários ou secundários^{72,73}. Recentemente, tanto TAS-102 quanto REG foram incluídos no rol da ANS para pacientes com CCRm com metástases hepáticas irresssecáveis como terceira linha de terapia e para pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia, respectivamente. No entanto, esses dois tratamentos estão

associados a efeitos colaterais sistêmicos e a custos elevados^{35,41}. O posicionamento proposto para a SIRT é ser um tratamento alternativo para pacientes qualificados nesse grupo, com o objetivo de aumentar a sobrevida e manter a QVRS. As diretrizes, recomendações e revisões atuais sobre o uso da SIRT no CCRm estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Diretrizes, recomendações e revisões sobre o uso de SIRT em CCRm por data de publicação.

| Autor/grupo/diretrizes | Ano | Resumo das diretrizes |
|--|------|--|
| NCCN; Diretrizes para o câncer de cólon¹⁹ | 2023 | A SIRT com microesferas de Y-90 é “uma opção para pacientes altamente selecionados com doença refratária/resistente à quimioterapia e com metástases hepáticas predominantes” e como embolização pré-operatória da veia porta “quando a doença metastática hepática não é passível de ressecção ideal devido ao volume insuficiente de fígado remanescente”. |
| NCCN; Diretrizes para o câncer retal³⁸ | 2023 | A SIRT é “uma opção para pacientes altamente selecionados com doença refratária/resistente à quimioterapia e com metástases hepáticas predominantes” |
| Diretrizes de prática clínica da ESMO sobre CCRm¹⁷ | 2023 | A diretriz identifica a SIRT como uma modalidade de tratamento intra-arterial no tratamento de metástases colorretais. A diretriz afirma que “TACE, TARE/SIRT e HAIC também podem ser considerados como opções de tratamento com intenção não curativa [III, B]” “SIRT, HAIC e quimioembolização de MHCCRs em linhas de tratamento prévias podem ser interessantes como ‘tratamento de consolidação’, mas devem ser limitados a estudos clínicos.” |
| ASCO; Diretriz³³ | 2022 | A SIRT não é recomendada rotineiramente. É necessário o manejo por equipe multidisciplinar para pacientes com CCRm considerados candidatos à SIRT. |
| Phelip et al. French guidelines, an intergroup consensus on clinical practice involving mCRC⁷⁴ | 2022 | Após a quimioterapia de primeira linha, as diretrizes recomendam o uso de microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 no caso de metástases hepáticas exclusivas ou predominantes (≤ 5 lesões extra-hepáticas do fígado) com função hepática mantida (bilirrubina $\leq 2N$). |
| MOC; Diretrizes para câncer de cólon¹⁶ | 2021 | As recomendações para câncer de cólon foram atualizadas em 2021 e agora recomendam SIRT com microesferas de resina Y-90 para pacientes com doença irrissecável em estágio avançado (estágio IV) que não estão aptos para cirurgia |
| NICE; Diretrizes 151: Câncer colorretal (NG151)⁷⁵ | 2020 | Para pessoas que são intolerantes ou refratárias à quimioterapia, a SIRT só deve ser usada com acordos especiais para governança clínica, consentimento e auditoria ou pesquisa. Em pessoas que podem receber quimioterapia, a SIRT só deve ser usada no contexto de estudos clínicos |

| | | |
|--|------|---|
| NICE; Orientação para procedimentos de intervenção 672: Radioterapia interna seletiva em metástases colorretais de células irresssecáveis no fígado [IPG672]⁷⁶ | 2020 | Para pessoas que são intolerantes ou refratárias à quimioterapia, a SIRT só deve ser usada em condições especiais para governança clínica, consentimento e auditoria ou pesquisa. Em pessoas que podem receber quimioterapia, a SIRT só deve ser usada no contexto de estudos clínicos. |
| Vera <i>et al.</i> Consenso espanhol sobre metástases hepáticas no CCR⁷⁷ | 2020 | Há evidências clínicas de que o uso da SIRT é seguro e bem tolerado e está indicado na doença hepática dominante de terceira linha após quimioterapia ou associada à quimioterapia. |
| Diretrizes S3 do GGPO⁷⁸ | 2019 | A SIRT com microesferas de resina Y-90 pode ser usada para metástases hepáticas disseminadas de CCR em pacientes nos quais não há disponibilidade de outra terapia igual. |
| Política de comissionamento clínico para SIRT (NHS)⁷⁹ | 2018 | O NHS da Inglaterra recomendou o uso da SIRT para pacientes com CCRm limitado ao fígado, refratário/intolerante à quimioterapia, que atendessem aos critérios de inclusão |
| Declarações de consenso de especialistas e opinião de especialistas | | |
| Jeyarajah <i>et al.</i> 2020 Consenso de especialistas de sediados nos EUA de 2020 sobre o papel da SIRT com írio-90 no CCRm hepático dominante⁷¹ | 2020 | A SIRT com Y-90 é capaz de desempenhar um papel importante em todas as fases do tratamento de CCRm hepático, por exemplo, em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia, em pacientes que precisam de um período de descanso da quimioterapia, como terapia de consolidação como adjuvante da segunda linha ou mais tarde, para facilitar a redução de tamanho. |
| Bekaii-Saab <i>et al.</i> opinião de especialista⁸⁰ | 2019 | A SIRT deve ser considerada como alternativa no tratamento de primeira linha para pacientes com doença metastática dominante ou limitada ao fígado |
| Wang <i>et al.</i> opinião de especialista⁸¹ | 2019 | Em pacientes que não obtiveram sucesso em duas ou mais linhas de quimioterapia sistêmica, a SIRT com microesferas de resina Y-90 "confere um benefício significativo de sobrevida com baixa toxicidade...", o que é endossado pela NCCN e pela ESMO nesse cenário. As microesferas de resina Y-90 foram recomendadas para uso em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia. |

| | | |
|--|------|--|
| Aranda <i>et al.</i> Recomendações de um painel de especialistas espanhóis sobre o uso de SIRT em CCR com metástase hepática⁸² | 2017 | O painel de especialistas recomenda o uso de microesferas de resina Y-90 da SIR Spheres em pacientes refratários e intolerantes à quimioterapia. |
|--|------|--|

ASCO, Sociedade Americana de Oncologia Clínica; MHCCR, metástases hepáticas do câncer colorretal; ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Médica; HAIC, quimioterapia por infusão na artéria hepática; LITT, termoterapia intersticial a laser; MOC, "Manual de Oncologia Clínica"; CCRm, câncer colorretal metastático; NCCN, Rede nacional abrangente de câncer dos Estados Unidos da América; NHS, Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra; CCRm, câncer colorretal metastático; NG, diretriz do NICE; NICE, Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados da Inglaterra; EMD, equipe multidisciplinar; ARF, ablação por radiofrequência; SIRT, radioterapia interna seletiva; TACE, quimioembolização transarterial; TARE, radioembolização transarterial; Y-90, ítrio-90.

National Comprehensive Cancer Network – Estados Unidos

As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Rede Nacional Abrangente de Câncer dos EUA) versão 2.2023 de abril de 2023 para câncer de cólon e versão 2.2023 de abril de 2023 para câncer retal^{19,38} são aplicáveis aos pacientes com CCRm. Ambos os conjuntos de diretrizes afirmam que a SIRT com microesferas de Y-90 é “uma alternativa para pacientes altamente selecionados com doença resistente ou refratária à quimioterapia e com metástases hepáticas predominantes”. Ambas as recomendações se baseiam em uma metanálise de Zacharias (2015)⁸³, em que a SIRT, a quimioembolização transarterial (TACE) e a quimioterapia por infusão na artéria hepática (HAIC) apresentaram eficácia semelhante. As diretrizes também discutem os resultados dos estudos SIRFLOX, FOXFIRE e FOXFIRE Global e os benefícios da SG identificados na análise *post-hoc* em pacientes com tumores primários do lado direito. A diretriz da NCCN sugere que há necessidade de mais estudos para identificar o papel da SIRT com microesferas de resina Y-90 em pacientes com tumores primários do lado direito. A diretriz da NCCN sobre câncer de cólon também recomenda a SIRT em pacientes como embolização pré-operatória da veia porta “quando a doença metastática hepática não é ressecável de forma ideal com base no volume insuficiente de fígado remanescente”, com base em uma revisão sistemática publicada por Teo *et al.* (2016)⁸⁴.

Sociedade Europeia de Oncologia Médica

As diretrizes foram publicadas em 2023 e recomendam que a SIRT, juntamente com a TACE e a HAIC, sejam consideradas como alternativas de tratamento com intenção não

curativa. Os estudos listados que apoiam o uso da SIRT são o ensaio clínico randomizado de Hendlitz *et al.*¹², que demonstrou que SIRT resulta em um maior tempo para a progressão do tumor e para a progressão hepática, e o estudo EPOCH, que demonstrou melhor SLP quando a SIRT é associada à quimioterapia em segunda linha.

Diretrizes da ASCO sobre o tratamento de CCRm

As diretrizes de tratamento do CCRm publicadas em 2022 complementam as diretrizes da ASCO³⁴ estratificadas por recursos previamente publicadas nas quais a SIRT foi listada como tendo resultados favoráveis quando usada na segunda linha ou além. Nas diretrizes de tratamento publicadas em 2022, a SIRT é reconhecida como uma opção a ser explorada para melhorar o controle local e reduzir o estágio das metástases hepáticas para operabilidade, mas o painel não recomenda rotineiramente a SIRT para pacientes com CCRm e metástases unilobares ou bilobares do fígado. Além disso, recomenda-se o manejo por equipe multidisciplinar (EMD) para pacientes com CCRm considerados candidatos à radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) ou SIRT. A equipe multidisciplinar deve incluir especialistas em oncologia médica, oncologia por radiação, cirurgia hepatobiliar e radiologia. A recomendação baseia-se na metanálise do FOXFIRE, SIRFLOX e FOXFIRE-Global⁸⁵.

Diretrizes francesas intergrupo

Em 2022, foram publicadas as diretrizes francesas intergrupo sobre CCRm. Elas foram produzidas por meio da colaboração de um comitê multidisciplinar de oito sociedades médicas (Société Nationale Française de Gastroenterologie, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer, Société Française de Chirurgie Digestive, Société Française d'Endoscopie Digestive, Société Française de Radiothérapie Oncologique e Société Française de Radiologie), composto por médicos de diferentes especialidades envolvidos no tratamento do CCRm⁷³. Após a quimioterapia de primeira linha, as diretrizes recomendam o uso de microesferas de resina Y-90 em metástases hepáticas exclusivas ou predominantes com função hepática mantida. Essa recomendação tem classificação grau B (grau B é definido como uma qualidade moderada de evidência). As diretrizes também recomendam o uso de microesferas de resina Y-90 quando a função hepática é mantida (bilirrubina <1,5N) e as metástases são limitadas ao fígado ou predominantes no fígado e refratárias à quimioterapia ou ao tratamento sistêmico (Grau B). É importante mencionar que

essas diretrizes fazem recomendações específicas para microesferas de resina Y-90; nenhuma outra tecnologia de SIRT com microesferas de resina Y-90 é discutida ou recomendada para o tratamento de metástases hepáticas de CCR⁷⁴.

Manual de Oncologia Clínica (MOC) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SIRT com microesferas de resina Y-90 não vinha sendo recomendada pelas diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para câncer de cólon avançado⁷². No entanto, o MOC atualizou suas recomendações para o tratamento do câncer de cólon em 2021 e agora recomenda a SIRT com microesferas de resina Y-90 para pacientes com doença avançada irresssecável (estágio IV) que não são aptos para cirurgia¹⁶.

Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados da Inglaterra

O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados da Inglaterra (NICE) publicou suas diretrizes clínicas atualizadas para CCR e diretrizes de procedimento intervencionista para SIRT com microesferas de resina Y-90 para metástases colorretais irresssecáveis (IPG672) no fígado em 2020⁷⁶. Ambas as publicações relatam que as evidências sobre a segurança da SIRT para metástases hepáticas colorretais irresssecáveis mostram que pode haver complicações graves, embora elas sejam bem conhecidas e pouco frequentes. Eles recomendam que, para pessoas que são intolerantes ou refratárias à quimioterapia, a SIRT só deve ser usada em condições especiais de governança clínica, consentimento e auditoria ou pesquisa. Em pessoas que podem receber quimioterapia, a SIRT com microesferas de resina Y-90 só deve ser usada no contexto de estudos clínicos.

Sociedade Espanhola de Oncologia Médica

Em 2020, um grupo de especialistas da Sociedade Espanhola de Oncologia Médica, da Associação Espanhola de Cirurgiões, da Sociedade Espanhola de Oncologia Radiológica, da Sociedade Espanhola de Radiologia Vascular e Intervencionista e da Sociedade Espanhola de Medicina Nuclear e Imagem Molecular publicou recomendações para o tratamento multidisciplinar de metástases hepáticas no CCR⁷⁷. Eles relatam que há evidências clínicas de que o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 é seguro e bem tolerado e é indicado na doença hepática dominante de terceira linha após a quimioterapia ou associada à quimioterapia.

Diretrizes S3 do GGPO

O Programa Alemão de Diretrizes em Oncologia (GGPO) da AWMF (Associação das Sociedades Médico-Científicas da Alemanha), a Sociedade Alemã de Câncer e a German Cancer Aid publicaram a versão mais recente da Diretriz de Câncer Colorretal em 2019. Nela, recomenda-se que a SIRT com microesferas de resina Y-90 seja usada para metástases hepáticas disseminadas de CCR em pacientes nos quais não haja disponibilidade de outra terapia equivalente. Vários estudos da SIR-Spheres são discutidos em apoio a essa recomendação^{12,86-88}. Todos os pacientes com CCR devem ser avaliados por equipe multidisciplinar após a terapia primária (por exemplo, sistêmica ou cirúrgica). Os pacientes que recebem tratamento ablativo local (ablação por radiofrequência [ARF], termoterapia intersticial a laser [LITT], SIRT) devem ser apresentados à equipe multidisciplinar antes da terapia.

Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra

Em 2018, o NHS da Inglaterra autorizou o uso de SIRT com microesferas de resina Y-90 para pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia, limitado ao fígado, que atendessem aos critérios de inclusão. Esses critérios incluem uma recomendação de EMD, uma expectativa de vida superior a 3 meses, pacientes com evidência de progressão clínica durante ou após a quimioterapia à base de oxaliplatina e irinotecano, a menos que o paciente tenha uma contraindicação específica à quimioterapia ou não tenha tolerado nenhum dos esquemas, nenhuma evidência de ascite, cirrose ou hipertensão portal e pacientes sem metástases extra-hepáticas e com tumores hepáticos de volume $\leq 25\%$ ⁷⁹.

Jeyarajah *et al.* (2020) Algoritmo de consenso de especialistas dos EUA sobre o papel da SIRT com Y-90 no tratamento de CCRm dominante no fígado

Em 2020, um grupo de especialistas dos EUA publicou um algoritmo de consenso sobre o papel da SIRT usando microesferas de resina Y-90 no tratamento de CCRm dominante no fígado⁷¹. O algoritmo foi desenvolvido a partir de uma revisão da literatura e de um painel Delphi de várias etapas, que envolveu cirurgiões oncologistas, cirurgiões de transplante e cirurgiões hepato-pancreático-biliares. O painel distinguiu três categorias de tratamento, nas quais a SIRT usando microesferas de resina Y-90 foi considerada como tendo diferentes funções:

- CCRm hepático dominante (ressecável) tratável cirurgicamente
 - Embora a utilidade da SIRT nesses pacientes não esteja bem definida, ela pode ter uma função em pacientes selecionados.
- CCRm dominante no fígado não tratável cirurgicamente (ressecável limítrofe)
 - Em pacientes que precisam de um período de descanso da quimioterapia ou cuja doença falhou nas alternativas quimioterápicas disponíveis como controle local da doença para tratar o lado metastático dominante do fígado, enquanto a quimioterapia é interrompida, com o objetivo de melhorar a SLP do fígado.
 - SIRT como terapia de consolidação em pacientes após a quimioterapia de primeira linha. Mesmo em pacientes que apresentam resposta radiográfica completa, sabe-se que a quimioterapia sozinha não resulta em uma resposta patológica "completa" em 80% dos pacientes. A SIRT com Y-90 também tem sido usada para obter redução substancial do tumor além da quimioterapia como adjuvante do tratamento de segunda linha ou posterior, bem como para a indução de hipertrofia contralateral em pacientes com reservas hepáticas inadequadas.
 - SIRT para facilitar a redução do tamanho de tumores de CCRm dominantes no fígado para converter pacientes selecionados em qualificados para tratamento cirúrgico e como terapia adjuvante para diminuir ou estabilizar o volume do tumor antes de o paciente ser submetido à quimioterapia sistêmica, ablação de lesões ou ressecção hepática (consulte o Anexo 2).
- CCRm avançado dominante no fígado não tratável cirurgicamente (irressecável)
 - A SIRT com Y-90 foi recomendada para uso como terapia alternativa no tratamento de pacientes resistentes/refratários à quimioterapia com CCRm dominante no fígado.
 - Para controle local em pacientes com doença dominante no fígado que permanecem cirurgicamente não tratáveis após a quimioterapia de segunda linha, com o objetivo de melhorar a SLP do fígado (ou seja, pacientes que são intolerantes à quimioterapia ou que precisam de um período de descanso da quimioterapia).
 - Como uma estratégia de economia de quimioterapia ou de adiamento de tempo em pacientes com doença de pequeno volume que não é mais detectável após a quimioterapia.

Além do uso potencial em pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia, Jeyarajah *et al.* (2020) propõem que a SIRT com microesferas de resina Y-90 poderia ser usada em vários pontos do fluxograma para o tratamento de CCRm dominante no fígado. Eles também alertam para a necessidade de selecionar opções de tratamento que equilibrem o desejo de melhorar a sobrevida com as possíveis limitações do tratamento agressivo⁷¹.

Opinião de especialistas de Bekaii-Saab *et al.* (2019)

Uma publicação de 2019 baseou-se na opinião de especialistas para orientar as melhores práticas na seleção e no manejo de pacientes em tratamento de terceira linha.

Conforme mostrado na Figura 7, recomenda-se que a SIRT seja considerada como uma alternativa de tratamento de primeira linha para pacientes com doença hepática metastática dominante ou limitada ao fígado⁸⁰.

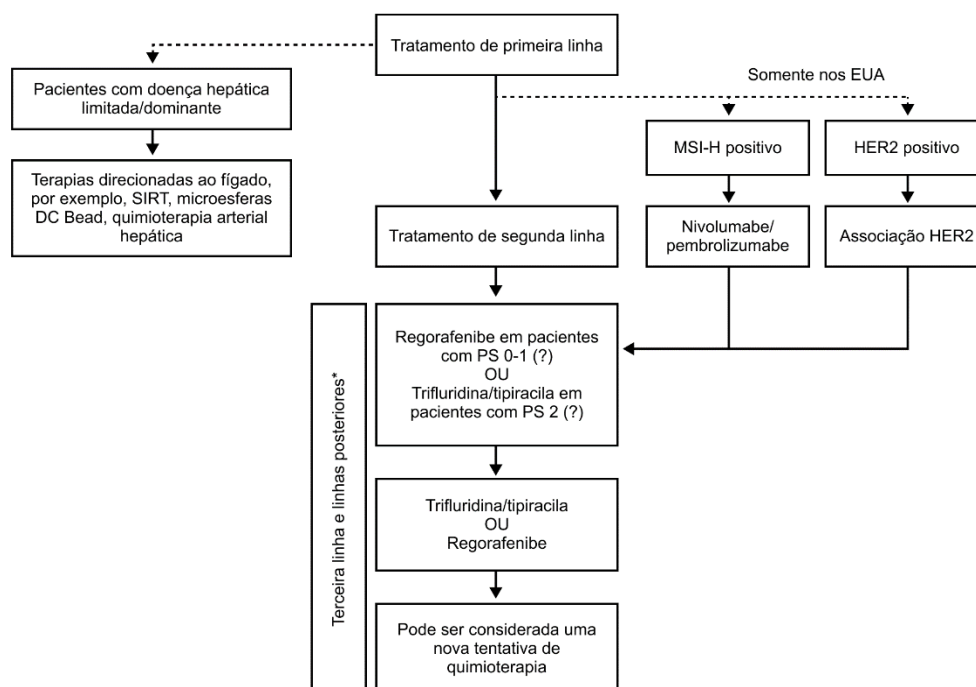


Figura 7. Estratégia de sequenciamento de tratamento de terceira linha e posterior para pacientes com câncer colorretal metastático proposta em Bekaii Saab et al. (2019)⁸⁰

Opinião de especialista de Wang et al. (2019)

Uma publicação de 2019 de Wang *et al.* relatou os resultados de uma revisão da literatura sobre o uso da SIRT em metástases hepáticas devido ao CCR, com a intenção de resumir as evidências e fazer recomendações que apoiem a integração da SIRT no paradigma de tratamento atual. Como terapia de primeira linha, associada à quimioterapia à base de oxaliplatina, a SIRT não tem sido recomendada rotineiramente, devido à falta de aumento da sobrevida nos estudos SIRFLOX, FOXFIRE e FOXFIRE Global. No entanto, os autores afirmam que o benefício significativo de sobrevida em tumores primários do lado direito justifica mais estudos⁸¹.

Na terapia de segunda linha, os autores afirmam que os desfechos de sobrevida da SIRT são semelhantes aos da quimioterapia sistêmica de segunda linha, embora os dados disponíveis sejam limitados e, portanto, sejam necessárias evidências complementares antes que a SIRT possa ser recomendada para pacientes irresssecáveis refratários. Em pacientes que falharam em duas ou mais linhas de quimioterapia sistêmica, os autores descobriram que a SIRT “confere um benefício significativo de sobrevida com baixa toxicidade (...)”, e apontam que ela é endossada pela NCCN e pela ESMO nesse cenário⁸¹.

Aranda *et al.* (2017) Recomendação de um painel de especialistas da Espanha

Aranda *et al.*⁸² descrevem o consenso de um painel de especialistas espanhóis reunidos para examinar a base de evidências disponível e formular recomendações locais específicas para o uso de microesferas de resina Y-90 em pacientes com metástases hepáticas colorretais irresssecáveis que são intolerantes ou refratárias à quimioterapia. Os autores observam que, para esse perfil de pacientes, as alternativas de tratamento são atualmente limitadas e frequentemente restritas aos cuidados paliativos exclusivos. O painel recomendou o uso de microesferas de resina Y-90 em pacientes refratários e intolerantes à quimioterapia; no entanto, também foi observado que os pacientes devem ser manejados por uma equipe multidisciplinar e que, para se qualificarem para o tratamento, os pacientes devem ter uma doença extra-hepática mínima e uma avaliação de performance-status (ECOG PS) de 0 a 1, e que a função hepática e o volume do fígado afetado também devem ajudar a orientar a tomada de decisão⁸². O painel também observou que, no momento do consenso, os resultados da análise combinada do FOXFIRE e do FOXFIRE Global ainda não haviam sido publicados e, portanto, não fez nenhuma recomendação com relação ao uso de primeira linha de microesferas de resina Y-90⁸²

Evidências clínicas de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das microesferas de resina Y-90.

Na presente submissão, apresentamos uma visão abrangente das evidências disponíveis para o embasamento do uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 para o tratamento de pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia. Realizamos duas revisões sistemáticas da literatura para assegurar que todos os estudos relevantes fossem identificados:

- Revisão sistemática 1: atualização da revisão sistemática da literatura com metanálise em rede Bayesiana realizada por Walter *et al.* (2020). Nessa atualização, foram incluídos ECRs e estudos observacionais comparativos de microesferas de resina Y90, cuidados paliativos exclusivos, TAS-102 ou REG. Nesta revisão, são descritos a metodologia da RSL, os resultados, incluindo os principais estudos comparativos para microesferas de resina Y-90, e os resultados da metanálise em rede.
- Revisão sistemática 2: uma RSL para identificar estudos observacionais, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas. Essa revisão foi incluída em resposta à crítica anterior da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm. As EMRs identificadas fornecem uma visão geral detalhada e atual dos dados de segurança disponíveis. É importante observar que as submissões de REG à ANS também incluíam EMRs, e há uma aceitação crescente do uso de EMRs para apoiar as avaliações de tecnologias da saúde. Mais adiante, na seção “Revisão sistemática da literatura de estudos observacionais e econômicos”, apresentamos uma visão geral dos dois principais registros de mundo real existentes sobre o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90.

Revisão sistemática da literatura e atualização da metanálise em rede

Já havia disponível na literatura uma RSL com metanálise de comparações indiretas em rede Bayesiana sobre o tópico exato de interesse da presente avaliação de tecnologia em saúde (Walter *et al.*, 2020)⁷. Esse estudo identificou estudos publicados até dezembro de 2018 que comparavam dois ou mais dos seguintes tratamentos para CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia: SIRT com microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG e CPE.

Foi realizada uma atualização das buscas sistemáticas de Walter *et al.* As atuais buscas de evidências incluíram estudos publicados de janeiro de 2018 a dezembro de 2022⁷. Embora a maior parte do ano de 2018 tenha sido incluída na pesquisa original relatada por Walter e colaboradores, optamos por ter alguma redundância ao incluir o ano de 2018 na atualização para evitar a perda de estudos relevantes devido a incompatibilidades nas datas de publicação/indexação. A presente revisão seguiu as diretrizes do Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions⁸⁹ e as orientações do Ministério da Saúde do Brasil (Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde)⁴⁸. Também foram observadas as recomendações do PRISMA (Principais itens para relatar revisões sistemáticas e metanálises) para metanálises de rede⁹⁰.

Métodos

Pergunta de pesquisa PICOT

A pergunta da pesquisa foi estruturada de acordo com a estrutura PICOT descrita na Tabela 3 e foi baseada na PICO definida pela ANS na revisão anterior das microesferas de resina Y-90.

“Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, a radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres) alcança melhores SG, SLP, taxa de resposta e perfil de eventos adversos em comparação com CPE/placebo, TAS-102 ou REG?”

Tabela 3. Pergunta de pesquisa estruturada de acordo com a estrutura PICOS para avaliar as evidências clínicas do tratamento do câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia.

| | |
|---------------------------|---|
| P – População | Pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia |
| I – Intervenção | Radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 |
| C – Comparação | CPE, TAS-102, REG ou placebo |
| O – Desfechos | <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão (SLP); • Sobrevida global (SG); • Taxa de resposta objetiva (TRO); • Eventos adversos (EAs). |
| T – Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado e estudos observacionais comparativos. |

Crêterios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ECRs e estudos observacionais que incluíram pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia e que compararam pelo menos duas das seguintes intervenções: SIRT com microesferas de resina Y-90, CPE, TAS-102 ou REG. Também foram incluídos estudos que compararam qualquer uma das intervenções com um grupo placebo. Foram excluídos estudos com desenhos, intervenções e populações diferentes dos estabelecidos pela pergunta PICOT.

Fontes de informação e estratégias de busca

As estratégias de busca na literatura para as bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL basearam-se nos termos MeSH/EMTREE, conforme apropriado para os mecanismos de busca utilizados (Tabela 4). As buscas foram realizadas em 3 de dezembro de 2022.

Tabela 4. Estratégia de busca dos bancos de dados eletrônicos, conforme a pergunta PICOS.

| Banco de dados | N  | Estratégia de busca | Acessos |
|--------------------------------------|----|---|------------|
| MEDLINE e EMBASE (através da EMBASE) | #1 | ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer') AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 400.691 |
| | #2 | ('colorectal cancer':ab.ti OR 'colorectal carcinoma':ab.ti) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 194.797 |
| | #3 | (#1 OR #2) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 403.715 |
| | #4 | ('tipiracil plus trifluridine'/exp OR 'regorafenib'/exp OR 'brachytherapy device'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 9.331 |
| | #5 | ('lonsurf':ab.ti OR 'tas 102':ab.ti OR 2022 'tas102':ab.ti OR 'tipiracil hydrochloride plus trifluridine':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil':ab.ti OR 'trifluridine plus tipiracil hydrochloride':ab.ti OR 'regorafenib':ab.ti OR bay 73 4506':ab.ti OR 'bay 73-4506':ab.ti OR 'bay 734506':ab.ti OR 'bay73 4506':ab.ti OR 'bay73-4506':ab.ti OR 'bay734506':ab.ti OR 'resihance':ab.ti OR 'stivarga':ab.ti OR 'sir-sphere':ab.ti OR 'sir-spheres':ab.ti OR 'sirshere':ab.ti OR 'sirsphere':ab.ti OR ('yttrium-90':ab.ti AND 'resin microspheres':ab.ti)) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 4.506 |
| | #6 | (#4 OR #5) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 4.301 |
| | #7 | ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/de OR 'controlled study'/de OR 'comparative study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'clinical trial' OR 'clinical trials' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trials' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized controlled trials' OR 'randomisation' OR 'randomization' OR rct OR 'random allocation' OR 'randomly allocated') | 11.822.616 |

| | | | |
|-----------------------------|-----|--|--------------|
| | | OR 'allocated randomly' OR placebo* OR 'prospective study'/de OR (allocated NEAR/2 random) OR (random* NEAR/1 assign*) OR random* OR ((single OR double OR triple OR treble) NEAR/1 (blind* OR mask*)) NOT ('case study'/de OR 'case report' OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | |
| | #8 | ('cohort analysis'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'follow up'/exp OR 'case control study'/exp OR ((case* NEXT/1 control*):ti.ab) OR cohort*:ab.ti OR (('follow up' OR followup) NEXT/1 (study OR studies)):ab.ti) OR 'retrospective study'/exp) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 4.646.242 |
| | #9 | (#7 OR #8) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 13.932.337 |
| | #10 | #3 AND #6 AND #9 AND ([embase]/lim OR [medline]/lim) | 2.668 |
| | #11 | #10 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) | 1.410 |
| The Cochrane Library | #1 | MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees | 9.373 |
| | #2 | "colorectal cancer" OR "colorectal carcinoma" OR "colorectal neoplasm" | 15.722 |
| | #3 | #1 OR #2 | 19.652 |
| | #4 | "lonsurf" OR "tas 102" OR "tas102" OR "tipiracil hydrochlorid plus trifluridine" OR "trifluridine plus tipiracil" OR "trifluridine plus tipiracil hydrochloride" OR "regorafenib" OR "bay 73 4506" OR "bay 73-4506" OR "bay 734506" OR "stivarga" OR "SIR-Sphere" OR "SIR-Spheres" OR "SIRSphere" | 816 |
| | #5 | #3 and #4 with Ano de publicação de 2018 a 2022. in Trials | 179 |
| Total | | | 1.589 |

Seleção de estudos

As duplicatas foram removidas com o software EndNote 20 (EndNote 20, Thomson Reuters, Nova York, NY) e dois revisores independentes (BMV e ALFA) selecionaram os artigos pelo título e pelo resumo para verificar a relevância com base nos critérios de inclusão. Discordâncias foram resolvidas por consenso. Em uma etapa posterior, os textos completos foram obtidos e examinados. Todo o processo de seleção de estudos foi feito com o software Rayyan QCRI⁹¹. Publicações diferentes do mesmo estudo foram incluídas se relatassem resultados distintos.

Extração de dados

Os dados foram coletados por meio de planilhas do Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) por dois revisores em duplicata. Quando os dados estavam faltando ou não estavam claros, foi feita uma tentativa de solicitar esclarecimentos aos autores por e-mail. Os conteúdos e formatos dos dados foram extraídos para corresponder às características dos

pacientes e aos resultados relatados na RSL anterior de Walter *et al.* 2020. Foram extraídas as seguintes informações:

- Características do estudo: autor e ano, tipo de estudo, intervenção(ões) e comparador(es), população e local(is);
- Características dos participantes: tamanho da amostra, idade mediana, gênero, classificação de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG PS), presença de mutação do sarcoma de rato de Kirsten (KRAS), presença de doença extra-hepática (DEH) além do local primário, presença de múltiplos locais de metástase extra-hepática;
- Terapias anteriores: número de esquemas de quimioterapia anteriores e medicamentos usados na terapia;
- Resultados de eficácia: SLP, SG e taxa de resposta;
- Desfechos de segurança: eventos adversos.

Métodos de metanálise de rede (MAR)

A análise foi conduzida para cada desfecho (SG e SLP de 5 anos) separadamente e pressupondo que o placebo, os CPE e a monoterapia com 5-FU pudessem ser tratados como um comparador comum dos CPE. Primeiro, a metanálise tradicional de pares pelo modelo dos efeitos aleatórios com o estimador Der Simonian e Laird foi ajustada para todos os pares de intervenções (incluindo os CPE) em que havia dados disponíveis (comparações diretas). A estatística I^2 foi calculada para se ter uma ideia da heterogeneidade. Os intervalos preditivos não foram estimados devido ao pequeno número de estudos para cada par de evidências diretas. Essas análises são essenciais para obter as estimativas de evidência direta e compará-las com os resultados da metanálise em rede (MAR), que inclui as evidências indiretas. Em seguida, foi realizada uma MAR para comparar a eficácia das intervenções entre si usando os CPE como âncora. O modelo proposto por Lu e Ades (2004) foi usado com a abordagem baseada em braço⁹². Para obter estimativas de hazard ratios (HR), foi escolhida a probabilidade binomial com uma ligação complemento log-log. Foram ajustados modelos de efeito fixo e aleatórios com homogeneidade de variâncias. A inspeção visual dos gráficos de autocorrelação foi usada para definir o intervalo de estreitamento e os gráficos de traços para definir o período de *burn-in* e a convergência. O tamanho amostral (número de iterações após o período de *burn-in*) foi escolhido para ter um erro de Monte Carlo menor que o erro padrão dividido por 20⁹³. Os valores de *thin*, *burn-in* e tamanho da amostra foram escolhidos para o modelo de efeitos aleatórios e, para ser prático, eles são repetidos e verificados para o modelo de efeito fixo. A suposição de consistência foi verificada usando o método de nó dividido. A comparação entre o ajuste dos modelos de efeitos fixos e aleatórios foi feita

usando o Critério de Informação de Desvio (CID). Todas as análises foram realizadas usando o programa R com o pacote “meta” para pares e o “gemtc” para rede. Os mesmos métodos usados por Walter *et al.* 2020 foram usados para atualizar as análises⁷.

Risco de viés em estudos individuais e qualidade do conjunto de evidências

Os novos ECRs foram avaliados quanto ao risco de viés usando a ferramenta de risco de viés da Cochrane RoB 2.0⁹⁴, considerando o processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfechos ausentes, aferição dos desfechos e seleção dos desfechos relatados. A avaliação de viés dos estudos não randomizados foi realizada com a ferramenta ROBINS-I (Risco de viés em estudos de intervenções não randomizados - de Intervenções)⁹⁵, considerando a avaliação do confundimento, a seleção de participantes, a classificação das intervenções, o desvio das intervenções pretendidas, os dados faltantes, a aferição dos desfechos e o relato seletivo de desfechos. Um revisor classificou os estudos em um primeiro momento (BMV) e isso foi verificado por um segundo revisor (ALFA). A qualidade da evidência foi avaliada por meio do GRADE (Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises)⁹⁶.

Resultados da RSL

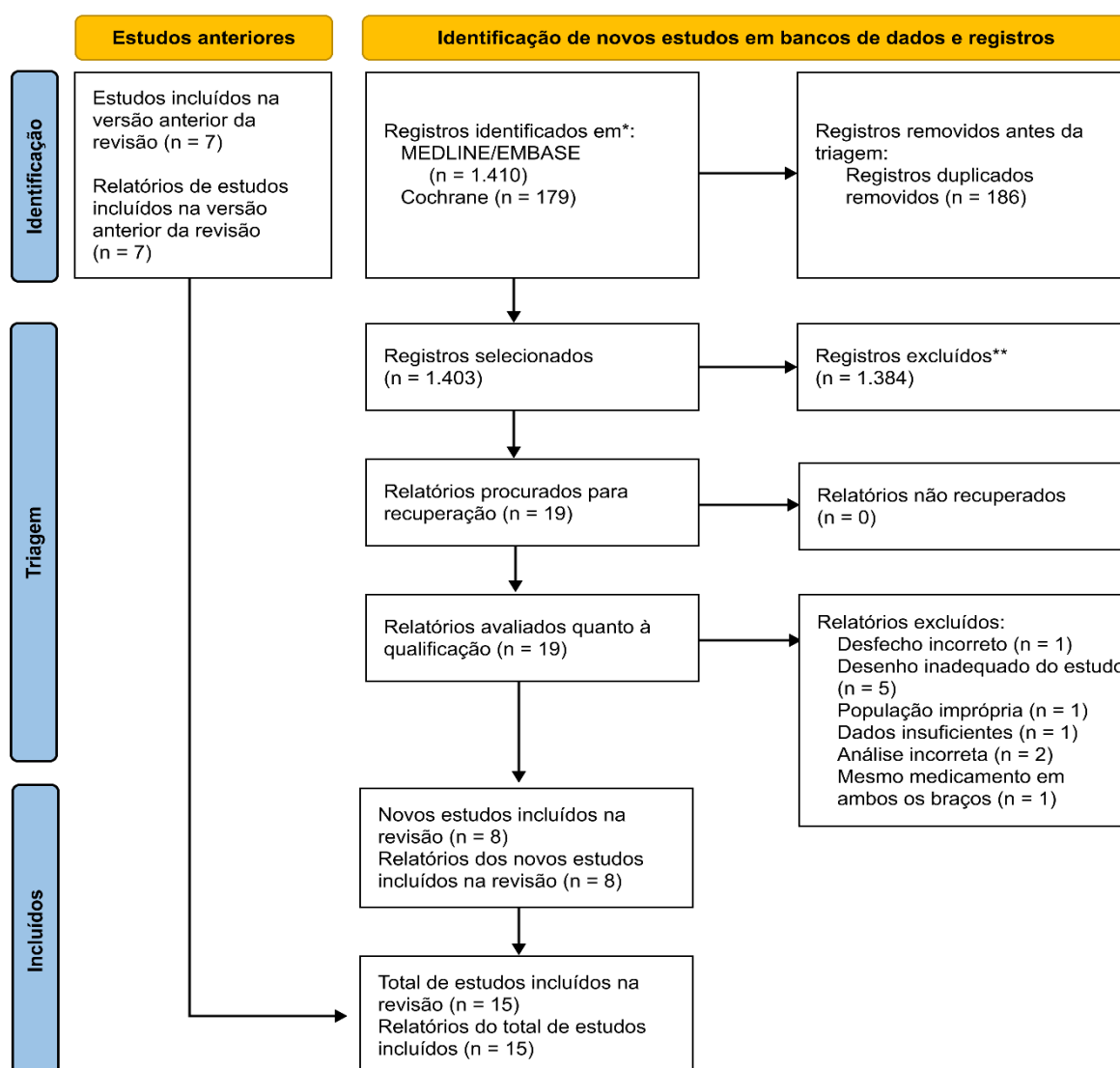
Características gerais dos estudos incluídos

A atualização da busca de RSL de Walter *et al.* 2020 produziu 1.589 títulos e resumos (dezembro de 2022)⁷. Após a remoção das duplicatas, 1.403 títulos e resumos foram avaliados quanto à qualificação. Desses, 19 artigos foram selecionados para acessar o texto completo. Oito novas publicações atenderam aos critérios de qualificação e foram incluídas na revisão^{8,9,37,97-101}, juntamente com os sete estudos incluídos por Walter *et al.* 2020⁷ (Figura 8). Dos oito novos estudos, três eram ensaios clínicos randomizados^{37,100,101} e os outros cinco eram estudos observacionais comparativos^{8,9,97-99}.

As principais características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 5. Dos novos oito estudos incluídos, não foram encontrados novos estudos avaliando a SIRT usando microesferas de resina Y-90. A maioria dos novos estudos comparou TAS-102 e REG^{8,9,97-99} enquanto um estudo comparou TAS-102 com um grupo placebo¹⁰⁰ e os outros dois compararam REG com um grupo placebo^{37,101}. Além disso, da atualização da RSL, três estudos avaliaram a presença das mutação KRAS^{37,99,101}: um estudo a encontrou na metade da

população⁹⁹, enquanto os outros dois a encontraram em cerca de um terço da amostra^{37,101}. Quatro estudos descreveram múltiplos locais de metástase extra-hepática, sendo que dois deles a encontraram em mais de 70% da população^{8,101}. Os dados demográficos e as características clínicas de toda população da revisão (n=15 estudos) estão resumidos na Tabela 6. A mediana da idade variou de 55 a 68 anos e a maioria dos pacientes era do sexo masculino. A proporção de exposição dos pacientes à quimioterapia prévia está resumida na Tabela 7 (n=15 estudos).

Figura 8. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção de estudos.



Adaptado de Page et al. 2021¹⁰² * As buscas no Medline e no Embase foram feitas simultaneamente no mecanismo de busca embase.com. ** Registros excluídos após avaliação do título e do resumo com a justificativa de não se enquadrarem na pergunta da pesquisa.

Tabela 5. Características dos estudos incluídos.

| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
|---|---------------------------------------|--|--|---|---|
| Hendlisz 2010 (NCT00199173) ¹² | ECR (aberto) | SIRT usando microesferas de resina Y-90 + 5-fluorouracila (n = 21) | 5-fluorouracila com cruzamento com SIRT após a progressão, a critério dos pesquisadores (n = 23) | Bélgica | CCRM limitado ao fígado |
| Bester 2012 ¹⁰³ | Estudo de intervenção não randomizado | SIRT com microesferas de resina Y-90 (n = 224) | CPE (n = 29) | Austrália | Apenas no fígado ou predominantemente no fígado |
| Seidensticker 2012 ¹³ | Observacional | SIRT com microesferas de resina Y-90 (n = 29) | CPE (n = 29) | Alemanha | Metástases de CCR apenas no fígado ou predominantemente no fígado |
| Yoshino 2012 (JapicCTI-090880) ¹⁰⁴ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia (n = 112) | Placebo (n = 57); cruzamento não permitido | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Grothey 2013 (CORRECT, NCT01103323) ¹⁰ | ECR | 160 mg de REG ao dia (n = 505) | Placebo (n = 255); cruzamento não permitido | América do Norte, Europa Ocidental, Israel, Austrália, Ásia e Europa Oriental | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Li 2015 (CONCUR, NCT01584830) ¹⁰⁵ | ECR | 160 mg de REG ao dia (n = 136) | Placebo (n = 68) | China, Hong Kong, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |

| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
|--|----------------|---|--|---|--|
| Mayer 2015 (RECOURSE, NCT01607957) ¹¹ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia (n = 534) | Placebo (n = 266); cruzamento não permitido | Japão, Estados Unidos, Europa e Austrália | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Moriwaki 2018 (REGOTAS) ⁸ | Observacional | TAS-102 (n = 327) | REG (n = 223) | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Sanoff 2018 (NCT01298570) ¹⁰⁰ | ECR | 160 mg de REG por dia nos dias 4 a 10 e nos dias 18 a 24 de cada ciclo de 28 dias + FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m ² , leucovorina 400 mg/m ² e 5-FU 400 mg/m ² seguido de 2400 mg/m ² durante 46 h) nos dias 1 e 2 e nos dias 15 e 16 (n = 120) | Placebo + FOLFIRI (irinotecano 180 mg/m ² , leucovorina 400 mg/m ² e 5-FU 400 mg/m ² seguido de 2400 mg/m ² durante 46 h) nos dias 1 e 2 e nos dias 15 e 16 (n = 61) | Estados Unidos e Irlanda | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Xu 2018 (TERRA, NCT01955837) ³⁷ | ECR | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia, 5 dias por semana, 2 dias de descanso, por 2 semanas, seguido por um período de descanso de 14 dias em ciclos de tratamento de 28 dias (n = 271) | Placebo duas vezes ao dia, 5 dias por semana, 2 dias de descanso, por 2 semanas, seguido por um período de descanso de 14 dias em ciclos de tratamento de 28 dias (n = 135) | China, República da Coreia e Tailândia | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Nakashima 2020 ⁹⁸ | Coorte | TAS-102 (n = 3777) | REG (n = 1501) | Japão | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Xu 2020 (CONCUR, NCT01584830) ¹⁰¹ | ECR | 160 mg de REG diariamente durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas (n = 112) | Placebo diariamente durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas (n = 60) | China, Hong kong e Taiwan | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Patel 2021 ⁹⁹ | Coorte | TAS-102 (n = 126) | REG (n = 95) | Estados Unidos | Não apenas metástases de CCR |

| Autor e ano | Tipo de estudo | Intervenção | Comparador | Local(is) | População |
|--------------------------|----------------|---|---|------------------|--|
| | | | | | com predominância no fígado |
| Vitale 2021 ⁹ | Observacional | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia nos dias 1 a 5 e 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias (n = 76) | 160 mg de REG diariamente nos dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 dias (n = 64) | Itália e Espanha | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |
| Hsieh 2022 ⁹⁷ | Observacional | 35 mg/m ² de TAS-102 duas vezes ao dia durante 5 dias por semana com 2 dias de descanso por 2 semanas consecutivas, seguidas de 14 dias de descanso. Repetido a cada 4 semanas. Monoterapia ou em combinação com anti-VEGF, anti-EGFR, irinotecano ou oxaliplatina (n = 50) | 160 mg de REG diariamente nos dias 1-21 com 7 dias de descanso. Repetido a cada 4 semanas. Monoterapia ou em combinação com anti-VEGF, anti-EGFR, irinotecano ou oxaliplatina (n = 75) | Taiwan | Não apenas metástases de CCR com predominância no fígado |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; CCR, câncer colorretal; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; REG, regorafenibe; SIRT, radioterapia interna seletiva; TAS-102, trifluridina/tipiracila; Y-90, ítrio-90. **Em negrito, os 8 novos estudos incluídos na atualização da RSL.**

Tabela 6. Resumo dos dados demográficos dos participantes.

| | N | Mediana da idade (anos) | Homens (%) | ECOG PS 0 (%) | ECOG PS 1 (%) | ECOG PS 2 (%) | Mutação KRAS (%) | DEH (%) | Metástases em múltiplos órgãos (%) |
|--|-------|-------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------------------------|
| TAS-102 versus REG | | | | | | | | | |
| Moriwaki 2018 TAS-102⁸ | 327 | 64 | 60 | 39 | 54 | 7 | 49† | NR | 77 |
| Moriwaki 2018 REG⁸ | 223 | 64 | 57 | 43 | 54 | 3 | 49† | NR | 73 |
| Nakashima 2020 TAS-102⁹⁸ | 3.777 | 68 | 60 | NR | NR | NR | NR | NR | 28 |
| Nakashima 2020 REG⁹⁸ | 1.501 | 66 | 62 | NR | NR | NR | NR | NR | 30 |
| Patel 2021 TAS-102⁹⁹ | 126 | 55 | 45,2 | 27,0 | 46,8 | 4,0 | 53,3 | NR | NR |
| Patel 2021 REG⁹⁹ | 95 | 57 | 54,7 | 25,3 | 32,6 | 3,2 | 52,5 | NR | NR |
| Vitale 2021 TAS-102⁹ | 76 | NR | NR | 50 | 49 | 1 | 48† | NR | NR |
| Vitale 2021 REG⁹ | 64 | NR | NR | 45 | 50 | 5 | 62† | NR | NR |
| Hsieh 2022 TAS-102⁹⁷ | 50 | 64 | 52 | NR | NR | NR | 64† | NR | NR |
| Hsieh 2022 REG⁹⁷ | 75 | 64 | 59 | NR | NR | NR | 60† | NR | NR |
| TAS-102 versus placebo | | | | | | | | | |
| Yoshino 2012 TAS-102 ¹⁰⁴ | 112 | 63 | 57 | 64 | 33 | 2,7 | 40 | NR | 78 |
| Yoshino 2012 placebo ¹⁰⁴ | 57 | 62 | 49 | 61 | 37 | 1,8 | 46 | NR | 81 |
| Mayer 2015 TAS-102 ¹¹ | 534 | 63 | 61 | 53 | 44 | NR | 51 | NR | NR |
| Mayer 2015 placebo ¹¹ | 266 | 63 | 62 | 55 | 45 | NR | 51 | NR | NR |
| Xu 2018 TAS-102³⁷ | 271 | 58 | 63 | 24 | 76 | NR | 37 | NR | 39*** |
| Xu 2018 placebo³⁷ | 135 | 56 | 62 | 22 | 78 | NR | 37 | NR | 39*** |
| REG versus placebo | | | | | | | | | |

| | N | Mediana da idade (anos) | Homens (%) | ECOG PS 0 (%) | ECOG PS 1 (%) | ECOG PS 2 (%) | Mutação KRAS (%) | DEH (%) | Metástases em múltiplos órgãos (%) |
|--|------|-------------------------|------------|---------------|---------------|---------------|------------------|---------|------------------------------------|
| Grothey 2013 REG ¹⁰ | 505 | 61 | 62,0 | 52,0 | 48,0 | NR | 54,0 | NR | NR |
| Grothey 2013 placebo ¹⁰ | 255 | 61 | 60,0 | 57,0 | 43,0 | NR | 62,0 | NR | NR |
| Li 2015 REG ¹⁰⁵ | 136 | 58 | 63 | 26 | 74 | NR | 34 | NR | 79 |
| Li 2015 placebo ¹⁰⁵ | 68 | 56 | 49 | 22 | 78 | NR | 26 | NR | 78 |
| Sanoff 2018 REG¹⁰⁰ | 120 | 62 | 57 | 43 | 57 | NR | 45 [†] | NR | NR |
| Sanoff 2018 placebo¹⁰⁰ | 61 | 62 | 52 | 38 | 62 | NR | 61 [†] | NR | NR |
| Xu 2020 REG¹⁰¹ | 112 | 58 | 66 | 28 | 72 | NR | 35 | NR | 83 |
| Xu 2020 placebo¹⁰¹ | 60 | 55 | 45 | 22 | 78 | NR | 27 | NR | 78 |
| SIRT versus CPE | | | | | | | | | |
| Hendlisz 2010 SIRT ¹² | 21 | 62 | 48 | 71 | 24 | 5 | NR | 0§ | 0§ |
| Hendlisz 2010 CPE ¹² | 23 | 62 | 78 | 74 | 22 | 4 | NR | 0§ | 0§ |
| Bester 2012 SIRT ¹⁰³ | 224 | 67* | 63 | 85 | NR | NR | NR | 38 | NR |
| Bester 2012 CPE ¹⁰³ | 51** | 66* | 69 | NR | NR | NR | NR | 33 | NR |
| Seidensticker 2012 SIRT ¹³ | 29 | 62* | 76 | NR | NR | 80¥ | NR | 48,3 | NR |
| Seidensticker 2012 CPE ¹³ | 29 | 61* | 79 | NR | NR | 80¥ | NR | 48,3 | NR |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; ECOG PS, classificação de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste; DEH, doença extra-hepática além do local primário; KRAS, sarcoma de rato de Kirsten; N, número de pacientes; NR, não relatado; REG, regorafenibe; SIRT, radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90; TAS-102, trifluridina/tipiracila. Em negrito, os 8 novos estudos incluídos na atualização da RSL.

* Idade média; ** Também foram incluídos pacientes com outros tumores primários; *** ≥ 3 locais com metástases

¥ Índice de Karnofsky, não ECOG PS

§ Doença extra-hepática listada como critério de exclusão

Mutação RAS, não KRAS

Tabela 7. Resumo das terapias sistêmicas anteriores.

| | Esquemas quimioterápicos anteriores (%) | | | | | | | | | | Irinotecano (%) | Oxaliplatina (%) | Bevacizumabe (%) | Cetuximabe (%) | REG (%) |
|--------------------------------------|---|-----|-----|------|------|-----|------|-----|------|----|-----------------|------------------|------------------|----------------|---------|
| | Quaisquer | 1 | 1-2 | 2 | 3 | ≥ 3 | 4 | ≥ 4 | ≥5 | 6 | | | | | |
| TAS-102 versus REG | | | | | | | | | | | | | | | |
| Moriwaki 2018 TAS-102 ⁸ | NR | NR | NR | NR | NR | 50 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Moriwaki 2018 REG ⁸ | NR | NR | NR | NR | NR | 48 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Nakashima 2020 TAS-102 ⁹⁸ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 76 | 72 | 74 | 11 | NR |
| Nakashima 2020 REG ⁹⁸ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 76 | 66 | 72 | 15 | NR |
| Patel 2021 TAS-102 ⁹⁹ | NR | 6,3 | NR | 31 | 28,6 | NR | 20,6 | NR | 13,5 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Patel 2021 REG ⁹⁹ | NR | 4,2 | NR | 30,5 | 23,2 | NR | 23,2 | NR | 18,9 | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Vitale 2021 TAS-102 ⁹ | NR | NR | NR | 55 | 37 | NR | NR | 8 | NR | NR | 97 | 95 | NR | NR | NR |
| Vitale 2021 REG ⁹ | NR | NR | NR | 50 | 39 | NR | NR | 11 | NR | NR | 98 | 92 | NR | NR | NR |
| Hsieh 2022 TAS-102 ⁹⁷ | NR | NR | NR | 40 | 44 | NR | 16 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Hsieh 2022 REG ⁹⁷ | NR | NR | NR | 33 | 33 | NR | 14 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| TAS-102 versus placebo | | | | | | | | | | | | | | | |
| Yoshino 2012 TAS-102 ¹⁰⁴ | NR | NR | NR | 15 | NR | 85 | NR | NR | NR | NR | 100 | 100 | 78 | 63 | NR |
| Yoshino 2012 placebo ¹⁰⁴ | NR | NR | NR | 23 | NR | 77 | NR | NR | NR | NR | 100 | 100 | 82 | 63 | NR |
| Mayer 2015 TAS-102 ¹¹ | NR | NR | NR | 18 | 22 | NR | NR | 60 | NR | NR | 100 | 100 | 100 | NR | 17 |
| Mayer 2015 placebo ¹¹ | NR | NR | NR | 17 | 20 | NR | NR | 63 | NR | NR | 100 | 100 | 100 | NR | 20 |
| Xu 2018 TAS-102 ³⁷ | 45 | NR | NR | 23 | 27 | NR | NR | 50 | NR | NR | NR | NR | 19 | NR | NR |
| Xu 2018 placebo ³⁷ | 51 | NR | NR | 19 | 27 | NR | NR | 55 | NR | NR | NR | NR | 20 | NR | NR |

| | Esquemas quimioterápicos anteriores (%) | | | | | | | | | | Irinotecano (%) | Oxaliplatina (%) | Bevacizumabe (%) | Cetuximabe (%) | REG (%) |
|---------------------------------------|---|----|------|----|----|-----|----|------|-----|-----|-----------------|------------------|------------------|-------------------|---------|
| | Quaisquer | 1 | 1-2 | 2 | 3 | ≥ 3 | 4 | ≥ 4 | ≥5 | 6 | | | | | |
| REG versus placebo | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grothey 2013 REG ¹⁰ | NR | NR | 27,0 | NR | 25 | NR | NR | 49,0 | NR | NR | NR | NR | 100 | NR | NR |
| Grothey 2013 placebo ¹⁰ | NR | NR | 25,0 | NR | 28 | NR | NR | 47,0 | NR | NR | NR | NR | 100 | NR | NR |
| Li 2015 REG ¹⁰⁵ | NR | NR | NR | 23 | 24 | NR | NR | 54 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Li 2015 placebo ¹⁰⁵ | NR | NR | NR | 21 | 28 | NR | NR | 51 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Sanoff 2018 REG ¹⁰⁰ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 63 | 9 | NR |
| Sanoff 2018 placebo ¹⁰⁰ | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 67 | 7 | NR |
| Xu 2020 REG ¹⁰¹ | 63 | NR | NR | 25 | 18 | NR | NR | 57 | NR | NR | NR | NR | 23,0 | 20,0 ^a | NR |
| Xu 2020 placebo ¹⁰¹ | 65 | NR | NR | 18 | 25 | NR | NR | 57 | NR | NR | NR | NR | 22,0 | 20,0 ^a | NR |
| SIRT versus CPE | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hendlisz 2010 SIRT ¹² | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 62 | 19 | NR | NR | NR |
| Hendlisz 2010 CPE ¹² | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | 87 | 8.7 | NR | NR | NR |
| Bester 2012 SIRT ¹⁰³ | 91 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Bester 2012 CPE ¹⁰³ | 92 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| Seidensticker 2012 SIRT ¹³ | NR | 0 | NR | 28 | 31 | NR | 34 | NR | 3,4 | 3,4 | 90 | 90 | 52 | 52 | NR |
| Seidensticker 2012 CPE ¹³ | NR | 0 | NR | 34 | 38 | NR | 24 | NR | 10 | 3,4 | 100 | 90 | 48 | 66 | NR |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; NR, não relatado; TAS-102, trifluridina/tipiracila; REG, regorafenibe; SIRT, radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90. ^aanti-VEGF e anti-EGFR. EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular Em negrito, os 8 novos estudos incluídos na atualização da RSL.

Resumo dos estudos com microesferas de resina Y-90

A RSL para a metanálise em rede identificou três estudos comparativos que incluíam microesferas de resina Y-90. Como esses são os principais estudos comparativos que sustentam esta submissão, eles serão discutidos em detalhes a seguir:

Bester 2012¹⁰³

O estudo de Bester *et al.* foi o maior estudo comparativo favorável ao uso de SIR-Spheres em pacientes com CCRm irresssecável, dominante no fígado, refratário ou intolerante à quimioterapia. Esse estudo retrospectivo de coorte analisou os resultados de sobrevida de pacientes que receberam SIR-Spheres em comparação com pacientes controle encaminhados ao médico responsável pelo tratamento para terapia convencional ou CPE com 339 pacientes com metástases hepáticas dominantes irresssecáveis refratárias à quimioterapia, incluindo 253 pacientes com CCRm.

O estudo excluiu pacientes com metástases extra-hepáticas extensas, índice ECOG PS >2, carga tumoral hepática excessiva (>75%) e/ou função hepática comprometida. Isso garantiu que o grupo controle de tratamento padrão, que incluía pacientes não aptos para a SIRT com microesferas de resina Y-90 devido ao potencial de entrega não direcionada ao trato gastrointestinal ou aos pulmões, ou por motivos relacionados ao consentimento do paciente (por exemplo, recusa ou escolha de outra opção de tratamento), provavelmente não representaria pacientes com doença mais avançada.

Os pesquisadores relataram que a mediana da SG foi prolongada nos 224 pacientes com CCRm refratário à quimioterapia que receberam SIR-Spheres em comparação com 29 pacientes controle com CCRm que receberam CPE (11,9 *versus* 6,6 meses; aproximadamente HR=0,50; p<0,001). Em uma análise multivariável, a SIRT com SIR-Spheres foi o único preditor significativo de sobrevida prolongada (HR=0,57; p=0,002).

Embora incluído na submissão anterior à ANS, o estudo Bester 2013 não foi incluído na presente submissão e nem na metanálise em rede pois se tratava da mesma população de pacientes relatada pelo estudo Bester 2012. O estudo Bester 2012 foi incluído pela ANS em sua RSL realizada para informar a submissão anterior da ANS; no entanto, havia preocupações com o risco de viés por confundimento, principalmente porque a análise principal baseava-se em pacientes com câncer em qualquer local, e de viés de seleção dos participantes. Embora o

estudo tenha incluído pacientes com diferentes tipos de câncer, os pesquisadores tomaram várias medidas para reduzir o viés de seleção: a coorte de pacientes consistia em pacientes que haviam sido encaminhados para possivelmente receber microesferas de resina Y-90 e que tinham tumores refratários à quimioterapia. Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, na qual foram realizadas investigações complementares para determinar a viabilidade de receber microesferas de resina Y-90. Após essa avaliação, os pacientes que foram considerados não aptos devido a características que indicavam doença mais avançada, por exemplo, metástases extra-hepáticas extensas, índice ECOG > 2, carga tumoral excessiva e/ou função hepática comprometida, foram excluídos do estudo. Somente os pacientes que não eram aptos com base em uma análise caso a caso e devido a motivos que não influenciavam a gravidade, como anatomia vascular desfavorável, foram incluídos na coorte de tratamento padrão (grupo controle do estudo). A análise mostrou que não houve diferenças estatisticamente significativas entre as características basais dos pacientes nas coortes de microesferas de resina Y-90 e de tratamento padrão.

A revisão da ANS também destacou que os dados de segurança foram relatados para todos os pacientes dentro da coorte de microesferas de resina Y-90 e não com base no tipo de câncer. Portanto, esses resultados de segurança não foram incluídos na análise da MAR, e uma revisão da literatura foi realizada novamente para identificar estudos observacionais que evidências do mundo real sobre a segurança.

Seidensticker 2012¹³

O estudo de Seidensticker *et al.* (2012) foi um estudo de coorte comparativo ajustado por pareamento realizado na Alemanha que avaliou a eficácia do SIR-Spheres em pacientes com CCRm irressecável, com predominância no fígado, refratários ou intolerantes à quimioterapia. O estudo comparou SIR-Spheres mais cuidados paliativos *versus* apenas CPE. O desfecho primário do estudo foi a SG.

Foram comparados 29 pacientes que receberam SIRT usando SIR-Spheres prospectivamente com uma coorte contemporânea de mais de 500 pacientes que receberam CPE em três centros na Alemanha. Inicialmente, os pacientes foram comparados quanto a tratamentos anteriores e carga tumoral e, em seguida, foram identificados consecutivamente

29 pacientes com dois ou mais de quatro critérios de comparação: metástases sincrônicas/metacrônicas, carga tumoral, aumento de FA e/ou CEA >200 U/ml.

Os pacientes que receberam SIR-Spheres tiveram sobrevida significativamente maior do que a da coorte controle que recebeu apenas CPE (SG mediana de 8,3 *versus* 3,5 meses; HR=0,26; IC95%: 0,15-0,48; $p<0,001$). Em uma análise multivariável, a SIRT com microesferas de resina Y-90 foi o único preditor significativo de sobrevida prolongada (RR=0,30; IC95%: 0,16-0,55; $p<0,001$). Além disso, após a radioembolização, observou-se resposta parcial em 12 pacientes (41,4%) e doença estável em 5 pacientes (17,2%).

Este estudo foi excluído da RSL realizada pela ANS na submissão anterior devido à sua metodologia retrospectiva e ao grupo controle não contemporâneo. Entretanto, os pacientes tratados com microesfera de resina Y-90 foram tratados prospectivamente. Uma abordagem retrospectiva foi usada apenas para identificar o melhor pareamento para os pacientes controle nessa análise ajustada por pareamento. Essa abordagem forneceu uma coorte de mais de 500 pacientes disponíveis para identificar as correspondências em pares mais próximas, e a coorte resultante de microesferas de resina Y-90 de fato incluiu pacientes com uma carga tumoral maior do que os pacientes que receberam CPE.

Apesar das limitações sugeridas pela revisão da ANS, este estudo atendeu aos nossos critérios de inclusão de RSL e, acreditamos, fornece dados comparativos de eficácia e segurança de qualidade específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia ou intolerante à quimioterapia.

*Hendlisz et al. 2010*¹²

Hendlisz *et al.* relataram um estudo randomizado de Fase III comparando os CPE, que consiste em infusão intravenosa de 5-FU isolada (uso paliativo) ou com SIR-Spheres. O estudo incluiu pacientes com CCRm refratário à quimioterapia com metástases somente no fígado. O desfecho primário foi o tempo para progressão no fígado. É importante observar que, na progressão, o desenho do estudo permitiu que os pacientes no braço controle de cuidados paliativos e 5-FU passassem para o outro lado, para que pudessem receber SIR-Spheres se ainda estivessem aptos. Embora esse desenho não permita que o estudo mostre uma diferença na SG, ele foi considerado pelos pesquisadores como uma necessidade ética. Embora o tamanho do estudo tenha sido menor do que o habitual para um estudo de Fase III

(46 pacientes randomizados; 44 qualificados para análise), os pesquisadores calcularam o tamanho amostral a partir de um grande efeito de tratamento (poder estimado de 90%); foram necessárias 35 progressões para demonstrar um aumento na mediana de tempo para a progressão hepática de 6 a 18 semanas em pacientes que receberam SIR-Spheres.

O estudo satisfaz seu desfecho primário, demonstrando um tempo para a progressão hepática significativamente maior em pacientes que receberam SIR-Spheres mais 5-FU em comparação com cuidados paliativos e 5-FU: 5,5 *versus* 2,1 meses ($p=0,003$) e $HR=0,38$ (IC 95%: 0,20-0,72). A mediana do tempo para progressão em qualquer local do corpo (não apenas progressão hepática) também foi significativamente maior nos pacientes que receberam SIR-Spheres mais 5-FU em comparação com apenas 5-FU (4,5 *versus* 2,1 meses, respectivamente; $HR=0,51$, IC 95%: 0,28-0,94; $p=0,03$).

Como esperado pelo desenho do estudo, não houve diferença significativa na SG. É possível que isso se deva ao fato de que, após a progressão da doença, 10 pacientes (43,5%) no braço cuidados paliativos e 5-FU passaram a receber apenas SIR-Spheres como terapia de resgate. No total, 16 pacientes no braço controle de 5-FU e 9 pacientes no braço SIR-Spheres mais 5-FU receberam tratamento complementar após a progressão. No geral, houve uma diferença de 2,7 meses na mediana da SG (10,0 *versus* 7,3 meses) entre os braços de combinação e apenas 5-FU, respectivamente ($HR=0,92$; IC95%: 0,47-1,78; $p=0,80$). Um paciente no braço SIR-Spheres teve o tamanho das metástases hepáticas reduzido o suficiente para permitir uma hepatectomia direita. A taxa de resposta objetiva foi avaliada pela revisão radiológica local usando RECIST 1,0. As taxas de resposta geral no braço cuidados paliativos e 5-FU e no braço SIR-Spheres mais 5-FU foram 0 de 23 pacientes (0%) e 2 de 21 pacientes (9,5%; $p=0,22$), respectivamente, e as taxas de controle da doença (resposta parcial e doença estável) foram 8 (35%) de 23 pacientes e 18 (86%) de 21 pacientes ($p=0,001$), respectivamente.

O tratamento com SIR-Spheres mais 5-FU foi bem tolerado, com um número maior de pacientes sofrendo um EA grave no braço cuidados paliativos e 5-FU (6 *versus* 1, respectivamente; $p=0,10$). Os pesquisadores observaram que esse aumento de EAs no braço controle provavelmente se deveu à menor eficácia do 5-FU isolado e à progressão mais rápida da doença. Os pesquisadores recomendaram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 deve

ser considerada como alternativa terapêutica válida em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia limitada ao fígado.

Na RSL realizada pela ANS na avaliação da submissão anterior, Hendlisz *et al.* (2010)⁸² foi excluído porque o braço controle incluía pacientes que ainda estavam recebendo quimioterapia. No entanto, conforme indicado pelo título do artigo, esse era o padrão de tratamento na época do estudo, e foi considerado antiético que os pacientes da coorte de controle não recebessem quimioterapia. Esse estudo atendeu aos nossos critérios de inclusão e aos critérios de inclusão da RSL anterior realizada por Walter *et al.* 2020⁷ e nos fornece dados valiosos de eficácia e segurança em um ECR para pacientes com CCRm refratário à quimioterapia.

Resultados da metanálise de rede (MAR)

Sobrevida global

A análise contou com 14 estudos. Quatro estudos compararam REG com CPE^{10,101,105}, três estudos compararam TAS-102 com CPE^{11,37,104}, três estudos compararam SIRT com microesferas de resina Y-90 com CPE^{12,13,103} e outros quatro estudos compararam TAS com REG^{8,98} (Figura 9.). O modelo de efeito fixo teve o melhor ajuste ($CDI < 3$) e foi escolhido para a análise de caso base. Os resultados do modelo de efeitos aleatórios foram calculados em uma análise de sensibilidade, sem alteração na interpretação geral dos resultados. Os valores de SUCRA e as estimativas de HR sugerem que a SIRT com microesferas de resina Y-90 é a melhor intervenção de todos os tratamentos comparados (estimativas pontuais do tamanho do efeito), seguida por TAS-102, REG e CPE no modelo de efeito fixo (Tabela 8; Tabela 9; Anexo 3). Considerando os resultados das comparações diretas e indiretas, qualquer um dos comparadores ativos pode ser considerado superior aos CPE. As evidências atuais não permitem demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre SIRT com microesferas de resina Y-90, TAS-102 e REG em termos de SG.

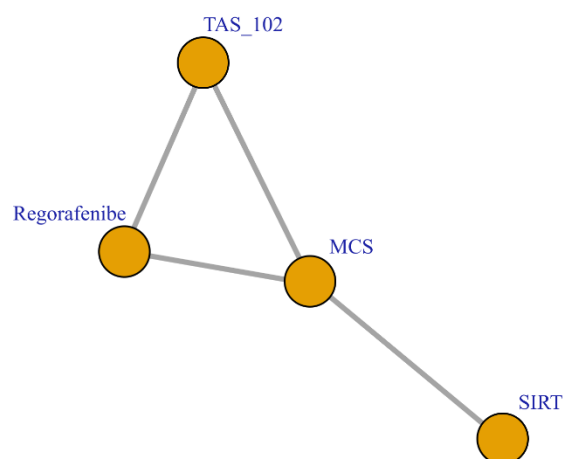


Figura 9. Gráfico de rede da SG. Os nós refletem os pacientes de cada tratamento, e as bordas representam a comparação entre os tratamentos.

Tabela 8. Tabela comparativa de hazard ratio do modelo de efeito fixo comparando os quatro grupos de tratamento quanto à SG.

| Efeito fixo | CPE | REG | SIRT | TAS-102 |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CPE | CPE | 0,78 (0,57, 1,05) | 0,48 (0,27, 0,87) | 0,62 (0,46, 0,83) |
| REG | 1,29 (0,96, 1,74) | REG | 0,62 (0,32, 1,21) | 0,79 (0,6, 1,06) |
| SIRT | 2,08 (1,15, 3,76) | 1,61 (0,83, 3,15) | SIRT | 1,28 (0,65, 2,48) |
| TAS-102 | 1,62 (1,21, 2,19) | 1,26 (0,95, 1,68) | 0,78 (0,4, 1,53) | TAS-102 |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila; SIRT, radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90. Os comparadores de referência (numerador) para a interpretação da HR são apresentados na primeira linha.

Tabela 9. Valores SUCRA das intervenções no modelo de efeito fixo quanto à SG.

| Modelo de efeito fixo | |
|-----------------------|--------|
| Intervenção | SUCRA |
| CPE | 0,0190 |
| REG | 0,3643 |
| TAS-102 | 0,7246 |
| SIRT | 0,8920 |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila; SIRT, radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90.

Sobrevida livre de progressão

Os dados para as análises foram fornecidos por oito estudos. Quatro estudos compararam REG com CPE^{10,100,101,105}, três estudos compararam TAS-102 com CPE^{11,37,104} e um estudo comparou TAS com REG⁹⁷ (Figura 10). Não havia informações suficientes para incluir a SIRT com microesferas de resina Y-90 na análise de SLP. Os valores de SUCRA e as estimativas de HR sugerem que a TAS-102 tem a maior probabilidade de ser a melhor intervenção na SLP, seguida por REG e CPE no modelo de efeito fixo; uma análise de sensibilidade usando o modelo de efeitos aleatórios teve resultados semelhantes (Tabela 10; Tabela 11; Anexo 3).

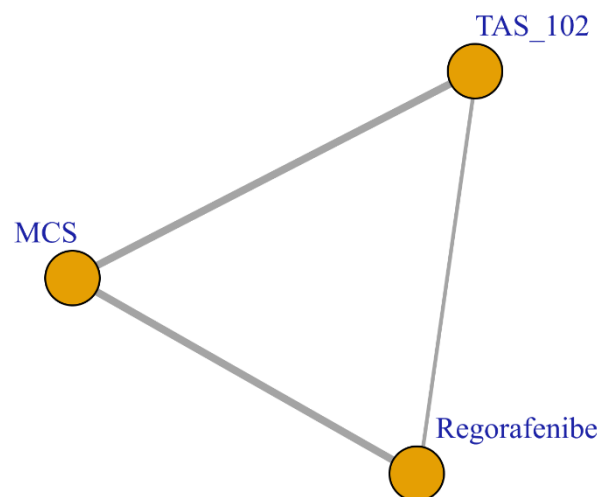


Figura 10. Gráfico em rede da sobrevida livre de progressão. Os nós refletem os pacientes de cada tratamento, e as bordas representam a comparação entre os tratamentos.

Tabela 10. Tabela comparativa de hazard ratio dos modelos de efeito fixos e aleatório comparando os quatro grupos de tratamento quanto à sobrevida livre de progressão.

| Efeito fixo | CPE | REG | TAS-102 |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CPE | CPE | 0,46 (0,33, 0,63) | 0,44 (0,31, 0,62) |
| REG | 2,19 (1,58, 3,02) | REG | 0,97 (0,65, 1,44) |
| TAS-102 | 2,26 (1,6, 3,18) | 1,03 (0,69, 1,54) | TAS-102 |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe, TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Os comparadores de referência (numerador) da interpretação da HR são apresentados na primeira linha.

Tabela 11. Valores SUCRA das intervenções em modelos de efeitos fixo e aleatório de sobrevida livre de progressão.

| Modelo de efeito fixo | |
|-----------------------|--------|
| Intervenção | SUCRA |
| CPE | 0,0000 |
| REG | 0,7206 |
| TAS-102 | 0,7794 |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Eventos adversos

Com relação aos EAs, quatro estudos compararam REG com CPE^{10,100,101,105}, três estudos compararam TAS-102 com CPE^{11,37,104}, dois estudos compararam TAS-102 com REG^{8,9} e dois estudos compararam SIRT com microesferas de resina Y-90 com CPE^{12,13}. Com relação aos EAs do REG, os EAs mais frequentes de grau 3 ou superior relacionados ao REG foram reação cutânea grave mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação^{10,100,101,105}. No estudo principal, os EAs de grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento ocorreram em 270 (54%) pacientes que receberam REG e em 35 pacientes que receberam placebo (14,0%)¹⁰. Embora a diferença nos EAs não pareça afetar a QVRS, não foram relatadas diferenças clinicamente relevantes em medidas validadas de qualidade de vida relacionada à saúde entre os grupos REG e placebo^{10,101}. O QLQC-30 e o EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) não abordam alguns dos EAs tipicamente associados ao REG (por exemplo, reação cutânea mão-pé), portanto, ainda não está claro como esse EA de alta incidência no grupo intervenção pode ser muito debilitante para os pacientes, afetando sua capacidade de realizar atividades cotidianas. Das 110 mortes relatadas durante o estudo (REG n=69, 14,0%; placebo n=41, 16,0%), 11 (REG n=8, 2,0%; placebo n=3, 1%) foram atribuídas a EAs não associados à progressão da doença¹⁰. No grupo REG, esses EAs foram pneumonia (n=2), sangramento gastrointestinal (n=2), obstrução intestinal (n=1), hemorragia pulmonar (n=1), convulsão (n=1) e morte súbita (n=1)¹⁰.

TAS-102 foi associado a poucos EAs graves, sendo a neutropenia o EA clinicamente significativo mais frequentemente observado (grau 3 ou 4), relatado em 38% (200/528) dos

pacientes no ECR RECOURSE¹¹ e em 50% (57/113) dos pacientes em outro ECR. Entre os 533 pacientes que receberam TAS-102 no ECR RECOURSE de Mayer *et al.*, a neutropenia febril ocorreu em 4%, e os EAs resultaram em uma morte, que foi atribuída a choque séptico¹¹.

Em um estudo observacional japonês (550 pacientes), a incidência de toxicidades não hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (47% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% *versus* 0%; $p < 0,001$). 0%; $p < 0,001$), enquanto a incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou mais foi maior no grupo TAS-102 do que no grupo REG (39% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de neutropenia (33% *versus* 3%; $p < 0,001$)⁸. No estudo de Vitale *et al.*, ocorreram EAs de grau 3 ou mais relacionados ao medicamento em 57% dos pacientes que receberam tratamento com REG em comparação com 37% dos pacientes que receberam tratamento com TAS-102⁹. Ambos os estudos que compararam o REG e a TAS-102 afirmam que esses EAs podem causar sofrimento significativo e exigir o ajuste da dose e a interrupção do tratamento^{8,9}. Morawaki *et al.*⁸ relataram que a interrupção do tratamento do estudo devido a toxicidades relacionadas ao tratamento foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (24% *versus* 7%; $p < 0,001$).

Comparativamente, o perfil de segurança da SIRT com microesferas de resina Y-90 é menos grave. Seindensticker *et al.*¹³ relataram EAs predominantemente transitórios, sem risco de vida e autolimitados, como fadiga de grau 1-2 em 20 pacientes (69%) nos primeiros 14 dias após a radioembolização, dor abdominal leve e náusea (grau 1) ocorridas durante as primeiras 24 horas após a radioembolização em 14 pacientes (48,3%) e úlcera gastrointestinal de grau 2 em 3 pacientes (10,3%). Todos os eventos gastrointestinais foram atribuídos como relacionados à radioembolização. A doença hepática induzida por radioembolização (REILD) se apresenta com ascite, enzimas hepáticas não elevadas (exceto FA e GPT) e um aumento significativo da bilirrubina. Três casos de REILD de grau 3 foram tratados sintomaticamente e controlados clinicamente e não foram considerados ameaçadores à vida (mediana da sobrevida, 9,8 meses; variação, 9-16,6). Hendlisz *et al.*¹² relataram que foram registradas toxicidades de grau 3 em seis pacientes no grupo 5-FU, e em apenas um paciente no grupo SIRT com microesferas de resina Y-90. Não foram registrados EAs de grau 4. De modo geral, a incidência de EAs após a SIRT com microesferas de resina Y-90 permaneceu baixa e facilmente controlável, como astenia, náusea, anorexia e função hepática anormal. Esses achados foram

consistentes com estudos anteriores. Todos os EAs de grau 3 ou superior foram relatados em 11 estudos, esses dados estão detalhados na Tabela 12.

Tabela 12. Eventos adversos de grau 3 ou superior (%) relatados pelos estudos individuais.

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendлиз 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|-------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Dor abdominal | 0,2 | 0,0 | | | | | 0,7 | 0,0 | 2,4 | 3,8 | | | | | | | 0,4 | 0,0 | 0,9 | 0,0 | | |
| Lesão renal aguda | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Aumento da alanina aminotransferase | | | | | | | 6,6 | 0,0 | 1,9 | 3,8 | | | | | | | 1,1 | 3,0 | 6,2 | 0,0 | | |
| Aumento da fosfatase alcalina | | | | | | | 0,0 | 1,5 | 8,0 | 10,7 | | | | | | | 4,1 | 3,7 | 0,9 | 1,7 | | |
| Alergia | | | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anemia | 2,8 | 0,0 | | | | | 1,5 | 0,0 | 18,2 | 3,0 | 4,9 | 10,7 | 4,2 | 6,6 | 0,0 | 6,0 | 17,7 | 5,9 | 1,8 | 0,0 | 16,8 | 5,3 |
| Anorexia | 3,2 | 2,8 | | | 0,0 | 4,5 | 0,7 | 0,0 | | | 4,5 | 5,5 | 5,0 | 0,0 | | | | | 0,9 | 0,0 | 4,4 | 3,5 |
| Aumento da aspartato aminotransferase | | | | | | | 5,9 | 0,0 | 4,4 | 6,1 | | | | | | | 3,7 | 5,2 | 5,4 | 0,0 | | |
| Fibrilação atrial | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendлиз 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|-------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Aumento da bilirrubina | | | | | | | 6,6 | 1,5 | 8,6 | 11,8 | | | | | 1,1 | 0,0 | 7,0 | 7,4 | 4,5 | 1,7 | | |
| Insuficiência da medula óssea | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | 0,0 | 1,7 | | |
| Isquemia cardíaca | | | | | | | | | 0,2 | 0,4 | | | | | | | | | | | | |
| Distúrbio de condução | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | | | | |
| Diminuição do apetite | | | | | | | | | 3,6 | 4,9 | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | |
| Desidratação | | | | | | | | | | | | | 5,8 | 3,3 | | | | | | | | |
| Diarreia | 7,1 | 0,8 | | | | | 0,7 | 1,5 | 3,0 | 0,4 | | | 15,0 | 4,9 | 2,2 | 1,0 | 0,7 | 0,7 | 1,8 | 1,7 | 6,2 | 0,0 |
| Dispneia | 0,2 | 0,0 | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 0,7 | | | | |
| Edema periférico | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,7 | | | | |
| Fadiga | 9,5 | 5,1 | | | 0,0 | 22,7 | 2,9 | 1,5 | 7,3 | 8,7 | 3,1 | 2,4 | 10,8 | 6,6 | 16,1 | 6,0 | 2,2 | 0,0 | 2,7 | 1,7 | 6,2 | 3,5 |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendлиз 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|----------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|-------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Neutropenia febril | | | | | | | | | 3,8 | 0,0 | 0,0 | 2,8 | 9,2 | 3,3 | 0,0 | 5,0 | | | | | 4,4 | 0,0 |
| Febre | 0,8 | 0,0 | | | | | | | 1,3 | 0,4 | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Dor no flanco | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Aumento da GGT | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 1,8 | 0,0 | | |
| Reação cutânea mão-pé | 16,4 | 0,4 | | | 4,8 | 0,0 | | | | | 19,7 | 0,0 | | | 26,9 | 0,0 | | | 18,8 | 0,0 | | |
| Dor de cabeça | 0,6 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Insuficiência cardíaca | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Função hepática anormal | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Rouquidão | 0,2 | 0,0 | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | 0,0 | 1,1 | | | | | | |
| Hipercalemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,0 | 0,7 | | | | |
| Hiperglicemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 2,6 | 2,2 | | | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlish 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|--|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Hipercalemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Hipertensão | 7,1 | 0,8 | | | | | 11,0 | 2,9 | | | 5,8 | 0,0 | 8,3 | 1,6 | 1,1 | 0,0 | 0,4 | 0,0 | 13,4 | 3,3 | | |
| Hipoalbuminemia | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | 3,0 | 0,0 | | | | |
| Hipocalcemia | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,7 | | | | |
| Hipocalemia | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | 5,8 | 1,6 | | | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 0,0 | | |
| Hiponatremia | | | | | | | | | | | | | | | | | 4,4 | 4,4 | | | | |
| Hipofosfatemia | 3,8 | 0,4 | | | | | 6,6 | 0,0 | | | | | 14,2 | 0,0 | | | | | 7,1 | 0,0 | | |
| Aumento do nível de creatinina | | | | | | | | | 0,9 | 0,8 | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | |
| Anormalidade na laparotomia: hiperbilirrubinemia | 2,0 | 0,8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leucopenia | | | | | | | 2,2 | 0,0 | 21,4 | 0,0 | | | 9,2 | 11,5 | | | 20,7 | 0,0 | 2,7 | 0,0 | 28,3 | 0,0 |
| Aumento da lipase | | | | | | | 4,4 | 1,5 | | | | | 8,3 | 4,9 | | | | | 4,5 | 1,7 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlishz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Disfunções hepáticas | | | | 10,3 | 0,0 | | | | | | 12,1 | 0,3 | | | | | 0,0 | 0,7 | | | | |
| Linfocitose | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Linfopenia | | | | | | | | | | | | | | | | | 14,4 | 2,2 | | | 9,7 | 3,5 |
| Erupção cutânea maculopapular | | | | | | | 4,4 | 0,0 | | | | | | | | | | | 4,5 | 0,0 | | |
| Mucosite | 3,0 | 0,0 | | | | | | | | | | | 9,2 | 9,8 | 3,2 | 0,0 | | | | | | |
| Mialgia | 0,4 | 0,4 | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Náusea | 0,4 | 0,0 | | | | | | | 1,9 | 1,1 | | | | | 0,0 | 1,0 | 0,7 | 0,0 | | | 4,4 | 0,0 |
| Neutropenia | | | | | | | 2,2 | 0,0 | 37,9 | 0,0 | 2,7 | 32,7 | 40,8 | 29,5 | 2,2 | 16,0 | 33,2 | 0,0 | 2,7 | 0,0 | 50,4 | 0,0 |
| Hemorragia nas varizes do esôfago | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Dor | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlishz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|------------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|---------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Eritrodisestesia palmar-plantar | | | | | | | | | | | | | 5,0 | 1,6 | | | | | | | | |
| Palpitações | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Faringite | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | |
| Pneumonia | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,7 | | | | |
| Proteinúria | 1,4 | 0,4 | | | | | 1,5 | 1,5 | | | | | | | | | | | 1,8 | 1,7 | | |
| Pulmonar | | | | | 0,0 | 4,5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erupção cutânea | 5,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | 2,2 | 0,0 | | | | | | |
| Hemorragia retal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neuropatia sensorial | 0,4 | 0,0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aumento da amilase sérica | | | | | | | 0,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | 0,0 | 1,7 | | |
| Distúrbios da pele | | | | | | | | | | | 3,6 | 0,3 | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |

| Evento adverso | Grothey 2013 ¹⁰ | | Seidensticker 2012 ¹³ | | Hendlisz 2010 ¹² | | Li 2015 ¹⁰⁵ | | Mayer 2015 ¹¹ | | Moriwaki 2018 ⁸ | | Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | Vitale 2021 ⁹ | | Xu 2018 ³⁷ | | Xu 2020 ¹⁰¹ | | Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | |
|---|-------------------------------|-------|-------------------------------------|------|--------------------------------|------|------------------------|------|--------------------------|-------|----------------------------|---------|-------------------------------|------|--------------------------|---------|-----------------------|-------|------------------------|------|--------------------------------|------|
| | REG | CPE | SIRT | CPE | SIRT | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE | REG | TAS-102 | REG | CPE | REG | TAS-102 | TAS-102 | CPE | REG | CPE | TAS-102 | CPE |
| | n=505 | n=253 | n=29 | n=29 | n=21 | n=22 | n=136 | n=68 | n=533 | n=265 | n=223 | n=327 | n=120 | n=61 | n=93 | n=100 | n=271 | n=135 | n=112 | n=60 | n=113 | n=57 |
| Obstrução do intestino delgado | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,1 | 0,0 | | | | |
| Estomatite | | | | | 4,8 | 4,5 | | | 0,4 | 0,0 | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Síncope | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Trombocitopenia | 2,8 | 0,4 | | | | | 2,9 | 0,0 | 5,1 | 0,4 | 6,3 | 3,4 | 4,2 | 0,0 | 0,0 | 2,0 | 3,0 | 1,5 | 2,7 | 0,0 | 4,4 | 0,0 |
| Tromboembolismo | | | | | | | | | | | | | 5,0 | 1,6 | | | | | | | | |
| Infecção do trato respiratório superior | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,4 | 0,0 | | | | |
| Fístula vaginal | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Isquemia arterial visceral | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |
| Vômito | 0,6 | 0,0 | | | | | | | 2,1 | 0,4 | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | 3,5 | 0,0 |
| Infecção de ferida | | | | | | | 0,7 | 0,0 | | | | | | | | | | | 0,9 | 0,0 | | |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila. SIRT, terapia de radiação interna seletiva com microesferas de resina Y90.

Taxa de resposta objetiva

Com relação à TRO, quatro estudos compararam REG com CPE^{10,100,101,105}, três estudos compararam TAS-102 com CPE^{11,37,104}, quatro estudos compararam TAS-102 com REG^{8,9,97,99} e dois estudos compararam SIRT com microesferas de resina Y-90 com CPE^{12,13}. As evidências mostram que os pacientes que receberam radioembolização tiveram uma taxa de resposta tumoral significativamente maior (41,4% *versus* 0%, SIRT com microesferas de resina Y-90 e CPE, respectivamente, no estudo de Seidensticker *et al.*)¹³. No estudo de Hendlitz *et al.*¹², a TRO no grupo FU isolada *versus* SIRT com microesferas de resina Y-90 + FU foi de 0 de 23 pacientes (0%) e dois de 21 pacientes (9,5%; $p=0,22$), respectivamente, e as taxas de controle da doença (resposta parcial e doença estável) foram de oito em 23 pacientes (35%) e de 18 em 21 pacientes (86%) ($p=0,001$), respectivamente.

No ECR RECURSE de Mayer *et al.*, apenas 8 pacientes do grupo TAS-102 tiveram uma resposta parcial e um paciente do grupo placebo teve uma resposta completa, resultando em uma TRO de 1,6% com TAS-102 e 0,4% com placebo ($P=0,29$), embora não seja estatisticamente significativo¹¹. Um ensaio clínico com TAS-102 *versus* placebo em uma população asiática relatou que 3 (1,1%) dos 261 pacientes no braço TAS-102 obtiveram resposta parcial em comparação com nenhum dos participantes no braço placebo, resultando em TRO de 1,1% ($P = 0,554$).²⁷ Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos: um paciente obteve resposta parcial no grupo TAS-102 *versus* nenhum no grupo CPE¹⁰⁴.

No ECR CORRECT, nenhum paciente obteve resposta completa, cinco pacientes que receberam REG e um paciente que recebeu placebo obtiveram resposta parcial, resultando em TRO de 1% e 0,4%, respectivamente ($p=0,19$)¹⁰. Em populações asiáticas, o REG teve TRO (respostas parciais) de 4% *versus* nenhuma no grupo placebo em ambos os estudos^{101,104}, e a taxa de controle da doença foi maior com regorafenibe *versus* placebo (46% *versus* 7%; $p<0,000001$)¹⁰¹. Entre os estudos que compararam REG e TAS-102, os pacientes não tiveram respostas completas^{8,9,97,99} e houve resposta parcial em 3 pacientes (1%) que receberam TAS-102⁸. A taxa de controle da doença foi semelhante entre os dois grupos (32,1% no grupo REG *versus* 29,6% no grupo TAS-102)⁸, enquanto no estudo de Vitale *et al.*⁹, o controle da doença foi alcançado em 8 (12,5%) dos 64 pacientes no grupo REG e em 17 (22,4%) dos 76 pacientes no grupo TAS-102.

Risco de viés e qualidade do conjunto de evidências

O risco de viés foi avaliado para estudos randomizados e não randomizados separadamente. Todos os ECRs apresentaram baixo risco de viés para SG e SLP (Tabela 13; Tabela 14). Dois estudos não randomizados apresentaram risco crítico de viés e os outros cinco apresentaram alto risco de viés (Tabela 15). As principais questões considerando esses estudos são as desvantagens conhecidas do desenho do estudo: todos os estudos tiveram problemas com relação à seleção de pacientes e alguns deles não mencionaram ajustes para fatores confundidores. Embora o cegamento não seja obrigatório para alguns desfechos, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso pode resultar em algum viés.

Tabela 13. Risco de viés de estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para SG.

| Estudo | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Geral |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Hendlisz 2010 ¹² | ! | + | + | + | ! | + |
| Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | + | + | ! | + | ! | + |
| Grothey 2013 ¹⁰ | + | + | + | + | + | + |
| Li 2015 ¹⁰⁵ | + | + | + | + | + | + |
| Mayer 2015 ¹¹ | + | + | + | + | + | + |
| Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | + | + | + | + | + | + |
| Xu 2018 ³⁷ | ! | + | + | + | + | + |
| Xu 2020 ¹⁰¹ | ! | ! | + | + | + | + |

Domínio 1: Processo de randomização; Domínio 2: Desvios das intervenções pretendidas; Domínio 3: Dados faltantes do desfecho; Domínio 4: Medida do desfecho; Domínio 5: Seleção do resultado relatado. Círculo verde: Baixo risco de viés. Círculo amarelo: Algumas considerações.

Tabela 14. Risco de viés de estudos controlados e randomizados usando o RoB 2.0 para sobrevida livre de progressão.

| Estudo | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Geral |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Yoshino 2012 ¹⁰⁴ | | | | | | |
| Grothey 2013 ¹⁰ | | | | | | |
| Li 2015 ¹⁰⁵ | | | | | | |
| Mayer 2015 ¹¹ | | | | | | |
| Sanoff 2018 ¹⁰⁰ | | | | | | |
| Xu 2018 ³⁷ | | | | | | |
| Xu 2020 ¹⁰¹ | | | | | | |

Domínio 1: Processo de randomização; Domínio 2: Desvios das intervenções pretendidas; Domínio 3: Dados faltantes do desfecho; Domínio 4: Medida do desfecho; Domínio 5: Seleção do resultado relatado.

Tabela 15. Risco de viés de estudos não randomizados usando a ferramenta ROBINS-I.

| Estudo | Domínio 1 | Domínio 2 | Domínio 3 | Domínio 4 | Domínio 5 | Domínio 6 | Domínio 7 | Geral |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Bester 2012 ¹⁰³ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Baixo | Grave | Moderado | Grave |
| Seidensticker 2012 ¹³ | Grave | Crítico | Moderado | Baixo | Baixo | Grave | Moderado | Grave |
| Moriwaki 2018 ⁸ | Moderado | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Nakashima 2020 ⁹⁸ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Patel 2021 ⁹⁹ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Vitale 2021 ⁹ | Crítico | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Crítico |
| Hsieh 2022 ⁹⁷ | Grave | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Grave | Moderado | Grave |

Domínio 1: Viés devido a confundimento; Domínio 2: Viés na seleção dos participantes do estudo; Domínio 3: Viés na classificação das intervenções; Domínio 4: Viés por desvios das intervenções pretendidas; Domínio 5: Viés por dados faltantes; Domínio 6: Viés na medida dos desfechos; Domínio 7: Viés na seleção do resultado reportado.

Observou-se confiança moderada na estimativa do tamanho do efeito da SG nas comparações por pares de SIRT com microesferas de resina Y-90 *versus* CPE (Tabela 16) e TAS-102 *versus* REG (Tabela 17). Nas comparações pareadas de TAS-102 *versus* CPE e REG *versus* CPE, houve uma alta confiança na estimativa do efeito da SG e da SLP (Tabela 18; Tabela 19). A comparação entre TAS-102 e REG proporcionou baixa certeza no efeito estimado da SLP (Tabela 17). A comparação entre a SIRT com microesferas de resina Y-90 e CPE quanto à SLP não foi possível por falta de dados.

Tabela 16. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre SIRT e CPE para câncer colorretal metastático.

| Comparação entre SIRT e CPE no CCRm | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|
| Sobrevida global | 44 | ⊕⊕⊕○ | RR 0,48 |
| | (1 ECR) | Moderada ^a | (0,27, 0,87)* |
| | 311 | ⊕⊕⊕○ | |
| | (2 estudos observacionais) | Moderada ^b | |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; SIRT, radioterapia interna seletiva.

Explicações

a. Estudo único com tamanho amostral pequeno.

b. Algumas questões relacionadas à seleção de pacientes e nenhuma menção de ajustes para fatores confundidores. Mesmo que o cegamento não seja obrigatório para alguns resultados, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso acarreta algum nível de viés.

* Os resultados do ECR e dos estudos observacionais foram agrupados para análise estatística.

Tabela 17. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e regorafenibe para câncer colorretal metastático.

| Comparação entre TAS-102 e Regorafenibe no CCRm | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Sobrevida global | 6174 | ⊕⊕⊕○ | RR 0,79 |
| | (4 estudos observacionais) | Moderada ^a | (0,6, 1,06) |
| Sobrevida livre de progressão | 125 | ⊕⊕○○ | RR 0,97 |
| | (1 estudo observacional) | Baixa ^{a,b} | (0,65, 1,44) |

RR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Explicações

a. Algumas questões relacionadas à seleção de pacientes e nenhuma menção de ajustes para fatores confundidores. Mesmo que o cegamento não seja obrigatório para alguns resultados, os pacientes e os pesquisadores conheciam a intervenção e isso acarreta algum nível de viés.

b. Estudo único com tamanho amostral pequeno.

Tabela 18. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre TAS-102 e CPE para câncer colorretal metastático.

| Comparação entre TAS-102 e CPE no CCRm | | | |
|--|----------|------|---------------------|
| Sobrevida global | 1375 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,97 |
| | (3 ECRs) | Alta | (0,65, 1,44) |
| Sobrevida livre de progressão | 1375 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,44 |
| | (3 ECRs) | Alta | (0,31, 0,62) |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Tabela 19. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) na comparação por pares entre regorafenibe e CPE para câncer colorretal metastático.

| Comparação entre Regorafenibe e CPE no CCRm | | | |
|---|----------|------|---------------------|
| Sobrevida global | 1317 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,78 |
| | (4 ECRs) | Alta | (0,57, 1,05) |
| Sobrevida livre de progressão | 1317 | ⊕⊕⊕⊕ | RR 0,46 |
| | (4 ECRs) | Alta | (0,33, 0,63) |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, hazard ratio; CCRm, câncer colorretal metastático; ECR, estudo controlado randomizado; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Conclusão

A RSL com a atualização da MAR Bayesiana fornece evidências diretas e indiretas para as comparações de eficácia entre SIRT com microesferas de resina Y-90, CPE, REG e TAS-102. Em resumo, a MAR mostrou que a TAS-102, o REG e a SIRT com microesferas de resina Y-90 são superiores aos CPE na SG e têm estimativas de SG comparáveis. A SIRT com microesferas de resina Y-90 teve a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar no desfecho de SG (SUCRA 89,2%), seguida pela TAS-102, pelo REG e pelos CPE. As evidências atuais não conseguem demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre SIRT com microesferas de resina Y-90, TAS-102 e REG em termos de SG. Com relação à SLP, os valores SUCRA e as estimativas de HR sugerem que a TAS-102 tem maior probabilidade de ser a melhor intervenção para SLP, seguida pelo REG e pelos CPE no modelo de efeito fixo. Não havia informações suficientes para incluir a SIRT com microesferas de resina Y-90 na análise de SLP.

A RSL indicou que a SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou menos EAs de grau 3 em comparação com o REG ou a TAS-102. De modo geral, a incidência de EAs após a radioembolização permaneceu baixa e facilmente controlável, sendo fadiga, náusea, dor abdominal leve e eventos gastrointestinais os EAs de grau 1-2 mais comumente relatados¹³. Hendlisz *et al.*¹² relataram que toxicidades de grau 3 foram registradas em seis pacientes no grupo 5-FU, enquanto que em apenas um paciente no grupo SIRT com usando microesferas de resina Y-90, nenhum EA de grau 4 foi relatado. Perfil semelhante foi relatado em Seindensticker *et al.*¹³, uma vez que nenhum EA de grau 4 e apenas 3 casos de REILD de grau 3 foram relatados, mas não foram considerados risco de vida.

Por outro lado, foram registrados níveis mais altos de EAs não hematológicos, como reação cutânea grave mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação, com perfil de EA do REG em comparação à TAS-102 e à SIRT com microesferas de resina Y-90. O EA mais comumente relatado (reação cutânea grave mão-pé) não é normalmente abordado em questionários de QVRS, portanto, embora os estudos com REG não tenham relatado diferenças clinicamente relevantes na QVRS, ainda não está claro como esse EA de alta incidência pode ser incapacitante na vida dos pacientes^{8,9}. Embora os eventos hematológicos, como a neutropenia febril, sejam mais comuns com o uso de TAS-102 (4%)¹¹, e os EAs tenham resultado em uma morte, que foi atribuída a choque séptico¹¹, os EAs de grau

3 ou superior relacionados ao medicamento ocorreram em 57% dos pacientes que receberam tratamento com REG, em comparação com 37% dos pacientes que receberam tratamento com TAS-102 no estudo europeu de Vitale *et al.*⁹. No estudo observacional japonês, a incidência de toxicidades não hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (47% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% *versus* 0%; $p < 0,001$), enquanto a incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo TAS-102 que no grupo REG (39% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de neutropenia (33% *versus* 3%; $p < 0,001$)⁸. Ambos os estudos que compararam o REG e a TAS-102 afirmaram que esses EAs podem causar sofrimento significativo e exigir ajuste de dose e descontinuação do tratamento e possivelmente levar à descontinuação do tratamento (toxicidades relacionadas à descontinuação do tratamento com REG e TAS-102 24% *versus* 7%; $p < 0,001$, respectivamente)^{8,9}, e estudos indicam incerteza no tamanho do efeito relacionado à frequência dos EAs e ao impacto da TAS-102 ou do REG na QVRS dos pacientes^{8,9,11}.

A RSL e a atualização de uma MAR Bayesiana mostram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece resultados de sobrevida comparáveis, com maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar quanto à SG, e apresenta taxas de resposta mais favoráveis quando comparada aos agentes ativos mais recentes. A SIRT com microesferas de resina Y-90 também tem um perfil de segurança melhor do que os tratamentos alternativos e uma abordagem de administração mais conveniente (tratamento no mesmo dia), o que leva a um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes com CCRm hepático refratário e intolerante à quimioterapia.

Revisão sistemática da literatura de estudos observacionais e avaliações econômicas.

Foi realizada uma RSL secundária em resposta aos comentários anteriores da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia ou intolerante à quimioterapia. Como os ECRs e os estudos comparativos foram identificados e incluídos na atualização da RSL da MAR, essa revisão incluiu apenas estudos observacionais e avaliações econômicas, estas últimas para informar a análise econômica e o dossiê que apoia esse envio. A metodologia e os resultados desta revisão secundária serão detalhados a seguir.

Métodos

Pergunta de pesquisa PICOT

Por meio de uma revisão sistemática, foram pesquisadas todas as evidências científicas disponíveis sobre SIRT com microesferas de resina Y-90. Para realizar a revisão sistemática, foram utilizadas as “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde” e foram seguidas as recomendações do manual de revisões sistemáticas de intervenções da Cochrane⁴⁸. A pergunta da pesquisa foi baseada na PICOT definida pela ANS na revisão anterior das microesferas de resina Y-90: “Para pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário ou intolerante à quimioterapia, qual evidência em termos de SG, SLP, taxa de resposta, perfil de eventos adversos e benefícios econômicos da radioterapia interna seletiva com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres)?” conforme apresentado na Tabela 20 abaixo.

Tabela 20. Critérios PICOT para a questão de pesquisa em estudo

| | | |
|----------|-----------------|---|
| P | População | População Indivíduos com câncer colorretal metastático hepático refratário e intolerante à quimioterapia |
| I | Intervenções | Radioembolização com microesferas de resina Y-90 (SIRT) |
| C | Comparadores | Nenhum comparador |
| O | Desfechos | SG, SLP, TRO, PTT, QVRS, segurança, eficácia, benefícios econômicos, custo-efetividade |
| T | Tipo de estudos | Estudos observacionais de braço único de SIRT, estudos de evidências do mundo real, avaliações econômicas |

Critérios de elegibilidade

Para realizar a revisão sistemática, a população-alvo selecionada consistiu nas mesmas populações incluídas nos principais estudos clínicos que levaram à aprovação da agência reguladora e endossaram o uso clínico da SIRT com microesferas de resina Y-90. Não foram incluídos estudos controlados e randomizados, pois eles foram identificados na atualização da RSL da MAR. Estudos observacionais do tipo coorte de braço único (prospectivos ou históricos) foram considerados ao relatar o foco da investigação da eficácia da SIRT com microesferas de

resina Y-90. Além disso, foram incluídas coortes baseadas em evidências do mundo real e avaliações econômicas baseadas na população-alvo.

Estudos *in vitro* ou em modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de conferências, farmacocinética e revisões narrativas foram excluídos. Além disso, estudos exclusivamente com microesferas de vidro, sem população-alvo ou que apresentassem qualquer outra característica fora da especificação no PICOT, levaram à desqualificação do estudo.

Fontes de informação e estratégias de busca

As estratégias de busca de literatura nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, CINAHL, Lilacs e Cochrane CENTRAL basearam-se nos termos Emtree/MeSH, conforme apropriado ao mecanismo de busca do banco de dados (Tabela 21). As buscas foram realizadas em 5 de abril de 2023.

Tabela 21. Estratégia de busca nos bancos de dados eletrônicos, com base na pergunta PICOT

| Banco de dados | Estratégia de busca | Acessos |
|-------------------------------------|---|---------|
| MEDLINE (por meio da Pubmed) | ((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Colorectal Neoplasm"[Text Word])) OR ("Neoplasm, Colorectal"[Text Word])) OR ("Neoplasms, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Tumors"[Text Word])) OR ("Colorectal Tumor"[Text Word])) OR ("Tumor, Colorectal"[Text Word])) OR ("Tumors, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Cancer"[Text Word])) OR ("Cancer, Colorectal"[Text Word])) OR ("Cancers, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Cancers"[Text Word])) OR ("Colorectal Carcinoma"[Text Word])) OR ("Carcinoma, Colorectal"[Text Word])) OR ("Carcinomas, Colorectal"[Text Word])) OR ("Colorectal Carcinomas"[Text Word])) AND (((((((("Radioembolization"[Text Word]) OR ("Radioembolisation"[Text Word])) OR ("Selective internal radiation therapy"[Text Word])) OR ("SIRT"[Text Word])) OR ("Transarterial radioembolization"[Text Word])) OR ("Transarterial radioembolisation"[Text Word])) OR ("Trans-arterial radioembolization"[Text Word])) OR ("Trans-arterial radioembolisation"[Text Word])) OR ("TARE"[Text Word])) AND (((((((("Yttrium"[Text Word]) OR ("Y90"[Text Word])) OR ("Y-90"[Text Word])) OR ("Yttrium-90"[Text Word])) OR ("Yttrium 90"[Text Word])) OR ("SIR-Spheres"[Text Word])) OR ("SIR Spheres"[Text Word])) OR ("Resin"[Text Word] AND "Microspheres"[Text Word])))) | 299 |
| The Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees #2 ("Colorectal Neoplasm"):ti,ab,kw OR ("Neoplasm, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Neoplasms, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Tumors"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Tumor"):ti,ab,kw OR ("Tumor, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Tumors, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Cancer"):ti,ab,kw OR ("Cancer, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Cancers, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Cancers"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Carcinoma"):ti,ab,kw OR ("Carcinoma, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Carcinomas, Colorectal"):ti,ab,kw OR ("Colorectal Carcinomas"):ti,ab,kw #3 (("Radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("Selective internal radiation therapy"):ti,ab,kw OR ("SIRT"):ti,ab,kw OR ("Transarterial radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Transarterial radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("Trans-arterial radioembolization"):ti,ab,kw OR ("Trans-arterial radioembolisation"):ti,ab,kw OR ("TARE"):ti,ab,kw) AND (("Yttrium"):ti,ab,kw OR ("Y90"):ti,ab,kw OR ("Y-90"):ti,ab,kw OR ("Yttrium-90"):ti,ab,kw OR ("Yttrium 90"):ti,ab,kw OR ("SIR-Spheres"):ti,ab,kw OR ("SIR Spheres"):ti,ab,kw OR ("Resin" AND "Microspheres"):ti,ab,kw) #4 (#1 OR #2) AND #3 | 46 |
| CINAHL | ((("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Neoplasm, Colorectal" OR "Neoplasms, Colorectal" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumor" OR "Tumor, Colorectal" OR "Tumors, Colorectal" OR "Colorectal Cancer" OR "Cancer, Colorectal" OR "Cancers, Colorectal" OR "Colorectal Cancers" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Carcinoma, Colorectal" OR "Carcinomas, Colorectal" OR "Colorectal Carcinomas")) AND ((("Radioembolization" OR "Radioembolisation" OR "Selective internal radiation therapy" OR "SIRT" OR "Transarterial radioembolization" OR "Transarterial radioembolisation" OR "Trans-arterial radioembolization" OR "Trans-arterial radioembolisation" OR "TARE") AND ((("Yttrium" OR "Y90" OR "Y-90" OR "Yttrium-90" OR "Yttrium 90" OR "SIR-Spheres" OR "SIR Spheres") OR ("Resin" AND "Microspheres")))) | 56 |
| Embase | ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasms':ti,ab,kw OR 'colorectal neoplasm':ti,ab,kw OR 'neoplasm, colorectal':ti,ab,kw OR 'neoplasms, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal tumors':ti,ab,kw OR 'colorectal tumor':ti,ab,kw OR 'tumor, colorectal':ti,ab,kw OR 'tumors, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal cancer':ti,ab,kw OR 'cancer, colorectal':ti,ab,kw OR 'cancers, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal cancers':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinoma':ti,ab,kw OR 'carcinoma, colorectal':ti,ab,kw OR 'carcinomas, colorectal':ti,ab,kw OR 'colorectal carcinomas':ti,ab,kw) AND ('radioembolization'/exp OR 'radioembolisation':ti,ab,kw OR 'selective internal radiation therapy':ti,ab,kw OR 'sirt':ti,ab,kw OR | 517 |

| | |
|---------------|---|
| | 'transarterial radioembolization':ti,ab,kw OR 'transarterial radioembolisation':ti,ab,kw OR 'trans-arterial radioembolization':ti,ab,kw OR 'trans-arterial radioembolisation':ti,ab,kw OR 'tare':ti,ab,kw) AND ('yttrium'/exp OR 'y90':ti,ab,kw OR 'y-90':ti,ab,kw OR 'yttrium-90':ti,ab,kw OR 'yttrium 90':ti,ab,kw OR 'sir-spheres':ti,ab,kw OR 'sir spheres':ti,ab,kw OR ('resin':ti,ab,kw AND 'microspheres':ti,ab,kw)) AND [embase]/lim |
| Lilacs | ((mh:("Neoplasias Colorretais")) OR ("Colorectal Neoplasms") OR ("Colorectal Neoplasm") OR ("Neoplasm, Colorectal") OR ("Neoplasms, Colorectal") OR ("Colorectal Tumors") OR ("Colorectal Tumor") OR ("Tumor, Colorectal") OR ("Tumors, Colorectal") OR ("Colorectal Cancer") OR ("Cancer, Colorectal") OR ("Cancers, Colorectal") OR ("Colorectal Cancers") OR ("Colorectal Carcinoma") OR ("Carcinoma, Colorectal") OR ("Carcinomas, Colorectal") OR ("Colorectal Carcinomas") OR ("Neoplasia, Colorectal") OR ("Neoplasias de Colorectal") OR ("Colorectal Tumores") OR ("Tumor colorrectal") OR ("Tumores, Colorectal") OR ("Câncer, colorretal") OR ("Carcinoma Colorectal") OR ("Colorectal carcinomas")) AND (((("Radioembolization") OR ("Radioembolisation") OR ("Selective internal radiation therapy") OR ("SIRT") OR ("Transarterial radioembolization") OR ("Transarterial radioembolisation") OR ("Trans-arterial radioembolization") OR ("Trans-arterial radioembolisation") OR ("TARE")) AND (("Yttrium") OR ("Y90") OR ("Y-90") OR ("Yttrium-90") OR ("Yttrium 90") OR ("SIR-Spheres") OR ("SIR Spheres") OR ("Resin" AND "Microspheres")))) OR (((("Radioembolização") OR ("Terapia de radiação interna selectiva") OR ("Radioembolização transarterial")) AND (("ítrio") OR ("ítrio-90") OR ("ítrio 90") OR ("Resina" AND "Microesferas"))))) |

Seleção de estudos

As duplicatas foram removidas com o software EndNote 20 (EndNote 20, Thomson Reuters, Nova York, NY) e dois revisores independentes (BSZ e ALFA) selecionaram os artigos pelo título e pelo resumo para verificar a relevância com base nos critérios de inclusão. Qualquer discordância foi resolvida por consenso. Em uma etapa posterior, os textos completos foram obtidos e examinados. Todo o processo de seleção de estudos foi feito com o software EndNote 20. Publicações diferentes do mesmo estudo foram incluídas se relatassem desfechos distintos.

Extração de dados

Os dados foram coletados por meio de planilhas do Excel (Microsoft Corp, Washington, EUA) por dois revisores em duplicata. Foram extraídas as seguintes informações:

- Características do estudo: autor e ano, tipo de estudo e população;
- Características dos participantes: tamanho da amostra, idade mediana, gênero, classificação de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG PS), presença de mutação do sarcoma de rato de Kirsten (KRAS), presença de doença extra-hepática (DEH) além do local primário, presença de múltiplos locais de metástase extra-hepática;
- Resultados de eficácia: SLP, SG e taxa de resposta;
- Desfechos de segurança: eventos adversos.

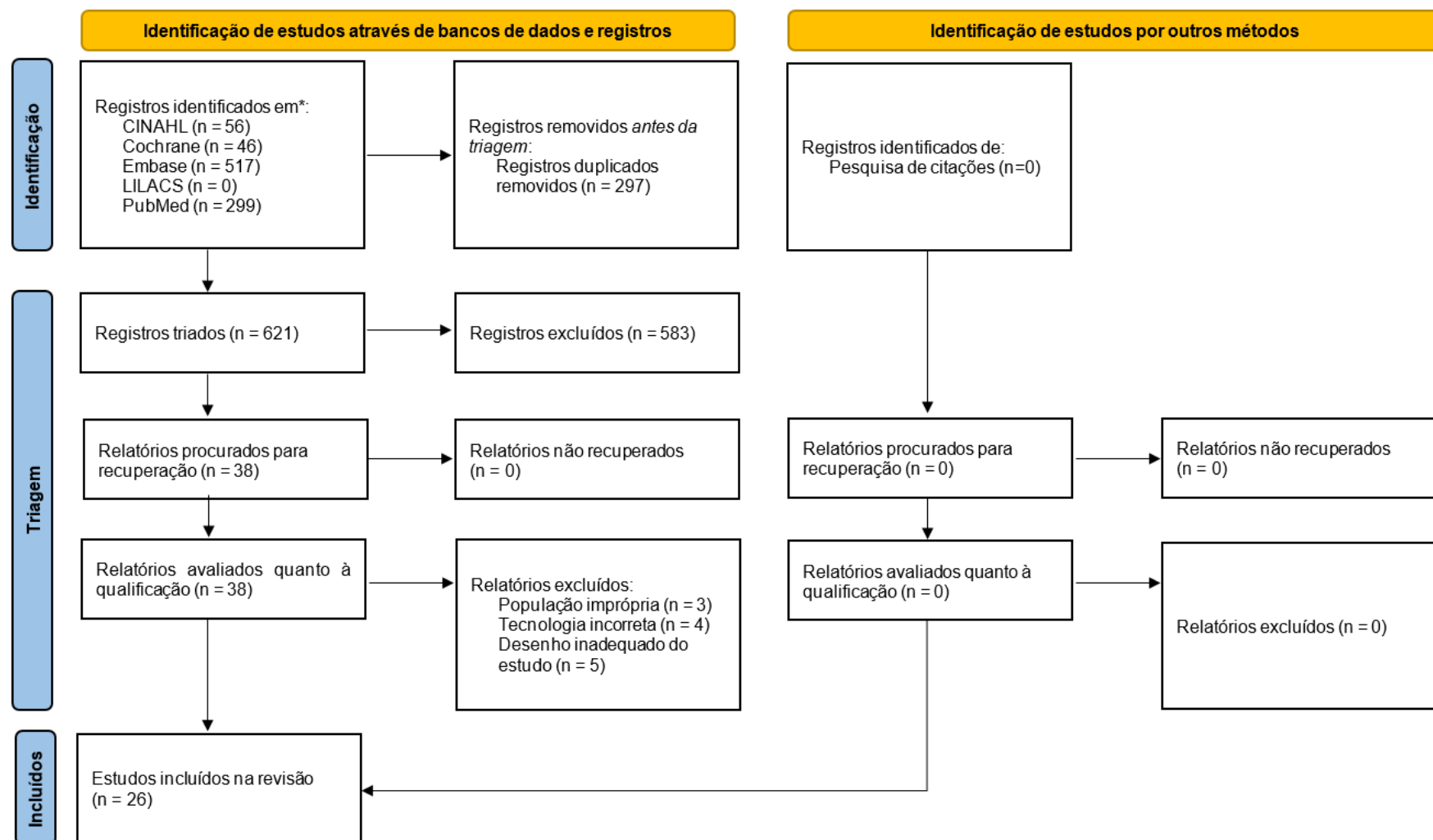
Risco de viés em estudos individuais e qualidade do conjunto de evidências

Como todos os estudos selecionados eram de delineamento e observacionais (estudos de coorte com ou sem comparador e *quasi* experimentos com comparação intra-paciente), a avaliação da qualidade metodológica foi realizada com a escala *NewCastle - Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Studies*¹⁰⁶. Ela foi utilizada no formato original para estudos de coorte comparativos (pontuação máxima de 9 estrelas) considerando o processo de seleção, comparabilidade e desfecho, e em formato adaptado para estudos de coorte com braço único, quando não foram utilizados os 3 domínios referentes ao grupo comparador (resultando em uma pontuação máxima de 6 estrelas). Um revisor classificou os estudos em um primeiro momento (BSZ) e isso foi verificado por um segundo revisor (ALFA). A qualidade da evidência foi avaliada por meio do GRADE (Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises)⁹⁶.

Resultados da RLS de estudos observacionais

Por meio de pesquisas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e Embase, foram identificadas 918 publicações, das quais foram removidas 297 duplicatas. Em seguida, os critérios de inclusão descritos foram aplicados aos 621 títulos e resumos. Desses, 38 publicações foram selecionadas para leitura completa, das quais 12 acabaram sendo excluídas. Após a leitura completa, 26 relatórios foram finalmente incluídos: 24 publicações incluindo dados de estudos observacionais não comparativos (estudos de braço único de SIRT com microesferas de resina Y-90: prospectivos e retrospectivos) e 2 estudos econômicos. O fluxograma PRISMA¹⁰³ (Figura 11) é mostrado abaixo.

Figura 11. Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos observacionais



Características gerais dos estudos incluídos

Um resumo dos estudos observacionais não comparativos sobre o tratamento do câncer colorretal metastático de resgate ou refratário ou intolerante à quimioterapia encontra-se abaixo (Tabela 20). Os estudos de Brennan et al. (2020)¹⁰⁷ e Pennington et al. (2015)¹⁰⁸ serão apresentados e discutidos no dossiê econômico que apoia este envio por se tratarem de avaliações econômicas de SIRT.

As principais características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 5. Dos 26 estudos incluídos, seis são estudos de coorte braço único prospectivos, dezesseis são coortes de braço único retrospectivas, e 2 são avaliações econômicas (a serem tratadas no dossiê econômico). Não foram encontrados estudos observacionais comparando SIRT usando microesferas de resina Y-90 com algum dos comparadores do tratamento preconizado (REG, TAS-102 ou CPE). Os desfechos comuns a todos estudos observacionais foram SG e SLP. A RSL identificou dois registros importantes (RESIN e CIRT) que fornecem dados sobre o uso no mundo real de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de pacientes com CCRm. Esses estudos serão relatados em detalhes a seguir.

Tabela 22. Resumo de estudos observacionais não comparativos de câncer colorretal metastático de resgate ou refratário ou intolerante à quimioterapia

| Autores | Desenho do estudo | Características do paciente | Principais desfechos |
|--|--|--|---|
| Estudos prospectivos | | | |
| Edalat <i>et al.</i> (2016)¹⁰⁹ | Estudo prospectivo correlativo de pacientes com metástase hepática colorretal irresssecável e refratária à quimioterapia submetidos a PET/TC 18F-FDG e TC/RM antes e depois da SIRT com Y-90. | <p>N: 16</p> <p>Idade, média ± DP anos: 61,6 ± 2,9</p> <p>Sexo masculino, %: 69</p> <p>ECOG PS 0, %: 50</p> <p>ECOG PS 1, %: 38</p> <p>ECOG PS 2, %: 6</p> <p>ECOG PS 3, %: 6</p> <p>Unilobar, %: 30</p> <p>Bilobar, %: 70</p> <p>Doença multifocal, %: 85</p> | <p>Mediana da SG após Y-90 (IC95%): 9,2 meses (2,2-16,2 meses).</p> <p>Três pacientes (19%) permaneceram vivos com mediana de seguimento de 13,7 meses (intervalo de 3,3 a 35,3 meses).</p> <p>As taxas de resposta objetiva de acordo com RECIST, PERCIST, TGA e SAM foram de 22,3, 30,0, 35,0 e 40,0%, respectivamente.</p> |
| Golfieri <i>et al.</i> (2015)¹¹⁰ | Série de casos prospectivos em Bolonha, Itália, para avaliar a resposta da lesão-alvo, a segurança e a sobrevida após a radioembolização com Y-90 para CCRm dominante no fígado refratário à quimioterapia. O período médio de seguimento foi de 7 (1,3-72,3) meses. | <p>N: 52</p> <p>Idade, média de anos (variação): 62,7 (42-82)</p> <p>Sexo masculino, n (%): 40 (76,9)</p> <p>ECOG PS 0-1, n / N (%): 35/35 (100)</p> <p>Doença extra-hepática, n (%): 12 (23,1)</p> <p>Carga tumoral não relacionada ao fígado <25%, n (%): 38 (77,6)</p> | <p>Mediana da SG, meses (IC95%): 11,0 (8,0-14,0)</p> <p>TRO conforme os critérios de Choi, n / N (%): 33/51 (64,7)</p> <p>Taxa de controle da doença conforme os critérios de Choi, n / N (%): 42 (82,4)</p> <p>Redução do CEA no 6º mês, ng/ml (n = 19): 68,8</p> |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2014)¹¹¹ | Estudo de coorte prospectivo e de braço único de Fase I, realizado em Nova York, EUA, para avaliar a segurança, a toxicidade limitante da dose e a dose máxima tolerada de SIRT com microesferas em pacientes com metástases hepáticas de CCR após falha | <p>N: 19</p> <p>ECOG 0-1, n (%): 19 (100)</p> | <p>Mediana de SG, meses (IC95%): 14,9 (6,4-25,6)</p> <p>Mediana de SLP, meses (IC95%): 2 (1,1-2,9)</p> <p>Taxa de controle da doença segundo RECIST, %: 4-8 semanas após o tratamento: 53</p> |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | da quimioterapia. A média do período de seguimento foi de 31,2 (19-40,5) meses. | | 3-4 meses após o tratamento: 58 Taxa de redução do CEA, %: 4-8 semanas após o tratamento: 58 3-4 meses após o tratamento: 42 |
| Cosimelli et al. (2010)¹¹² | Estudo prospectivo multicêntrico de Fase II realizado na Itália para avaliar a eficácia e a segurança das microesferas de resina Y-90 em pacientes com metástases hepáticas colorretais irresssecáveis e refratárias à quimioterapia. A mediana do período de seguimento foi de 11 (2-29) meses. | N: 50 Idade, média de anos: 64 Homens, n (%): 37 (74) OMS PS, mediana (variação): 0 (0-3) Doença extra-hepática, n (%): 11 (22) Carga tumoral não hepática <25%, n (%): 20 (40) | Mediana de SG, meses (IC95%): 12,6 (7,0-18,3) Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 50,4; 2 anos: 19,6 Mediana de SLP, meses (IC95%): 3,7 (2,6 a 4,9) TRO segundo RECIST, % (IC95%): 24 (12,2 a 35,8) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 24 (48) |
| Estudos retrospectivos | | | |
| Weiner et al. (2018)¹¹³ | Estudo retrospectivo de dois centros desenhado para identificar fatores prognósticos numa população de pacientes com CCRm irresssecável tratados com radioembolização, com falha em vários esquemas de quimioterapia anteriores. | N: 131 Idade, média (DP) anos: 59 (1) Sexo masculino, n (%): 84 (64,1) ECOG PS 0, n (%): 74 (64,9) ECOG PS 1, n (%): 33 (29,0) ECOG PS 2, n (%): 6 (5,3) Metástases extra-hepáticas, n (%): 59 (46,1) Primário no lado direito, n (%): 25 (19,1) | Mediana de SG, meses (IC95%): 10,7 (9,4-12,7) SG em 1 ano, %: 44,3 SG em 3 anos, %: 8,7 Dos 21 fatores prognósticos investigados na análise de regressão univariada de Cox, entre os fatores associados a SG menos favorável, mencionamos: classe mais alta de antígeno carcinoembrionário, fosfatase alcalina, aspartato transaminase e relação neutrófilos-linfócitos, presença de metástases extra-hepáticas e maior porcentagem de volume tumoral. |
| Pardo et al. (2017)¹¹⁴ | Estudo retrospectivo de todos os pacientes consecutivos que receberam SIRT (\pm outros tratamentos) para tumores hepáticos primários ou secundários antes da ressecção ou do transplante. O | N: 100 (30 como CCRm) Idade, mediana de anos (DP): 60,7 (11,0) Sexo masculino, n (%): 73 (73) | Setenta e um pacientes foram submetidos à ressecção hepática após a SIRT e 29 receberam transplante de fígado após a SIRT |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | tempo médio de seguimento (IC95%) desde a primeira SIRT foi de 40,5 (26,5-48,3) meses. | Tumores bilobares, n (%): 44 (44) Metástases extra-hepáticas, n (%): 7 (7) | A extensão da ressecção foi menor em 20 (28,2%) pacientes, maior, mas não ampliada, em 32 (45,0%) pacientes e ampliada em 19 (26,8%) pacientes. |
| Lahti et al. (2015)¹¹⁵ | Estudo retrospectivo em um único centro em Pittsburgh, PA, EUA, para avaliar o estado da mutação KRAS como fator prognóstico de sobrevida após radioembolização com Y-90 com microesferas de resina Y-90 para CCR de metástases hepáticas irresssecáveis pós-progressão em duas ou mais linhas de quimioterapia anterior. O período médio de seguimento foi de 31,2 meses. | N: 104; KRAS WT: 59; KRAS MT: 45 Idade, média de anos (DP): KRAS WT: 61,6 (12,5); KRAS MT: 65,5 (12,6) Sexo masculino, n (%): KRAS WT: 39 (66,1); CROSS MT: 31 (68,9) ECOG PS 0-1, n / N (%): KRAS WT: 22/22 (100); KRAS MT: 15/16 (93,8) Carga tumoral hepática, peso médio em quilos (DP): KRAS WT: 1,30 (0,51); KRAS MT: 1,18 (0,43) | Mediana de SG, meses (IC95%): 6,9 (5,4 a 8,4); KRAS WT: 9,5; KRAS MT: 4,8; valor de p = 0,041 |
| Maleux et al. (2015)¹¹⁶ | Estudo retrospectivo em um único centro em Leuven, Bélgica, desenhado para avaliar os resultados técnicos e clínicos, a SG e os fatores prognósticos para prolongar a sobrevida após a radioembolização com Y-90, como terapia de resgate, para pacientes com CCRm com metástases limitadas ao fígado ou predominantemente hepáticas e refratárias à quimioterapia. Os pacientes foram tratados de janeiro de 2005 a janeiro de 2014. | N: 71 Idade, mediana de anos (variação): 62,0 (42-82) Sexo masculino, n (%): 51 (72) Doença extra-hepática, n (%): 22 (31) Carga tumoral hepática, média % (DP): 34,9 (28,1) | Mediana de SG, meses: 8,0 Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 30 Média de SLP, meses (DP): 3,0 TTP médio do fígado, meses (DP): 4,0 |
| Saxena et al. (2015)¹¹⁷ | Estudo de coorte retrospectivo em um único centro em Sydney, Austrália, desenhado para determinar a segurança e a eficácia da radioembolização com Y-90 para o tratamento de metástases hepáticas de CCR irresssecáveis e refratárias à quimioterapia. O período | N: 302 Idade, média de anos (DP): 63,7 (11,0) Sexo masculino, n (%): 195 (64,6) ECOG PS 0-1, n (%): 289 (95,7) Doença extra-hepática, n (%): 124 (41,1) | Mediana de SG, meses: 10,5 Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 42; 2 anos: 21; 3 anos: 13; 5 anos: 7 TRO segundo RECIST, n (%): 113 (37,4) Taxa de controle da doença segundo RECIST, n (%): 209 (69,2) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | médio de seguimento foi de 7,2 meses (0,2-72,8 meses). | Carga tumoral hepática $\leq 25\%$, n (%): 163 (54,0) | |
| Sofocleous et al. (2015)¹¹⁸ | Estudo retrospectivo realizado em um único centro em Nova York, EUA, desenhado para determinar os desfechos oncológicos da radioembolização com microesferas de resina Y-90 para o tratamento de MHCs irresssecáveis e refratários à quimioterapia e para identificar os fatores que influenciam esses desfechos em um grupo altamente pré-tratado. A mediana do período de seguimento foi de 15 meses. | N: 53 Idade, mediana de anos (variação): 54 (24-86) Sexo masculino, n (%): 30 (56,6) ECOG PS 0-1, n (%): 52 (98,1) Doença extra-hepática, n (%): 41 (77,4) Carga tumoral fora do fígado $<25\%$, n (%): 45 (84,9) | Mediana de SG, meses (IC95%): 12,7 (5,2 a 20,2) Taxas de sobrevida, % (IC95%): 1 ano: 50 (35 a 63); 2 anos: 25 (13 a 39) Mediana de SLP, meses (IC95%): 4,7 (3,5 a 5,8) Taxa de controle da doença segundo RECIST, %: 4-8 semanas após o tratamento: 82 12-16 semanas após o tratamento: 68 Taxa de redução de CEA, %: 4-8 semanas após o tratamento: 45 12-16 semanas após o tratamento: 47 |
| Schonewolf et al. (2014)¹¹⁹ | Estudo retrospectivo de um único centro em Nova Jersey, EUA, desenhado para avaliar os desfechos da doença e os padrões de falha, incluindo os fatores que afetam os padrões de recorrência em pacientes com CCR tratados com microesferas de resina Y-90 para doença hepática metastática com falha em pelo menos uma linha de quimioterapia. A mediana do período de seguimento foi de 7 meses. | N: 30 Idade, anos (intervalo): 61,0 (33,0-83,1) Homens, n (%): 18 (60) | Mediana de SG, meses (IC95%): 9,4 (6,4-15,2) Mediana de SLP, meses (95% CI): 3,2 (1,1-7,2) |
| Nace et al. (2011)¹²⁰ | Revisão retrospectiva de um único centro em Pittsburgh, PA, EUA, desenhada para estudar a | N: 51 Idade, mediana de anos (variação): 64 (37-83) | Mediana de SG, meses (IC 95%): 10,2 (7,5-13,0) |

| | | | |
|---|--|--|---|
| | resposta, a sobrevida e a segurança das microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm dominante no fígado após falha da quimioterapia de primeira e segunda linha. O período de seguimento variou de 1 a 6 meses. | Sexo masculino, n (%): 35 (68,6) ECOG 0-1, n (%): 51 (100) Doença extra-hepática, n (%): 28 (58,3) Carga tumoral fora do fígado <25%, n (%): 51 (100) | TRO segundo RECIST, n/N (%): 4/31 (13) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n/n (%): 24/31 (77) |
| Gianni <i>et al.</i> (2009)¹²¹ | Estudo de coorte retrospectivo, de centro único, realizado na Itália para avaliar a toxicidade e as taxas de sobrevida em pacientes com CCR e metástases hepáticas e sem resposta à quimioterapia após o tratamento com microesferas de resina Y-90. Os pacientes foram tratados de fevereiro de 2005 a janeiro de 2008 e todos foram estudados com seguimento de 8 semanas. | N: 41 Idade, média de anos: 51,2 Sexo masculino, n (%): 30 (73,1) ECOG PS, mediana: 0,7 Doença extra-hepática, n (%): 4 (9,7) Carga tumoral não hepática <25%, n (%): 25 (60,9) | Mediana de SG, dias: 354 (calculado por ~11,6 meses) Mediana de SLP, dias: 279 (calculado por ~9,1 meses) TRO segundo RECIST, n (%): 19 (46,3) Taxa de controle da doença segundo RECIST, n (%): 33 (80,5) |
| Jakobs <i>et al.</i> (2008)¹²² | Revisão retrospectiva desenhada para avaliar a resposta e a toxicidade das microesferas de resina Y-90 em pacientes de Munique, Alemanha, com metástases hepáticas de CCR refratárias à quimioterapia. O período médio de seguimento foi de 7,9 (1,3-38,3) meses. | N: 41 Idade, média de anos: 61 Homens, n (%): 30 (73,1) Doença extra-hepática, n (%): 7 (17) | Mediana de SG, meses: 10,5 Mediana de SLP, meses: 9,3 TRO segundo RECIST, n (%): 7 (17) Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 32 (78) Mediana da redução do tumor, %: 29 |
| Kennedy <i>et al.</i> (2006)¹²³ | Estudo retrospectivo multicêntrico realizado na Carolina do Norte, EUA, desenhado para avaliar a toxicidade e a sobrevida de pacientes submetidos a microesferas de resina Y-90 com metástases hepáticas colorretais irresssecáveis que já haviam recebido e falhado na primeira, segunda e terceira terapia em | N: 208 Idade média (intervalo), anos: 61,5 (30-94) Homens, n (%): 129 (62) | Mediana de SG, meses: 10,5 em respondentes 4,5 em não respondentes Taxa de controle de doença segundo RECIST, n (%): 188 (90) TRO por tomografia PET, n (%): 176 (85) |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | linha para o tumor primário. A mediana do período de seguimento foi de 13 (1-42) meses. | | Redução de CEA na semana 18, %: aproximadamente 75% |
| Kennedy et al. (2015,2017) ^{124,125} | O estudo MORE foi uma análise retrospectiva realizada nos EUA com 606 pacientes com metástases hepáticas colorretais irressecáveis que foram tratados com monoterapia SIRT com microesferas de resina Y-90, representando o maior estudo nessa população. O estudo MORE foi o maior estudo não comparativo até o momento, em que foi realizada uma série de análises de subgrupos que ajudaram a demonstrar o impacto dessas características basais nos tempos de sobrevida dos pacientes tratados com SIRT com resina Y-90. | N: 606 Idade, mediana de anos (DP): 61,5 (12,7) sexo masculino, n (%): 373 (61,6) ECOG ≥ 2, n (%): 17(6,6) doença extra-hepática, n (%): 213 (35,1) | (2015)* mediana de SG (IC): 9,6 meses (IC95% 9,0-11,1) (2017) mediana de SG: 10,0 meses (IC95%: 9,2 a 11,8 meses) |
| Kennedy et al. 2016 ¹²⁶ | | ≥ 70 anos n: 160 Idade, mediana de anos (DP): 77,2 (4,8) Sexo masculino, n(%): 101 (63) ECOG ≥ 2, n(%): 6 (8) <70 anos N: 446 Idade, mediana de anos (DP): 55,9 (9,4) Sexo masculino, n(%): 272 (61) ECOG ≥ 2, n(%): 11 (5,9) | ≥ 70 anos Mediana de SG, meses (intervalo): 9,3 (8-12,1) <70 anos mediana de SG, meses (variação): 9,7 (9-11,4) P=0,335 |
| Evans et al. 2010 ¹²⁷ | Estudo retrospectivo em braço único em Randwick, Austrália, desenhado para relatar a sobrevida da população de pacientes com metástases hepáticas de CCR. A mediana do período de seguimento foi de 3 meses. | N: 140 IDADE, mediana de anos (intervalo): 65 (38-87) Doença extra-hepática, n (%): 25 (35) | Mediana de SG, dias (IC95%): 7,9 meses (6,3-10,1) |
| Kalva et al. 2017 ¹²⁸ | Estudo retrospectivo de braço único em Dallas, Texas, EUA, desenhado para relatar a segurança e os | N:45 Idade, mediana de anos (intervalo): 66,7 (41-85) | Mediana de SG, dias (IC95%): 186 (149-227 (calculado por ~ 6,1 meses) |

| | | |
|---|---|--|
| desfechos de sobrevida da radioembolização com Y-90 em CCR com metástases hepáticas resistentes à quimioterapia. A mediana do período de seguimento foi de 149 (7-1716) dias. | Homens, n (%): 24 (53) ECOG PS 0-1, N (%): 42 (93,3) Doença extra-hepática: 22 (49) | Taxas de sobrevida, %: 1 ano: 29 TRO segundo RECIST, n / n (%): 1/38 (2) Controle da doença segundo RECIST, n / N (%): 35/38 (92) TRO por PET, n (%): 22 (49) |
|---|---|--|

* O estudo original foi publicado em 2015, o seguimento deste estudo foi publicado em 2017. CEA, antígeno carcinoembrionário; IC, intervalo de confiança; MHC, metástases hepáticas colorretais; CCR, câncer colorretal; TC, tomografia computadorizada; SLD, sobrevida livre de doença; FDG, fluodeoxiglicose; ECOG, Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste; IQ, intervalo interquartil; CCRm, câncer colorretal metastático; MT, mutante; TRO, taxa de resposta objetiva; SG, sobrevida global; PET, tomografia por emissão de pósitrons; SLP, sobrevida livre de progressão; PS, status de desempenho; RECIST, Critérios de Avaliação de Resposta a Tumores Sólidos; DP, desvio padrão; SIRT, radioterapia interna seletiva; SUV, valor de captação padronizado; TPEP, tempo para progressão extra-hepática; TPPF, tempo para progressão hepática; OMS, Organização Mundial da Saúde; WT, tipo selvagem; Y-90, ítrio-90. Observações: a, definido como redução no tamanho do tumor de $\geq 10\%$ ou redução na densidade do tumor de $\geq 15\%$.

O Registro RESIN (Esferas de SIR emissoras de radiação em fígado não ressecável, *Radiation-Emitting SIR-Spheres in Non-Resectable Liver*) é uma coorte observacional prospectiva do tipo registro de casos que incluiu 498 participantes nos Estados Unidos com CCRm tratados com SIRT com microesferas de resina Y-90. As microesferas de resina Y-90 foram usadas como terapia de primeira, segunda ou terceira linha ou posterior.

A mediana da idade dos pacientes incluídos era de 60 anos. Dos 498 incluídos, 298 eram homens e 200 eram mulheres. Havia dados disponíveis sobre a carga tumoral hepática em 450 (90%) dos 498 pacientes, sendo a essa carga tumoral de até 10% em 210 (47%) pacientes, de 11% a 25% em 115 (26%) pacientes e de 26% ou mais em 125 (28%) pacientes. Dos 475 participantes avaliados, 180 (38%) apresentavam metástases extra-hepáticas no momento do arrolamento. Havia dados disponíveis sobre linhas anteriores de quimioterapia em 442 (89%) dos 498 participantes: 74 (17%) receberam SIRT com microesferas de resina Y-90 como terapia de primeira linha (com ou sem quimioterapia de primeira linha); 180 (41%) receberam SIRT com microesferas de resina Y-90 como terapia de segunda linha e 188 (43%) receberam SIRT com microesferas de resina Y-90 como terapia de terceira linha (ou posterior).

A mediana da SG em toda a coorte foi de 15,0 meses (IC95%: 13,3-16,9), porém com heterogeneidade significativa entre os subgrupos de linha de tratamento: mediana da SG da SIRT de primeira linha com microesferas de resina Y-90: 13,9 meses (IC95%: 9,3-22,5); mediana da SG da SIRT de segunda linha com terapia de microesferas de resina Y-90: 17,4 meses (IC 95%: 14,6-20,7); mediana da SG da SIRT a partir da terceira linha com terapia de microesferas de resina Y-90: 12,5 meses (IC95%: 9,0-14,6). A mediana da SG não foi significativamente diferente entre os participantes com ou sem metástases extra-hepáticas ao início do acompanhamento.

A SLP de todo o grupo foi de 7,4 meses (IC95%: 6,4-9,5). A mediana da SLP por linha de terapia foi de 7,9 meses com a terapia de primeira linha, 10,0 meses com a terapia de segunda linha e 5,9 meses com a terapia de terceira linha ($\chi^2 = 8,3$; $P = 0,004$).

A resposta terapêutica foi obtida em 264 (53%) dos 498 participantes aos 6 meses (± 2 semanas) após o tratamento com SIRT com microesferas de resina Y-90. Dos 264 participantes, quatro (1,5%) obtiveram resposta completa, 77 (29%) obtiveram resposta parcial e 98 (37%) apresentaram doença estável. Os dados de toxicidade foram disponibilizados em 347 (70%) participantes no mesmo período. As toxicidades hepáticas e todas as toxicidades constitucionais de grau 3 ou superior relacionadas ao medicamento estão incluídas na Tabela 21. Embora a taxa de toxicidades de grau 3 ou superior tenha aumentado no registro RESIN, quando se utilizou a SIRT com microesferas de resina Y-90 na terceira linha em comparação com a terapia de primeira ou segunda linha, a incidência geral de toxicidade enzimática hepática de grau 3 permaneceu baixa, inferior a 10%. Comparativamente, as incidências de toxicidades de graus 3 ou superior com TAS-102 e REG foram de 69% e 54%, respectivamente^{10,11}.

Tabela 23. Toxicidades de grau 3 ou superior

| Toxicidade | Grau 3 | Grau 4 | Grau 5 | Total |
|----------------------------------|----------|---------|---------|----------|
| Função hepática | | | | |
| Albumina | 13 (3,7) | 0 | 0 | 13 (3,7) |
| Bilirrubina | 22 (6,3) | 7 (2) | 0 | 29 (8,4) |
| Aspartato transaminase | 12 (3,5) | 0 | 0 | 12 (3,5) |
| Alanina transaminase | 6 (1,7) | 0 | 0 | 6 (1,7) |
| Razão normalizada internacional | 3 (0,9) | 0 | 0 | 3 (0,9) |
| Ascite | 3 (0,9) | 0 | 0 | 3 (0,9) |
| Encefalopatia hepática | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Insuficiência hepática | 0 | 0 | 5 (1,4) | 5 (1,4) |
| Subtotal* | 60 (17) | 7 (2) | 5 (1,4) | 72 (21) |
| Outros eventos adversos | | | | |
| Estado mental alterado | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Dor torácica cardíaca | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Morte | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hemorragia de varizes do esôfago | 0 | 1 (0,2) | 0 | 1 (0,2) |
| Obstrução da vesícula biliar | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Infecção hepática | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Dor | 1 (0,2) | 0 | 0 | 1 (0,2) |
| Trombocitopenia | 0 | 1 (0,2) | 0 | 1 (0,2) |
| Total* | 65 (19) | 9 (2,6) | 5 (1,4) | 79 (23) |

Observação - Os dados de toxicidade estavam disponíveis para 347 participantes. Os dados são números de participantes, com porcentagens entre parênteses (%). * As porcentagens podem não corresponder aos totais devido ao arredondamento.

Fonte: Emmons *et al.* (2022)¹⁴

É importante observar que 16 (55%) das 29 toxicidades manifestadas como elevação da bilirrubina ocorreram em participantes submetidos à SIRT como parte do tratamento de terceira linha ou superior ($p=0,01$ em comparação com primeira e segunda linhas). De 13 participantes, 7 (54%) desenvolveram toxicidades de albumina de grau 3 ou 4 relacionadas ao tratamento, e também receberam SIRT com microesferas de resina Y-90 como parte do tratamento de terceira linha ou superior ($p=0,008$ em comparação com primeira e segunda linhas). Não foram relatadas toxicidades extra-hepáticas dominantes. As toxicidades observadas foram quase que exclusivamente relacionadas à função hepática, com 65 (19%) dos participantes apresentando toxicidade de grau 3, 9 (2,6%) toxicidade de grau 4 e 5 (1,4%)

toxicidade de grau 5. Todas as toxicidades de grau 5 (ou seja, mortes) foram atribuídas à insuficiência hepática.

Registro CIRT: Helmberger et al. 2021; Schaefer et al. 2022; Maleux et al. 2023^{15,129,130}

Helmberger *et al.* (2021) relatam os primeiros resultados de estudo observacional do tipo registro multicêntrico com pacientes que receberam microesferas de resina Y-90 (CIRT). O estudo incluiu todos os pacientes que receberam microesferas de resina Y-90, independentemente do local do câncer primário, resultando em uma coorte tratada de 1.027 pacientes; dentre esses, 23,1% (n = 237) deles tinham CCRm. A mediana da SG dos pacientes tratados com microesferas de resina Y-90 foi de 9,8 meses (IC95% 8,3-12,9) na coorte de CCRm¹²⁹.

Em uma publicação subsequente derivada desse registro, Schaefer *et al.* (2022)¹⁵ apresentou especificamente os resultados de pacientes com CCRm e explorou os fatores que podem prever os resultados da eficácia do tratamento. Uma análise pelo modelo dos *hazards* proporcionais de Cox foi realizada para identificar fatores prognósticos independentes para SG, SLP e SLP hepática (SLPh). Descobriu-se que vários fatores relacionados ao paciente e ao tratamento tinham correlação estatisticamente significativa com os resultados do tratamento na análise multivariada:

- A pontuação do índice de relação entre aspartato aminotransferase e plaquetas (APRI) >0,40 foi fortemente correlacionada com SG desfavorável (RR 2,28; IC95%: 1,56-3,33), SLP (RR 1,42; IC95%: 1,01-1,98) e SLPh (RR 1,50; IC95%: 1,06-2,11),
- O escore Albumina-Bilirrubina de grau A3 (*versus* A1) foi significativamente associado a SLPh desfavorável (RR 5,29; IC95%: 1,56-17,97), mas não teve significância com relação à SLP desfavorável (RR 3,24; IC95%: 1,00-10,55)
- A presença de doença extra-hepática antes do tratamento ou uma Razão Normalizada Internacional (INR) >1 foram correlacionadas com SG significativamente menor (RR 1,48; IC95%: 1,02-2,15) e (RR 1,67; IC95%: 1,15-2,45), respectivamente.
- Um histórico de procedimentos locorregionais anteriores foi associado a melhor SG (RR 0,34; IC95%: 0,17-0,71) e SLP [ablação anterior] (RR 0,59; IC95%: 0,36-0,96), mas não a melhor SLPh.
- A metodologia de cálculo de dose usada também apresentou forte correlação com a SG, com o uso da metodologia *Partition Model* mostrando melhor SG em comparação com a metodologia ASC ou ASC modificada (ASCm). (RR: 0,45; IC95%: 0,24-0,84).

Os achados relacionados à metodologia de cálculo de dose e ao índice de relação entre aspartato aminotransferase e plaquetas (APRI) foram achados novos, sendo que nenhum desses fatores havia sido previamente empregado para informar decisões de tratamento com

SIRT com microesferas de resina Y-90 no CCRm. Portanto, os autores recomendam que o teste rotineiro da pontuação APRI seja realizado durante a seleção de pacientes para SIRT com terapia de microesferas de resina Y-90 e que o *Partition Model* seja implementado para o planejamento da dose em pacientes com CCRm tratados com SIRT com microesferas de resina Y-90.

Schaefer *et al.* (2022)¹⁵ também relatam dados de segurança especificamente relacionados à coorte de CCRm do registro CIRT. Eles relatam que 95 (40,1%) dos 237 pacientes apresentaram 197 EAs, sendo que 28 (11,8%) dos 237 pacientes apresentaram EAs de grau 3 ou superior: dor abdominal em 4 (1,7%) de 237, náusea em 1 (0,4%) de 237, ulceração gastrointestinal em 2 (0,8%) de 237, gastrite em 2 (0,8%) de 237, colecistite por radiação em 1 (0,4%) de 237; Em 18 (7,6%) de 237 pacientes, ocorreram outros 29 EAs de grau 3 a 4 por todas as causas. Além disso, há 2 relatórios de EAs na coorte de CCRm de Schaeffer *et al.* 2022.

Tabela 24.Eventos adversos na coorte de CCRm.

| Categoria | Subcategoria | CCRm (n=237) |
|---------------------------------------|--|---------------------|
| Pacientes com eventos adversos | Nº de pacientes com pelo menos um evento adverso | 95 (40,1%) |
| Eventos adversos (todos) | Dor abdominal | 34 (14,3%) |
| | Fadiga | 33 (13,9%) |
| | Febre | 14 (5,9%) |
| | Náusea | 28 (11,8%) |
| | Vômito | 15 (6,3%) |
| | Ulceração gastrointestinal | 3 (1,3%) |
| | Gastrite | 6 (2,5%) |
| | Colecistite por radiação | 1 (0,4%) |
| | Pancreatite por radiação | 0 (0,0%) |
| | Doença hepática induzida por radioembolização | 1 (0,4%) |
| | Outros | 62 (26,2%) |
| Eventos adversos grau 3-4 | Dor abdominal | 4 (1,7%) |
| | Fadiga | 0 (0,0%) |
| | Febre | 0 (0,0%) |
| | Náusea | 1 (0,4%) |
| | Vômito | 0 (0,0%) |
| | Ulceração gastrointestinal | 0 (0,0%) |
| | Gastrite | 2 (0,8%) |
| | Colecistite por radiação | 1 (0,4%) |
| | Doença hepática induzida por radioembolização | 0 (0,0%) |
| | Outros * | 18 (7,6%) |
| Eventos adversos de grau 5 | Ulceração gastrointestinal | 2 (0,8%) |

* Outros eventos adversos de grau 3-4 (n=29 em 18 pacientes): Insuficiência cardíaca, suboclusão intestinal, icterícia, depressão (n=2), icterícia (n=2), abscesso hepático, sangramento retal, dor óssea (n=2), dor nas costas, perda de peso, anorexia, diarreia, ascite, infecção (e. coli), colangite, hemorragia, embolia da artéria pulmonar, diarreia, obstrução entérica devido a aderências, biloma infectado após ablação por radiofrequência, distúrbio do sono, ruptura da ferida após a cirurgia, dentes destruídos, hemorragia pós-operatória, anemia pós-operatória, colestase.

CCRm, câncer colorretal metastático; Nº, número

Embora a segurança no registro CIRT tenha sido abordada na publicação de Schaefer *et al.*, Maleux *et al.* fizeram uma visão geral abrangente dos EAs para identificar preditores de aumento da pontuação de intensidade de EA (AEBS) ou redução da pontuação de saúde

global. Esse estudo capta o efeito de todos os EAs em vez de apenas os de Grau 3+, fornecendo assim um quadro mais completo da intensidade dos EAs sobre a saúde dos pacientes. Os autores concluem que o registro CIRT confirma, em ambientes do mundo real, que a SIRT com SIR-Spheres é um tratamento seguro com baixa toxicidade e mínimo impacto na qualidade de vida¹³⁰.

Risco de viés e qualidade do conjunto de evidências de estudos observacionais

A análise da qualidade metodológica dos cinco estudos observacionais incluídos foi realizada usando a ferramenta Newcastle-Ottawa (Tabela 15)¹⁹⁰. De maneira geral, a maioria dos estudos foi classificada como de boa qualidade com base nos critérios estabelecidos. As principais questões considerando esses estudos são as desvantagens conhecidas do desenho do estudo: a maioria dos estudos eram de braço único e a representativa da coorte exposta.

O estudo de Kennedy et al (2006,2015,2017), Jakobs et al (2008) e Pardo et al (2017) foram classificados com qualidade razoável pois o domínio "representatividade da coorte exposta" não foi alcançado devido a pouca representativa da média na comunidade e população selecionada.

Tabela 25. Risco de viés de estudos observacionais usando a ferramenta NOS.

| Autor e ano | Seleção | | | Resultado de interesse não estava presente no início do estudo | Comparabilidade | | Desfecho | | Total |
|--|--|-------------------------------|---------------------------|--|--|-----------------------|---------------------------|---|-------|
| | Representatividade e da coorte exposta | Seleção da coorte não exposta | Determinação da exposição | | Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise | Avaliação do desfecho | Acompanhamento suficiente | Adequação do acompanhamento das coortes | |
| Kennedy <i>et al.</i> (2006) ¹²³ | | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Jakobs <i>et al.</i> (2008) ¹²² | | - | * | * | - | * | | * | 4/6 |
| Cianni <i>et al.</i> (2009) ¹²¹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Evans <i>et al.</i> (2010) ¹²⁷ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Cosimelli <i>et al.</i> (2010) ¹¹² | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Nace <i>et al.</i> (2011) ¹²⁰ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Schonewolf <i>et al.</i> (2014) ¹¹⁹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2014) ¹¹¹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁸ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Golfieri <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁰ | * | - | * | * | - | * | | | 4/6 |
| Lahti <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁵ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Saxena <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁷ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|
| Kennedy <i>et al.</i> (2015) ¹²⁵ | | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Kennedy <i>et al.</i> (2016) ¹²⁶ | | * | * | * | * | * | * | * | 7/9 |
| Maleux <i>et al.</i> (2015) ¹¹⁶ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Edalat <i>et al.</i> (2016) ¹⁰⁹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Kalva <i>et al.</i> (2017) ¹²⁸ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Pardo <i>et al.</i> (2017) ¹¹⁴ | | - | * | * | - | * | * | * | 5/6 |
| Kennedy <i>et al.</i> (2017) ¹²⁴ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Weiner <i>et al.</i> (2018) ¹¹³ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Helmberger <i>et al.</i> (2021) ¹²⁹ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Emmons <i>et al.</i> (2022) ¹⁴ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Schaefer <i>et al.</i> (2022) ¹⁵ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |
| Maleux <i>et al.</i> (2023) ¹³⁰ | * | - | * | * | - | * | * | * | 6/6 |

* Versão adaptada com exclusão dos três itens relativos ao grupo comparador.

A avaliação geral da evidência dos estudos observacionais está no Anexo 5. De maneira geral, observou-se confiança moderada na estimativa do tamanho do efeito da SG, e baixa no tamanho de efeito de SLP e TRO. Apesar da avaliação de boa qualidade no risco de viés dos estudos individuais, as desvantagens conhecidas do desenho de estudo (coorte braço único) conferem uma limitada confiança na evidência. Além disso, em conjunto, alguns estudos apresentam heterogeneidade entre os grupos nas linhas de tratamento e na avaliação de alguns desfechos como a taxa de resposta objetiva, o que confere mais incerteza para evidência apresentada.

Conclusão

A RSL de estudos observacionais e econômicos identificou dois registros importantes que fornecem dados sobre o uso no mundo real de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de pacientes com CCRm. As evidências do mundo real são importantes para a prática clínica porque contribuem para um melhor entendimento dos desfechos de eficácia e para uma visão dos desfechos de segurança mais representativa dos cenários reais de tratamento. Os registros RESIN e CIRT contribuem para as evidências de segurança com dados específicos do uso de SIRT com microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm. Os EAs de grau 3 ou superior mais comumente relatados nessas coortes foram abdominais, caracterizados por náuseas, ulceração gastrointestinal, gastrite e colecistite por radiação. Esses resultados estão alinhados com os achados do ECR e confirma que a incidência de EAs de grau 3 ou mais de SIRT é baixa (11,8% na coorte CIRT e 19% na RESIN)^{14,15} em comparação com os EAs de grau 3 ou superior observados nos estudos de TAS-102 e de REG (69% e 54%, respectivamente^{10,11}). No registro RESIN, dos 264 participantes avaliados, quatro (1,5%) tiveram resposta completa, 77 (29%) tiveram resposta parcial e 98 (37%) apresentaram doença estável, o que também se alinhou com os resultados dos estudos comparativos^{14,15}. Esses estudos fornecem evidências complementares de eficácia e segurança no mundo real em um cenário clínico em que a SIRT com microesferas de resina Y-90 é cada vez mais considerada como uma opção de tratamento para pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal devido à sua tolerabilidade pelos pacientes e ao controle local do tumor.

Uso proposto de SIRT com microesferas de resina Y-90.

As diretrizes relacionadas ao tratamento de pacientes com CCR com metástases hepáticas e doença refratária ou intolerante à quimioterapia estão descritas acima (veja a seção **Diretrizes de tratamento**). Em geral, as diretrizes reconhecem que as opções de tratamento para esse perfil de pacientes são limitadas.

No Brasil, as microesferas de resina Y-90 têm autorização de comercialização para todos os tumores hepáticos avançados irresssecáveis, primários e secundários. Além disso, as recomendações do Manual de Oncologia Clínica do Brasil foram atualizadas em 2021 e recomendam a SIRT com microesferas de resina Y-90 para pacientes com doença avançada irresssecável que não são candidatos à cirurgia¹⁶. Dada a base de evidências disponível e considerando as opções limitadas de tratamento atualmente disponíveis para esse grupo de pacientes, sugere-se que a sobrevida pode ser estendida com o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 de forma segura e tolerável no tratamento de pacientes com CCR com metástases hepáticas refratárias ou intolerantes à quimioterapia. O fluxograma de tratamento atual e o fluxograma proposto para a SIRT com microesferas de resina Y-90 após a integração no sistema de saúde suplementar brasileiro estão esquematizadas, respectivamente, na Figura 11 e na Figura 12.

Figura 12. Fluxograma atual de tratamento do câncer colorretal metastático hepático dominante no sistema de assistência médica privado brasileiro.

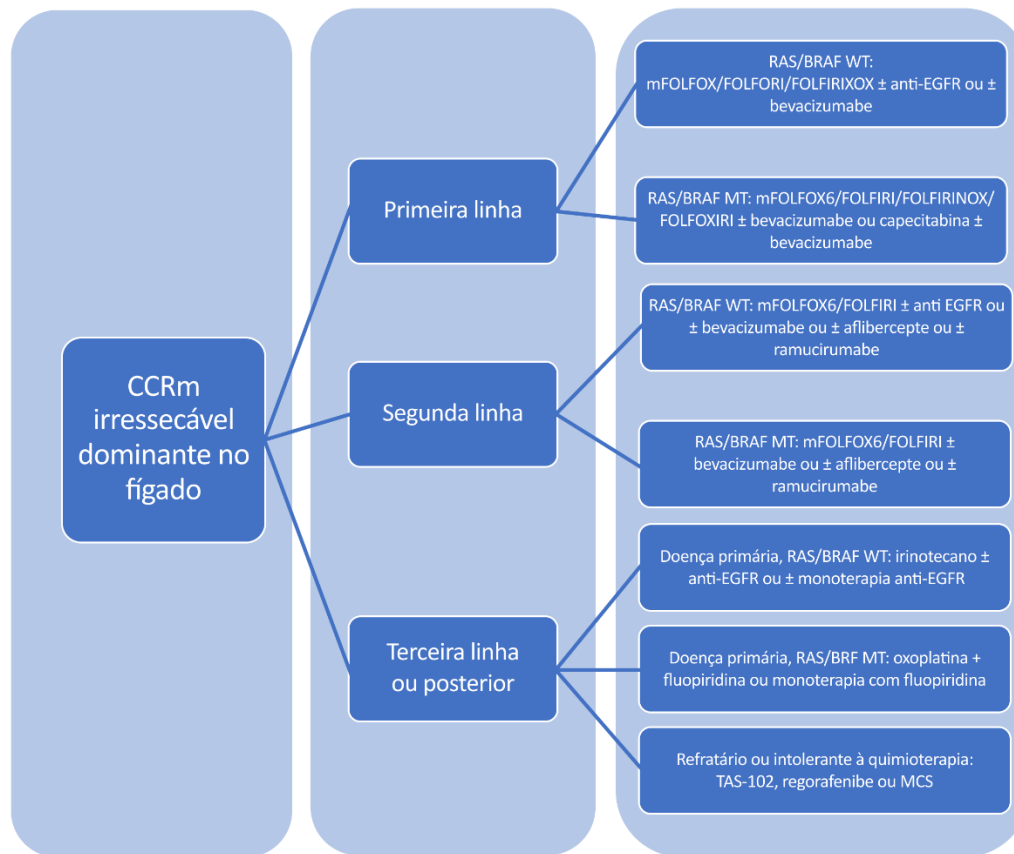
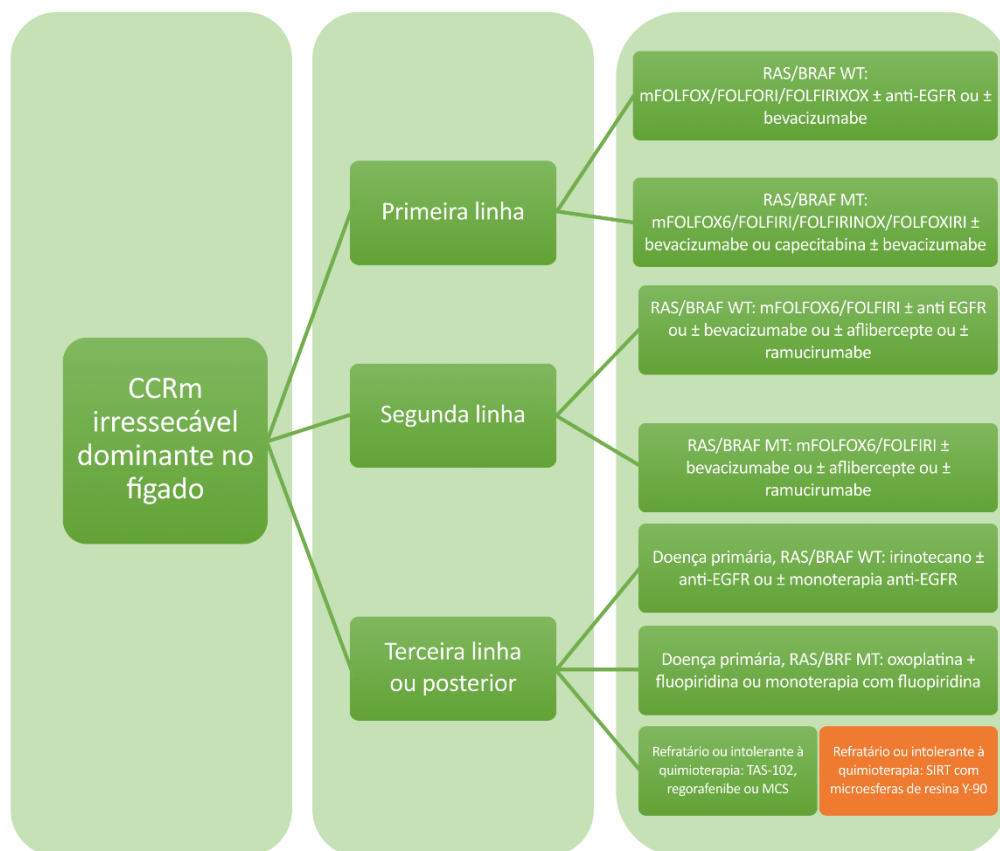


Figura 13. Posicionamento proposto para SIRT com microesferas de Y-90 na rede de assistência privada brasileira.



Discussão

O CCR é o câncer mais letal associado a uma considerável sobrecarga clínica, representando cerca de 10% de todos os novos casos de câncer e 9,4% de todas as mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo². Especificamente no Brasil, em 2020, foram estimados mais de 50.000 novos casos de CCR e mais de 25.000 mortes atribuíveis à doença². Além disso, estima-se um risco de 21,10 casos por 100.000 habitantes por ano (período de 2023 a 2025)²⁵ e, em geral, aproximadamente 50-60% dos pacientes com CCR desenvolverão metástases hepáticas, em sua maioria inoperáveis¹. A taxa de sobrevida em 5 anos para o CCR é de cerca de 64%, mas no cenário metastático, esse número cai para 14%¹⁰.

Para alguns pacientes com doença ressecável limítrofe, o manejo com quimioterapia ou tratamento intra-arterial pode diminuir o tamanho para permitir a ressecção⁷⁵. Entretanto, para aqueles com doença irresssecável, o tratamento curativo não é possível, e os objetivos do tratamento nesse perfil incluem o prolongamento da vida e a manutenção da qualidade de vida pela utilização de terapias bem toleradas. A quimioterapia, incluindo esquemas com 5-FU ou capecitabina, geralmente é o tratamento de primeira linha para pacientes com doença metastática^{16,17,75}. Entretanto, alguns pacientes são intolerantes ou refratários à quimioterapia, representando até 30% dos pacientes de terceira linha¹³¹. Para esses pacientes, os recentes avanços no tratamento da doença metastática incluem os agentes ativos por via oral TAS-102 e REG no cenário refratário ou intolerante à quimioterapia²³, ambos incorporados ao rol de procedimentos da ANS em maio e setembro de 2022, respectivamente. No entanto, as recentes revisões do REG e da TAS-102 pela ANS destacaram os perfis de segurança insatisfatórios desses tratamentos, com pacientes apresentando EAs sistêmicos significativos^{40,42} ou eventual resistência à terapia. Uma parcela significativa dos pacientes de ECRs requer redução de dose ou interrupção do tratamento devido a EAs⁸⁻¹¹, e não apresenta melhora na percepção da qualidade de vida dos pacientes^{10,11}.

A SIRT com microesferas de resina Y-90 é um tratamento direcionado que fornece doses tumorícidas de radiação para metástases hepáticas, poupando os tecidos saudáveis do fígado. Isso pode ser obtido com uma única administração de microesferas de resina Y-90. As diretrizes emitidas por várias instituições nacionais e internacionais renomadas, incluindo MOC¹⁶, ESMO¹⁷ e NCCN^{19,38}, e as diretrizes nacionais brasileiras⁵ defendem que o uso da SIRT

com microesferas de resina Y-90 seja considerado como alternativa de tratamento em pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Outro exemplo disso são as declarações de consenso de especialistas dos EUA e da Espanha, que também acrescentam que é necessário fazer uma seleção cuidadosa dos pacientes para identificar quais pacientes podem se beneficiar da SIRT com o manejo de microesferas de resina Y-90^{71,82}.

Desde a aprovação da ANVISA e, mais recentemente, da aprovação da ANS (2022) para o tratamento de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado, mais de 330 pacientes foram tratados com SIRT com microesferas de resina Y-90 no Brasil, e nunca houve registro de perda de dose devido a falha na cadeia de suprimentos da Sirtex, destacando o compromisso da Sirtex com a entrega pontual de doses para o benefício do paciente. O recém-introduzido programa OMT adapta a entrega do tratamento padrão, permitindo que as microesferas de resina Y-90 sejam encomendadas antes do dia do tratamento, seguido pelo mapeamento e tratamento no mesmo dia. Portanto, ele reduz o tempo para o paciente entre o encaminhamento e o recebimento do tratamento de 1 a 4 semanas para seis horas. O programa OMT foi relatado em um estudo sobre carcinoma hepatocelular no Reino Unido, que demonstrou que a adoção do OMT permite não apenas flexibilidade e agilidade no tratamento, mas também está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais consideráveis⁶. Comprometida com todas as diretrizes locais e nacionais para o fornecimento e a distribuição de material radioativo no Brasil, a Sirtex já possui uma logística que possibilita a distribuição das microesferas de resina Y-90 para 20 centros no Brasil que vêm realizando cada vez mais a SIRT com microesferas de resina Y-90.

Os principais comparadores da SIRT com microesferas de resina Y-90, com base nas aprovações atuais da ANS e na opinião clínica, são TAS-102, REG e CPE. A RSL apresentada neste dossiê e a MAR Bayesiana atualizada fornecem evidências diretas e indiretas das comparações de eficácia entre SIRT com microesferas de resina Y-90, CPE, REG e TAS-102. A MAR mostrou que a TAS-102, o REG e a SIRT com microesferas de resina Y-90 são superiores aos CPE em relação à SG e que a SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar para o desfecho de SG (SUCRA 89,2%). Não havia informações suficientes para incluir a SIRT com microesferas de resina Y-90 na análise de SLP. Os perfis de segurança dos comparadores foram explorados, e a TAS-102 e o REG mostraram resultados muito diferentes: níveis mais altos de EAs não hematológicos, como

reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea e descamação foram relatados com o REG, enquanto eventos hematológicos como neutropenia, leucemia e anemia foram mais comuns com a TAS-102. A reação cutânea mão-pé normalmente não é abordada nos questionários de QVRS, portanto, embora os estudos com REG não tenham relatado diferenças clinicamente relevantes na QVRS, ela pode ser incapacitante na vida dos pacientes^{8,9} e, ao mesmo tempo, incômoda para que os pacientes continuem com suas vidas⁴⁴. Em um estudo que comparou TAS-102 e REG, os EAs de grau 3 ou superior relacionados ao medicamento ocorreram em 57% dos pacientes que receberam tratamento com REG, em comparação com 37% dos pacientes que receberam tratamento com TAS-102⁹, enquanto em outro estudo comparativo a incidência de toxicidades não hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo REG do que no grupo TAS-102 (47% *versus* 13%), especialmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% *versus* 0%), enquanto a incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo TAS-102 do que no grupo REG (39% *versus* 13%), principalmente a incidência de neutropenia (33% *versus* 3%)⁸. Nesses dois estudos comparativos, eles afirmam que esses EAs podem causar sofrimento significativo e exigir ajuste de dose e descontinuação do tratamento, podendo levar à descontinuação do tratamento (toxicidades relacionadas ao tratamento de descontinuação do REG e do TAS-102 24% *versus* 7%; $p < 0,001$, respectivamente)⁸, e os estudos indicaram incerteza no tamanho do efeito relacionado à frequência dos EAs e ao impacto da TAS-102 ou do REG na QVRS dos pacientes^{8,9,11}. As RSLs realizadas indicaram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou menos EAs de grau 3 em comparação com REG ou TAS-102. Em geral, a incidência de EAs após a radioembolização permaneceu baixa e facilmente controlável, sendo fadiga, náusea, dor abdominal leve e eventos gastrointestinais os EAs de grau 1-2 mais comumente relatados¹³. Hendlitz *et al.*¹² relataram que foram registradas toxicidades de grau 3 em seis pacientes do grupo 5-FU, enquanto que em apenas um paciente do grupo SIRT não foram registrados EAs de grau 4. Um perfil semelhante foi relatado por Seindensticker *et al.*¹³, uma vez que nenhum EA de grau 4 e apenas 3 casos de REILD de grau 3 foram relatados, mas não foram considerados risco de vida.

Em resposta aos comentários anteriores da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos para o uso de microesferas de resina Y-90 em pacientes com CCRm refratário à quimioterapia ou intolerante à quimioterapia, foi realizada uma segunda RSL focada em

estudos observacionais de mundo real e em estudos econômicos. As evidências do mundo real provenientes dos principais registros confirmaram o perfil de segurança favorável da SIRT com microesferas de resina Y-90, uma vez que a coorte CIRT relatou que apenas 28 (11,8%) dos 237 pacientes apresentaram EAs de grau 3 ou superior (dor abdominal, náusea, ulceração gastrointestinal, gastrite, colecistite por radiação)¹⁵, e na coorte RESIN essa estimativa foi de 23%¹⁴. Comparativamente, a incidência de toxicidades de grau 3 ou superior com TAS-102 e REG em seus estudos foi de 69% e 54%, respectivamente^{10,11}. Por fim, o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de carcinoma hepatocelular, que tem um perfil de EA semelhante ao seu uso em CCRm, foi aprovado pela ANS em 2022.

Conclusão

Conforme apresentado no presente dossiê, as diretrizes emitidas por várias instituições nacionais e internacionais renomadas, incluindo MOC, ESMO e NCCN, defendem que o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 seja considerado como uma possível opção de tratamento em pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Essa opinião é confirmada por declarações de consenso de especialistas sediados nos EUA e na Espanha. As evidências da MAR Bayesiana, dos registros de mundo real e dos estudos clínicos controlados demonstram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 proporciona benefício de sobrevida em relação aos CPE e sobrevida comparável ao REG e à TAS-102, além de apresentar um perfil de segurança mais favorável. A utilização do programa OMT também oferece maior conveniência para os pacientes, o que representa um avanço importante no tratamento de pacientes com CCRm.

Considerações finais

Conforme demonstrado por essa submissão, há um prognóstico desfavorável e uma necessidade de tratamento não atendida para pacientes com CCR metastático irresssecável, refratário ou intolerante à quimioterapia. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz direcionado ao fígado para pacientes com doença hepática irresssecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, que

é pelo menos equivalente ao REG e à TAS-102, com as vantagens da administração única, menos EAs e maior QVRS.

Do ponto de vista econômico, e descrito no dossiê econômico, a inclusão do SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os agentes orais REG e TAS-102, e o impacto orçamentário da SIRT com microesferas de resina Y-90 é significativamente menor do que o do REG e do TAS-102, o que a torna uma opção mais atraente aos prestadores de serviços de saúde.

A inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS para o tratamento de pacientes com CCRm refratário ou intolerante à quimioterapia não apenas atenderia a uma importante necessidade não atendida desses pacientes, mas também proporcionaria uma alternativa de tratamento econômica com um impacto mais favorável no orçamento da saúde.

Referências

- 1 Henry, J. T. & Johnson, B. Current and evolving biomarkers for precision oncology in the management of metastatic colorectal cancer. *Chin Clin Oncol* **8**, 49, doi:10.21037/cco.2019.08.08 (2019).
- 2 WHO. *International Agency for Research on Cancer. Brazil fact sheet for 2020.*, <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>> (2020).
- 3 Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* **71**, 7-33, doi:10.3322/caac.21654 (2021).
- 4 Takahashi, H. & Berber, E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr* **9**, 49-58, doi:10.21037/hbsn.2019.06.08 (2020).
- 5 Abrams, T. A. *et al.* Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **106**, djt371, doi:10.1093/jnci/djt371 (2014).
- 6 Pollock, R. F. *et al.* Advances in Delivery of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT): Economic and Logistical Effects of Same-Stay Work-Up and Procedure in the Treatment of Unresectable Liver Tumors in England. *Adv Ther* **40**, 294-309, doi:10.1007/s12325-022-02323-x (2023).
- 7 Walter, T. *et al.* Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* **146**, 2575-2587, doi:10.1007/s00432-020-03315-6 (2020).
- 8 Moriwaki, T. *et al.* Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* **23**, 7-15, doi:10.1634/theoncologist.2017-0275 (2018).
- 9 Vitale, P. *et al.* Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. *Clin Colorectal Cancer* **20**, 227-235, doi:10.1016/j.clcc.2021.06.002 (2021).
- 10 Grothey, A. *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**, 303-312, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X (2013).
- 11 Mayer, R. J. *et al.* Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **372**, 1909-1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015).
- 12 Hendlisz, A. *et al.* Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* **28**, 3687-3694, doi:10.1200/JCO.2010.28.5643 (2010).

- 13 Seidensticker, R. *et al.* Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* **35**, 1066-1073, doi:10.1007/s00270-011-0234-7 (2012).
- 14 Emmons, E. C. *et al.* Survival and Toxicities after 90Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESIN Registry. *Radiology* **305**, 228-236, doi:10.1148/radiol.220387 (2022).
- 15 Schaefer, N. *et al.* Prognostic Factors for Effectiveness Outcomes After Transarterial Radioembolization in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Multicentre Observational Study CIRT. *Clin Colorectal Cancer* **21**, 285-296, doi:10.1016/j.clcc.2022.09.002 (2022).
- 16 MOC. Manual de Oncologia Clínica do Brasil [Internet]. Available from: <https://mocbrasil.com/>. 2021.
- 17 ESMO. *Colorectal cancer guide for patients.*, <<https://www.esmo.org/content/download/15729/270768/1/ESMO-ACF-EN-Colorectal-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>> (2021).
- 18 NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines: Rectal Cancer Version 2.2023.
- 19 NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines: Colon Cancer. Version 2 2023.
- 20 Marmol, I., Sanchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E. & Rodriguez Yoldi, M. J. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* **18**, doi:10.3390/ijms18010197 (2017).
- 21 Buccafusca, G., Proserpio, I., Tralongo, A. C., Rametta Giuliano, S. & Tralongo, P. Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol* **136**, 20-30, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.023 (2019).
- 22 Kuipers, E. J. *et al.* Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* **1**, 15065, doi:10.1038/nrdp.2015.65 (2015).
- 23 Benson, A. B. *et al.* Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **19**, 329-359, doi:10.6004/jnccn.2021.0012 (2021).
- 24 Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **71**, 209-249, doi:10.3322/caac.21660 (2021).
- 25 WHO. *GLOBOCAN 2020 - Cancer Today - Data on incidence, mortality and prevalence of colorectal cancer (C18-21).* <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>> (2020).
- 26 Dekker, E., Tanis, P. J., Vleugels, J. L. A., Kasi, P. M. & Wallace, M. B. Colorectal cancer. *Lancet* **394**, 1467-1480, doi:10.1016/s0140-6736(19)32319-0 (2019).
- 27 INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro (2022).
- 28 Kaminski, M. F. *et al.* Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* **362**, 1795-1803, doi:10.1056/NEJMoa0907667 (2010).

- 29 Van Cutsem, E. *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **27**, 1386-1422, doi:10.1093/annonc/mdw235 (2016).
- 30 Edge, S. B. & Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* **17**, 1471-1474, doi:10.1245/s10434-010-0985-4 (2010).
- 31 Sagaert, X., Vanstapel, A. & Verbeek, S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology* **85**, 72-84, doi:10.1159/000486721 (2018).
- 32 Cervantes, A. *et al.* Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **34**, 10-32, doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003 (2023).
- 33 Morris, V. K. *et al.* Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* **41**, 678-700, doi:10.1200/JCO.22.01690 (2022).
- 34 Chiorean, E. G., *et al.* Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol.* **6**, 414-438.
- 35 DOU. *Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans Nº 536, May 2nd, 2022.*
- 36 Chen, J., Han, M. & Saif, M. W. TAS-102 an Emerging Oral Fluoropyrimidine. *Anticancer Res* **36**, 21-26 (2016).
- 37 Xu, J. *et al.* Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* **36**, 350-358, doi:10.1200/JCO.2017.74.3245 (2018).
- 38 NCCN. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). (2022).
- 39 Watanabe, T. *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* **20**, 207-239, doi:10.1007/s10147-015-0801-z (2015).
- 40 ANS. National Agency of Supplementary Health. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Trifluridine/tipiracil hydrochloride for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer. São Paulo. (2022).
- 41 DOU. *Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans Nº 546, September 30th, 2022.*
- 42 ANS. National Agency of Supplementary Health. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer: In patients who have previously been treated with, or are not considered candidates for, available therapies. São Paulo. 2022.
- 43 Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, Chan KKW. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018; 17(2):113-120. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.016.
- 44 Argiles G, Arnold D, Prager G, Sobrero AF, Van Cutsem E. Maximising clinical benefit with adequate patient management beyond the second line in mCRC. *ESMO Open.* 2019. 4(2):e000495. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000495. eCollection 2019.

- 45 Josep Tabernero, Gerald W. Prager, Marwan Fakih, Fortunato Ciardiello, Eric Van Cutsem, Elena Elez, Felipe Melo Cruz, Lucjan Wyrwicz, Daniil Stroyakovskiy, Zsuzsanna Papai, Pierre-guillaume Poureau, Gabor Liposits, Chiara Cremolini, Igor Bondarenko, Dominik Paul Modest, Karim A. Benhadji, Ronan Fougeray, Catherine Leger, Nadia Amellal, and Julien Taieb. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:4_suppl, 4-4
- 46 NCI. National Cancer Institute - Dictionary of Cancer Terms. Supportive Care.
- 47 WHO. *Palliative Care.*, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>> (2020).
- 48 Brasil. *Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos.* . 4th edn, (Ministério da Saúde, 2014).
- 49 Ribeiro, S. Z. R. S. *et al.* Costs and quality of life of patients in palliative care. *Rev Enferm UFPE on line* **12**, 1688-1695 (2018).
- 50 Kow, A. W. C. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* **10**, 1274-1298, doi:10.21037/jgo.2019.08.06 (2019).
- 51 Maor, Y. & Malnick, S. Liver injury induced by anticancer chemotherapy and radiation therapy. *Int J Hepatol* **2013**, 815105, doi:10.1155/2013/815105 (2013).
- 52 Foubert, F., Matysiak-Budnik, T. & Touchefeu, Y. Options for metastatic colorectal cancer beyond the second line of treatment. *Dig Liver Dis* **46**, 105-112, doi:10.1016/j.dld.2013.07.002 (2014).
- 53 Sirtex. *SIR-Spheres(r) Y-90 resin microspheres (Yttrium-90 microspheres). Instructions for use.*, <<https://www.sirtex.com/media/169513/pi-ec-14-spheres-ifu-eu-row.pdf>> (
- 54 DOU. Official Diary of the Union. Normative Resolution Ans Nº 542, Agosto 30th, 2022.
- 55 Kalva, S. P., Thabet, A. & Wicky, S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* **28**, 101-117, doi:10.1148/rg.281075115 (2008).
- 56 Lien, W. M. & Ackerman, N. B. The blood supply of experimental liver metastases. II. A microcirculatory study of the normal and tumor vessels of the liver with the use of perfused silicone rubber. *Surgery* **68**, 334-340 (1970).
- 57 Miller, J. C., Blaszkowsky, L. S. & Kalva, S. P. Selective Internal Radiation Therapy — Tackling the Tumor, Sparing the Organ. *US Oncol Rev* **4**, 68-71 (2008).
- 58 Sundram, F. X. & Buscombe, J. R. Selective internal radiation therapy for liver tumours. *Clin Med (Lond)* **17**, 449-453, doi:10.7861/clinmedicine.17-5-449 (2017).
- 59 Sirtex. *About SIR-Spheres microspheres. Mode of action*, <<https://www.sirtex.com/ap/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/mode-of-action/>> (2019).
- 60 European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e. & European Association for the Study of the, L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **69**, 182-236, doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019 (2018).

- 61 Kennedy, A. *et al.* Safety of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres combined with systemic anticancer agents: expert consensus. *J Gastrointest Oncol* **8**, 1079-1099, doi:10.21037/jgo.2017.09.10 (2017).
- 62 Sangro, B. *et al.* Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology* **66**, 969-982, doi:10.1002/hep.29207 (2017).
- 63 Ezponda, A. *et al.* Hepatic Flow Redistribution is Feasible in Patients with Hepatic Malignancies Undergoing Same-Day Work-Up Angiography and Yttrium-90 Microsphere Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* **43**, 987-995, doi:10.1007/s00270-019-02371-x (2020).
- 64 Li, M. D. *et al.* Same-Day Yttrium-90 Radioembolization: Feasibility with Resin Microspheres. *J Vasc Interv Radiol* **30**, 314-319, doi:10.1016/j.jvir.2018.10.016 (2019).
- 65 Aberle, S. *et al.* Outpatient Yttrium-90 microsphere radioembolization: assessment of radiation safety and quantification of post-treatment adverse events causing hospitalization. *Radiol Med* **125**, 971-980, doi:10.1007/s11547-020-01180-4 (2020).
- 66 Bishay, V. L. *et al.* Transradial Approach for Hepatic Radioembolization: Initial Results and Technique. *AJR Am J Roentgenol* **207**, 1112-1121, doi:10.2214/AJR.15.15615 (2016).
- 67 Yamada, R. *et al.* Transradial Versus Transfemoral Arterial Access in Liver Cancer Embolization: Randomized Trial to Assess Patient Satisfaction. *J Vasc Interv Radiol* **29**, 38-43, doi:10.1016/j.jvir.2017.08.024 (2018).
- 68 Sirtex. *SIR-Spheres Y-90 resin microspheres package insert (mCCR)*, <<https://www.sirtex.com/us/clinicians/instructions-for-use/>> (2019).
- 69 Sirtex. *Order-Map-Treat Program*, <https://www.sirtex.com/media/169579/apm-us-004-12-20_order-map-treat-brochure-us_finalpdf-1.pdf> (2020).
- 70 Sirtex. *FLEXdose delivery Program*, <<https://www.sirtex.com/us/clinicians/flexdose-delivery-program/>> (2020).
- 71 Jeyarajah, D. R. *et al.* Role of yttrium-90 selective internal radiation therapy in the treatment of liver-dominant metastatic colorectal cancer: an evidence-based expert consensus algorithm. *J Gastrointest Oncol* **11**, 443-460, doi:10.21037/jgo.2020.01.09 (2020).
- 72 SBOC. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Hospital Israelita Albert Einstein apresenta novo tratamento minimamente invasivo para câncer no fígado. <https://sboc.org.br/noticias/item/349-hospital-israelita-albert-einstein-apresenta-novo-tratamento-minimamente-invasivo-para-cancer-no-figado>. (2015).
- 73 Sirtex. Sirtex Medical Inc. Expands Business into Brazil, Experiences Record Growth. <https://www.sirtex.com/au/media/news/news-item?id=9102>. (2014).
- 74 Phelip, J. M. *et al.* Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* **51**, 1357-1363, doi:10.1016/j.dld.2019.05.035 (2019).
- 75 NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal Cancer - Guideline [NG151] - 29 January 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151> [Last accessed May 16, 2023]. (2020).

- 76 NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapy for unresectable colorectal metastases in the liver [IPG672] - 04 March 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg672> [Last accessed May 16, 2023]. (2020).
- 77 Vera, R. *et al.* Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* **22**, 647-662, doi:10.1007/s12094-019-02182-z (2020).
- 78 German Guideline Program in Oncology (German Cancer Society, G.C.A. and AWMF, S3-Guideline Colorectal Cancer, long version 2.1, 2019. 2019, AWMF registrationnumber: 021-007OL.
- 79 NHS. Clinical commissioning policy for Selective internal radiation therapy for chemotherapy refractory intolerant metastatic colorectal cancer. Available at: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/12/Selective-internal-radiation-therapy-for-chemotherapy-refractory-intolerant-metastatic-colorectal-cancer.pdf> [Last accessed May 16, 2023]. (2018).
- 80 Bekaii-Saab, T. *et al.* Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clin Colorectal Cancer* **18**, e117-e129, doi:10.1016/j.clcc.2018.11.002 (2019).
- 81 Wang, D. S., Louie, J. D. & Sze, D. Y. Evidence-Based Integration of Yttrium-90 Radioembolization in the Contemporary Management of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *Tech Vasc Interv Radiol* **22**, 74-80, doi:10.1053/j.tvir.2019.02.007 (2019).
- 82 Aranda, E. *et al.* Recommendations for SIR-Spheres Y-90 resin microspheres in chemotherapy-refractory/intolerant colorectal liver metastases. *Future Oncol* **13**, 2065-2082, doi:10.2217/fon-2017-0220 (2017).
- 83 Zacharias, A. J. *et al.* Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One* **10**, e0139940, doi:10.1371/journal.pone.0139940 (2015).
- 84 Teo JY, Allen JC, Jr, Ng DC, et al. A systematic review of contralateral liver lobe hypertrophy after unilobar selective internal radiation therapy with Y90. *HPB (Oxford)* 2016;18:7-12.
- 85 Wasan, H. S. *et al.* First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* **18**, 1159-1171, doi:10.1016/s1470-2045(17)30457-6 (2017).
- 86 Garlipp, B. *et al.* REsect: Blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy ± RadioEmbolization (SIRT) in the randomized SIFLOX trial. *Journal of Clinical Oncology* **35**, 3532-3532, doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3532 (2017).
- 87 Sharma, R. A. *et al.* Adequate SIRT activity dose is as important as adequate chemotherapy dose - Authors' reply. *Lancet Oncol* **18**, e637, doi:10.1016/s1470-2045(17)30801-x (2017).
- 88 Van Hazel, G. *et al.* Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* **88**, 78-85, doi:10.1002/jso.20141 (2004).
- 89 Higgins JPT, T. J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. (Cochrane, 2022).

- 90 Hutton, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* **162**, 777-784, doi:10.7326/M14-2385 (2015).
- 91 Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* **5**, 210, doi:10.1186/s13643-016-0384-4 (2016).
- 92 Lu, G. & Ades, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* **23**, 3105-3124, doi:10.1002/sim.1875 (2004).
- 93 Cowles, M. K. *Applied Bayesian statistics: with R and OpenBUGS examples*. (Springer Science & Business Media, 2013).
- 94 Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **366**, l4898, doi:10.1136/bmj.l4898 (2019).
- 95 Sterne, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **355**, i4919, doi:10.1136/bmj.i4919 (2016).
- 96 Guyatt, G. H. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* **336**, 924-926, doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD (2008).
- 97 Hsieh, M. C. *et al.* An Observational Study of Trifluridine/Tipiracil-Containing Regimen Versus Regorafenib-Containing Regimen in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Front Oncol* **12**, 867546, doi:10.3389/fonc.2022.867546 (2022).
- 98 Nakashima, M., Takeuchi, M. & Kawakami, K. Effectiveness and Safety of Regorafenib vs. Trifluridine/Tipiracil in Unresectable Colorectal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Clin Colorectal Cancer* **19**, e208-e225, doi:10.1016/j.clcc.2020.05.003 (2020).
- 99 Patel, A. K. *et al.* Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study at a Tertiary Oncology Center. *Oncologist* **26**, e2161-e2169, doi:10.1002/onco.13942 (2021).
- 100 Sanoff, H. K. *et al.* Multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial of FOLFIRI with regorafenib or placebo as second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* **124**, 3118-3126, doi:10.1002/cncr.31552 (2018).
- 101 Xu, J. *et al.* Regorafenib in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: Subgroup analysis of the phase 3 CONCUR trial. *J Gastroenterol Hepatol* **35**, 1307-1316, doi:10.1111/jgh.14974 (2020).
- 102 Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **74**, 790-799, doi:10.1016/j.rec.2021.07.010 (2021).
- 103 Bester, L. *et al.* Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* **23**, 96-105, doi:10.1016/j.jvir.2011.09.028 (2012).
- 104 Yoshino, T. *et al.* TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* **13**, 993-1001, doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5 (2012).

- 105 Li, J. *et al.* Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**, 619-629, doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7 (2015).
- 106 WELLS, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta- analyses. Ottawa: The Ottawa Hospital, 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 8 set. 2020.
- 107 Brennan, V. K., Colaone, F., Shergill, S. & Pollock, R. F. PCN51 SIR-Spheres Y-90 Resin Microspheres Versus Best Supportive Care in the Treatment of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Chemotherapy: A Cost-Utility Analysis in the UK. *Value in Health* **23**, S430, doi:10.1016/j.jval.2020.08.188 (2020).
- 108 Pennington, B. *et al.* Selective internal radiotherapy (SIRT) using resin yttrium-90 microspheres for chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A UK cost-effectiveness analysis. *CardioVascular and Interventional Radiology* **37**, S319 (2014).
- 109 Edalat, F. *et al.* Standardized Added Metabolic Activity Predicts Survival After Intra-arterial Resin-Based 90Y Radioembolization Therapy in Unresectable Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer to the Liver. *Clin Nucl Med* **41**, e76-81, doi:10.1097/rlu.0000000000000991 (2016).
- 110 Golfieri, R. *et al.* Selective transarterial radioembolisation of unresectable liver-dominant colorectal cancer refractory to chemotherapy. *Radiol Med* **120**, 767-776, doi:10.1007/s11547-015-0504-6 (2015).
- 111 Sofocleous, C. T. *et al.* Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* **13**, 27-36, doi:10.1016/j.clcc.2013.11.010 (2014).
- 112 Cosimelli, M., *et al.* Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology (SITILO). Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 103, 324-31 (2010).
- 113 Weiner, A. A. *et al.* Predictors of Survival after Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Vascular & Interventional Radiology* **29**, 1094-1100, doi:10.1016/j.jvir.2018.02.020 (2018).
- 114 Pardo, F. *et al.* The Post-SIR-Spheres Surgery Study (P4S): Retrospective Analysis of Safety Following Hepatic Resection or Transplantation in Patients Previously Treated with Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Resin Microspheres. *Annals of Surgical Oncology* **24**, 2465-2473, doi:10.1245/s10434-017-5950-z (2017).
- 115 Lahti, S. J. *et al.* KRAS Status as an Independent Prognostic Factor for Survival after Yttrium-90 Radioembolization Therapy for Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Vascular & Interventional Radiology* **26**, 1102-1111, doi:10.1016/j.jvir.2015.05.032 (2015).
- 116 Maleux, G. *et al.* Yttrium-90 radioembolization for the treatment of chemorefractory colorectal liver metastases: Technical results, clinical outcome and factors potentially influencing survival. *Acta Oncologica* **55**, 486-495, doi:10.3109/0284186X.2015.1101151 (2015).

- 117 Saxena, A. *et al.* Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A Large Single-Center Experience of 302 Patients. *Annals of Surgical Oncology* **22**, 794-802, doi:10.1245/s10434-014-4164-x (2015).
- 118 Sofocleous, C. T. *et al.* Radioembolization as a Salvage Therapy for Heavily Pretreated Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors That Affect Outcomes. *Clinical Colorectal Cancer* **14**, 296-305, doi:10.1016/j.clcc.2015.06.003 (2015).
- 119 Schonewolf, C. A. *et al.* Patterns of failure in colorectal patients with liver metastases after yttrium-90 radioembolization. *Am J Clin Oncol* **37**, 234-240, doi:10.1097/COC.0b013e318277d610 (2014).
- 120 Nace, G. W., *et al.* Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int J Surg Oncol*. 2011, 571261 (2011).
- 121 Cianni, R. *et al.* Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* **32**, 1179-1186, doi:10.1007/s00270-009-9658-8 (2009).
- 122 Jakobs, T. F. *et al.* Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *Journal of Vascular & Interventional Radiology* **19**, 1187-1195, doi:10.1016/j.jvir.2008.05.013 (2008).
- 123 Kennedy, A. S., *et al.* Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 65, 412-25 (2006).
- 124 Kennedy, A. *et al.* Updated survival outcomes and analysis of long-term survivors from the MORE study on safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal cancer liver metastases. *Journal of Gastrointestinal Oncology* **8**, 614-624, doi:10.21037/jgo.2017.03.10 (2017).
- 125 Kennedy, A. S. *et al.* Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for 90Y resin microspheres. *Journal of Gastrointestinal Oncology* **6**, 134-142, doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.109 (2015).
- 126 Kennedy, A. S. *et al.* Safety and efficacy of radioembolization in elderly (≥ 70 years) and younger patients with unresectable liver-dominant colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* **15**, 141-151.e146, doi:10.1016/j.clcc.2015.09.001 (2016).
- 127 Evans, K. A. *et al.* Survival outcomes of a salvage patient population after radioembolization of hepatic metastases with yttrium-90 microspheres. *J Vasc Interv Radiol* **21**, 1521-1526, doi:10.1016/j.jvir.2010.06.018 (2010).
- 128 Kalva, S. P. *et al.* Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for liver metastases from colorectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* **40**, 288-293, doi:10.1097/COC.0000000000000151 (2017).
- 129 Helmberger, T. *et al.* Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). *Cardiovasc Intervent Radiol* **44**, 21-35, doi:10.1007/s00270-020-02642-y (2021).

- 130 Maleux, G. *et al.* Predictive Factors for Adverse Event Outcomes After Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres in Europe: Results from the Prospective Observational CIRT Study. *CardioVascular and Interventional Radiology*, doi:10.1007/s00270-023-03391-4 (2023).
- 131 Coretti, S., Rumi, F., Sacchini, D. & Cicchetti, A. SIR-Spheres® Y-90 resin microspheres in chemotherapy refractory or intolerant patients with metastatic colorectal cancer. *Global & Regional Health Technology Assessment* **2019**, 2284240319847446, doi:10.1177/2284240319847446 (2019).
- 132 Leoni C, Mosconi E, Giampalma E, et al. Response and survival after 90-Y radioembolisation of colorectal liver metastases refractory to chemotherapy. European Congress of Radiology. Vienna, Austria. 1 - 5 March 2012. Poster No: C-0735.
- 133 Moir JA, Burns J, Barnes J, et al. Selective internal radiation therapy for liver malignancies. *The British journal of surgery*. 2015; 102(12):1533-40.
- 134 Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, et al. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium90 microspheres in metastatic liver disease-Is it feasible? *Eur J Radiol*. 2010; 74(1):199–205.
- 135 Whitney R, Tatum C, Hahl M, et al. Safety of hepatic resection in metastatic disease to the liver after yttrium-90 therapy. *J Surg Res*. 2011;166(2):236-40.

Anexos

Anexo 1 - Instruções de uso

Tipo de tecnologia: Dispositivo médico

Tecnologia: Micropartículas para embolização

Nome comercial: microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 e sistema de liberação

Número de registro: 80102511187

Apresentação: As microesferas de resina Y-90 são fornecidas em um frasco-ampola com água para injeção. Cada frasco contém 3 GBq de Y-90 \pm 10% (no momento da calibração) em um total de 5 ml de água para injeção. Cada frasco contém de 40 a 80 milhões de microesferas. A faixa máxima de emissões em tecidos é de 11 mm, com uma média de 2,5 mm. A meia-vida é de 64,1 horas. As microesferas SIR-spheres são um implante permanente. Cada dispositivo é esterilizado por calor úmido e usado apenas uma vez. O frasco é enviado em um recipiente de chumbo com espessura mínima de 6,4 mm. A embalagem consiste em um frasco de vidro de microesferas de resina Y-90, selado por crimpagem em um pote de chumbo, e um folheto informativo em embalagem Tipo A. O frasco e seu conteúdo devem ser armazenados em sua embalagem de transporte em temperatura ambiente. (15-25°C, 59-77°F).

Acessórios específicos: Os acessórios que podem ser usados para a preparação da dose e o procedimento de implante incluem:

- Conjunto de entrega (SIR-D001)
- Frasco em V e agulha 21 G com tampa (SIR-V001)
- Suporte para frasco em V (SIR-H001)
- Caixa de distribuição (SIR-B001)
- Protetor de seringa (SIR-S001)

Esses acessórios foram projetados para proteger o usuário durante a preparação da dose, bem como o usuário e o paciente durante o procedimento de implante.

Empresa detentora do número de registro: VR MEDICAL IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS MÉDICOS LTDA

Fabricante: SIRTEX MEDICAL PTY LTD - AUSTRÁLIA

Indicação de uso aprovada pela ANVISA: As microesferas SIR-Spheres são indicadas para o tratamento de pacientes com câncer de fígado avançado não operável.

Dosagem e administração A dose controlada no fígado do paciente é geralmente detectada pelo método da área de superfície corporal (ASC).

Patente: Não

Contraindicações: As microesferas SIR-Spheres são contraindicadas em pacientes que

- tenham previamente recebido terapia de radiação de feixe externo no fígado
- ascite ou insuficiência hepática clínica
- testes de função hepática (TFHs) acentuadamente anormais
- bilirrubina total > 2,0 mg/dL e/ou albumina < 3,0 g/dL
- dose de radiação absorvida ≥ 30 Gy nos pulmões, conforme estimado pelo estudo de macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m (MAA-Tc99m) descrito na Seção 10
- angiograma de pré-avaliação que demonstre possíveis vias de deposição de microesferas em órgãos não visados, como estômago, pâncreas ou intestino
- estiver grávida

Eventos adversos

Quando o paciente é tratado com a técnica adequada, sem radiação excessiva em nenhum órgão, os eventos adversos comuns após receber as microesferas SIR-Spheres são febre, diminuição transitória da hemoglobina, trombocitopenia transitória, anormalidade leve a moderada dos testes de função hepática (aumento leve da aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina), dor abdominal, náusea, vômito e diarreia.

Possíveis eventos adversos graves devido à alta radiação:

Pancreatite aguda: causa dor abdominal grave imediata. Verifique por SPECT ou PET do abdômen e teste para amilase sérica.

Pneumonite por radiação: causa tosse excessiva e não produtiva. Verificar por evidência de pneumonite por raio X.

Gastrite aguda: causa dor abdominal. Verificar por métodos padrão para diagnosticar ulceração gástrica.

Colecistite aguda: causa dor significativa na parte superior do abdômen e pode exigir colecistectomia para ser resolvida. Verificar por meio de exames de imagem apropriados.

Doença hepática induzida por radioembolização (REILD): A REILD é uma complicação rara após a terapia de radiação interna seletiva (SIRT). A REILD é caracterizada por uma constelação bem definida de achados temporais, clínicos, bioquímicos e histopatológicos. Normalmente, ela se manifesta cerca de 4 a 8 semanas após a SIRT e é caracterizada clinicamente por icterícia e ascite na ausência de progressão do tumor ou obstrução do ducto biliar.

Anexo 2 - Redução do tamanho das metástases hepáticas e possibilidade de ressecção cirúrgica: informações adicionais

Conforme observado no estudo comparativo relatado por Wasan *et al.*⁸⁵, alguns pacientes tratados com microesferas de resina Y-90 da SIR-Spheres na base de evidências não comparativas sofreram redução do tamanho das metástases hepáticas a um nível que permitiu a ressecção cirúrgica ou ablação potencialmente curativa, conforme resumido na Tabela 1 do Anexo.

Anexo Tabela 1. Redução das metástases hepáticas relatada na base de evidências não comparativas.

| Estudo | N | Pacientes cujas metástases hepáticas foram reduzidas com sucesso para permitir a ressecção ou ablação original, n (%) |
|--|----------|--|
| Cosimelli <i>et al.</i> (2010)¹¹² | 50 | 2 (4) |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2014)¹¹¹ | 19 | 4 (21) |
| Sofocleous <i>et al.</i> (2015)¹¹⁸ | 53 | 5 (9) |
| Maleux <i>et al.</i> (2015)¹¹⁶ | 71 | 1 (1) |
| Leoni <i>et al.</i> (2012)¹³² | 51 | 3 (6) |

Estudos de coortes de pacientes mistos sustentam ainda mais o uso da SIRT com microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 para facilitar potencialmente a ressecção de metástases hepáticas. Em um estudo retrospectivo relatado por Moir *et al.*¹³³, sete (16%) dos 44 pacientes inscritos apresentaram redução suficiente do tamanho do tumor, incluindo quatro (18%) dos 22 pacientes com metástases hepáticas colorretais. A redução do tamanho das metástases hepáticas também foi observada em cinco (11%) pacientes tratados com microesferas de resina Y-90 da SIR-Spheres em um estudo retrospectivo projetado especificamente para avaliar se pacientes com doença hepática extensa podem se tornar candidatos aptos à ablação por radiofrequência se tratados com microesferas de resina Y-90 da SIR-Spheres; um desses cinco pacientes tinha metástases de câncer colorretal¹³⁴. Da mesma forma, em outro estudo retrospectivo projetado especificamente para avaliar o uso da radioembolização com Y-90 para redução cirúrgica no cenário de resgate, quatro (9%) pacientes se tornaram candidatos adequados; um deles tinha metástases de câncer retal¹³⁵. No momento da análise (2 anos após a ressecção hepática), esse paciente estava vivo, demonstrando os possíveis ganhos de sobrevida a longo prazo que a redução com SIRT com microesferas de resina Y-90 da SIR-Spheres proporciona, para permitir a ressecção.

Anexo 3 - Análise de sensibilidade da metanálise em rede Bayesiana

Sobrevida global - Modelo de efeitos randômicos

Anexo Tabela 2. Tabela comparativa do modelo de efeito randômico comparando os quatro grupos de tratamento quanto à SG.

| Efeito randômico | CPE | REG | SIRT | TAS-102 |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| CPE | CPE | 0,77 (0,54,1,08) | 0,48 (0,26,0,91) | 0,62 (0,43, 0,88) |
| REG | 1,3 (0,92, 1,84) | REG | 0,63 (0,31, 1,3) | 0,8 (0,57, 1,14) |
| SIRT | 2,07 (1,1, 3,92) | 1,59 (0,77, 3,27) | SIRT | 1,28 (0,62, 2,63) |
| TAS-102 | 1,62 (1,14, 2,31) | 1,25 (0,88, 1,76) | 0,78 (0,38, 1,63) | TAS-102 |

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila; SIRT, radioterapia interna seletiva.

Os comparadores de referência (numerador) para a interpretação daHR são apresentados na primeira linha.

Sobrevida livre de progressão - Modelo de efeitos randômicos

Anexo Tabela 3. Tabela comparativa do modelo de efeito randômico comparando os três grupos de tratamento com informações suficientes para as comparações de sobrevida livre de progressão.

| Efeito randômico | CPE | REG | TAS-102 |
|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| CPE | CPE | 0,45 (0,3, 0,68) | 0,44 (0,28, 0,68) |
| REG | 2,2 (1,47, 3,33) | REG | 0,97 (0,59, 1,63) |

| | | | |
|----------------|-------------------|-------------------|---------|
| TAS-102 | 2,27 (1,48, 3,52) | 1,03 (0,61, 1,71) | TAS-102 |
|----------------|-------------------|-------------------|---------|

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102, trifluridina/tipiracila.

Os comparadores de referência (numerador) para a interpretação daHR são apresentados na primeira linha.

Anexo 4 – Estudos excluídos da RSL após a leitura dos textos completos

| Autores | Ano | Título | Justificativa |
|---|------|---|--------------------------------|
| Abbott AM, Kim R, Hoffe SE, Arslan B, Biebel B, Choi J, et al. | 2015 | Outcomes of Therasphere Radioembolization for Colorectal Metastases. | Intervenção (vidro) |
| Mulcahy MF, Salem R, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, et al. | 2021 | Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: A randomized, open-label, international, multicenter, phase III trial (EPOCH study). | Intervenção (vidro) |
| Padia SA, Johnson GE, Agopian VG, DiNorcia J, Srinivasa RN, Sayre J, et al. | 2021 | Yttrium-90 radiation segmentectomy for hepatic metastases: A multi-institutional study of safety and efficacy. | Intervenção (vidro) |
| Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. | 2008 | Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres--safety, efficacy, and survival. | Intervenção (vidro) |
| Ekmekcioglu O, Tabakci O, Has Simsek D, Hasanefendioglu Bayrak A, Bilgic S, Berk G, et al. | 2020 | The response and survival rates of Y-90 radioembolization in patients with unresectable liver tumors; a single-centre experience | População (diferentes tumores) |
| Mahmood S, Hagopian GG, Sadeghi B, Kuo JV, Imagawa D, Fernando D, et al. | 2023 | Real-world survival of patients (pts) with colorectal adenocarcinoma liver metastases (CRLM) treated with transarterial radioembolization (TARE). | População (diferentes tumores) |
| Manne A, Behring M, Manne U, Jacob R, Paluri RK. | 2020 | Hepatic and hematological toxicity associated with selective internal radiation therapy (SIRT): A meta-analysis of randomized clinical trials. | População (diferentes tumores) |
| Kosmider S, Yip D, Tan H, Dowling R, Lichtenstien M, Gibbs P | 2010 | Selective internal radiation therapy combined with systemic chemotherapy as a first-line treatment for unresectable liver-dominant colorectal cancer. | Intervenção (associação) |
| Layard BV, McNeice A, Kennedy PT, Cash WJ, McDougall NI. | 2016 | The northern Ireland experience of selective internal radiation therapy | Intervenção (associação) |

| | | | |
|---|------|--|-----------------------------|
| Mancini R, Carpanese L, Sciuto R, Pizzi G, Golfieri R, Giampalma L, et al. | 2006 | A multicentric phase II clinical trial on intra-arterial hepatic radiotherapy with 90Yttrium SIR-spheres in unresectable, colorectal liver metastases refractory to i.v. chemotherapy: Preliminary results on toxicity and response rates. | Intervenção (associação) |
| Reid TR, Roeland E, Dad S, Shimabukuro KA, Fanta PT | 2012 | INSIRT trial: Single-center phase II study of yttrium-90 radioactive resin microspheres in the treatment of liver-predominant metastatic colorectal adenocarcinoma after failure of first-line combination chemotherapy. | Intervenção (associação) |
| Stubbs RS, O'Brien I, Correia MM. | 2006 | Selective internal radiation therapy with 90Y microspheres for colorectal liver metastases: single-centre experience with 100 patients. | Intervenção (associação) |

Anexo 5 – Avaliação da qualidade da evidência de estudos observacionais – GRADE

Anexo Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência (GRADE) adaptada para estudos de braço único usando SIRT

| Estudos de braço único com SIRT | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| Sobrevida global | 2.754 (20 estudos observacionais) | ⊕⊕⊕○ Baixa ^a | Mediana 10,35 meses (7,25 – 12,9) |
| Sobrevida livre de progressão | 762 (7 estudos observacionais) | ⊕⊕○○ Baixa ^{a,b} | Mediana 3,7 meses (2,6 – 5,8) |
| Taxa de resposta objetiva | 734 (8 estudos observacionais) | ⊕⊕○○ Baixa ^{a,b,c} | Mediana 51% dos pacientes |

Explicações

a. Estudos com tamanho amostral pequeno.

b. heterogeneidade significativa entre os subgrupos de linha de tratamento.

c. heterogeneidade no uso de ferramenta avaliada (PERCIST, Choi, RECIST)

* Os resultados de SG,SLP e TRO foram agrupados e apresentados a mediana.