

**Dossiê ANS – STIVARGA® (regorafenibe) para o
tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em
segunda linha**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

**São Paulo
2019**

Dr. Renan Orsati Clara

Dossiê ANS: Revisão Sistemática – STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em segunda linha

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do regorafenibe para o tratamento do carcinoma hepatocelular em segunda linha. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
GLOSSÁRIO	6
1. INTRODUÇÃO	9
1.1. Epidemiologia do Carcinoma Hepatocelular	9
1.1.1. Epidemiologia do carcinoma hepatocelular no Brasil	9
1.1.2. Impacto econômico e humanístico do carcinoma hepatocelular	10
1.2. Aspectos clínicos	12
1.3. Carcinoma Hepatocelular: Estadiamento e avaliação prognóstica	13
1.4. CHC: Diretrizes de tratamento	15
1.5. Tratamento de CHC avançado após progressão de doença com o uso de sorafenibe: Necessidade não atendida no Brasil	17
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	18
2.1. STIVARGA® (Regorafenibe)	18
2.1.1. Nome e substância	18
2.1.2. Indicação	19
2.1.3. Mecanismo de ação	19
2.1.4. Farmacodinâmica	20
2.1.5. Posologia	20
3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	21
3.1. Objetivo	21
3.2. Método	21
3.2.1. Questão a ser respondida	21
3.2.2. Bases de dados	21
3.2.3. Critérios de elegibilidade	22
3.2.4. Termos utilizados na busca de estudos	22
3.2.5. Avaliação do risco de viés nos estudos	23
3.3. Resultados	23
3.3.1. Estudos randomizados controlados	25

3.3.1.1.	Regorafenibe para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) que tiveram progressão de doença durante tratamento com sorafenibe (estudo RESORCE): Um estudo de fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. ²⁸	25
4.	CONCLUSÕES	39
5.	REFERÊNCIAS	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estadiamento clínico baseado na BCLC.	13
Figura 2: Regorafenibe - estrutura molecular.	19
Figura 3: Gráfico PRISMA contendo o fluxo de seleção dos estudos.	24
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para a análise de sobrevida global (A), sobrevida livre de progressão (B) e tempo para progressão (C) no estudo RESORCE.	29
Figura 5: Análises pré-planejadas de sobrevida global (A) sobrevida livre de progressão (B) e tempo para progressão (C) conforme subgrupos no estudo RESORCE.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escala de Performance (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).	11
Tabela 2: Alguns sistemas prognósticos aplicados a pacientes com CHC. ¹⁸	14
Tabela 3: Distribuição dos pacientes com CHC conforme o estágio BCLC.	15
Tabela 4: Recomendações de tratamento do CHC conforme o estadiamento BCLC.	16
Tabela 5: Estratégia PICO para a revisão sistemática da literatura avaliando o valor de regorafenibe.	21
Tabela 6: Características dos pacientes do estudo RESORCE na linha de base.	27
Tabela 7: Eventos adversos emergentes do tratamento e eventos adversos relacionados à droga no estudo RESORCE.	34
Tabela 8: Eventos adversos grau 5 relacionados à droga.	36

GLOSSÁRIO

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*

BSC: Melhores cuidados de suporte (*best supportive care*)

CHC: Carcinoma hepatocelular

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EHNA: Esteato-hepatite não alcoólica

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ESMO: *European Society of Medical Oncology*

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy* – general

FACT-Hep: *Functional Assessment of Cancer Therapy* –hepatobiliary

FDA: *US Food and Drug Administration*

FGFR: Receptor do fator de crescimento fibroblástico

HBV: Vírus da hepatite B

HCV: Vírus da hepatite C

RR: Razão de risco (*Hazard ratio*)

HRQoL : Qualidade de vida relacionada à saúde (*health-related quality of life*)

IC: Intervalo de confiança

mRECIST: *Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

SG: Sobrevida global (*Overall survival*)

SLP: Sobrevida livre de progressão (*Progression free survival*)

PDGFR: Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RCEI: Razão custo-efetividade incremental

RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

USP: Universidade de São Paulo

VEGF: Fatores de crescimento endotelial vascular

VEGFR: Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1. EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a sexta neoplasia mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em todo o mundo, com 782.000 casos diagnosticados e 746.000 mortes estimadas em 2012 de acordo com a GLOBOCAN.¹ O CHC raramente ocorre antes dos 40 anos de idade, com pico de incidência aproximadamente aos 70 anos e uma frequência entre os homens duas a quatro vezes maior do que entre as mulheres.² A alta razão entre mortalidade e incidência (0,95) caracteriza o CHC como uma doença de mau prognóstico.¹

O CHC é um problema ainda maior nas regiões menos desenvolvidas, que concentram 83% de todos os casos diagnosticados (sendo 50% desses apenas na China).¹ Isso se explica pela maior prevalência, especialmente nos países asiáticos e da África subsaariana, dos principais fatores de risco para a neoplasia: exposição à aflatoxina e infecção pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV).^{3,4} Em todo o mundo, a infecção crônica pelo HBV contribui para 44% de todos os casos de CHC, enquanto 21% dos casos são relacionados à infecção pelo HCV. O consumo de álcool é o principal fator de risco relacionado aos hábitos de vida, contribuindo para 26% dos casos de CHC.³ A esteato-hepatite não alcoólica tem se tornado uma importante causa de CHC, especialmente em regiões desenvolvidas, e há crescente evidência relacionando a obesidade, a síndrome metabólica e o diabetes como fatores de risco para esse câncer.⁴

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NO BRASIL

No Brasil, a incidência (taxa ajustada pela idade) de CHC, conforme estimativas do GLOBOCAN para 2012, é de 6/100.000 homens e 3,3/100.000 mulheres.⁵ No mundo como um todo, essas taxas são de 15,3/100.000 homens e 5,3/100.000 mulheres.¹ Desta forma, conclui-se que o CHC é uma doença rara de acordo com o conceito de doença rara utilizado pelo Ministério da Saúde e recomendado pela Organização Mundial de Saúde - OMS (doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos).

Uma pesquisa nacional foi conduzida pela Universidade Federal de São Paulo incluindo dados de 247 pacientes diagnosticados com CHC entre os anos de 2000 – 2012. Nesse estudo, a idade média dos pacientes foi de 60 ± 10 anos e com predominância de homens (74%). As principais origens da doença foram infecção por HCV (55%), seguida pela infecção por HBV associado com alto

consumo de álcool (14%), consumo excessivo de álcool (12%), infecção por HBV (8%) e outras causas (11%).⁶

Uma série prospectiva incluiu 884 pacientes com cirrose compensada, avaliados em programa de vigilância na Universidade de São Paulo (USP) pelo período de pelo menos cinco anos (entre 1998 e 2008). O estudo observou uma incidência acumulada de CHC de 14,3% no quinto ano de seguimento, sendo uma maior incidência cumulativa reportada nos pacientes com infecção pelo HCV (16,9%) e uma menor incidência acumulada entre os portadores de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (4%).⁷

Um estudo publicado em 2016 e realizado em nove institutos de hepatologia de seis estados brasileiros teve como objetivo avaliar as características de pacientes com CHC portadores de EHNA. Dos pacientes diagnosticados histologicamente (n=52), cirrose foi observada em 61,5%, fibrose em 27% e sem fibrose 7%. O restante dos pacientes, diagnosticados através de ultrassom e confirmados como exame de imagem, 55% apresentaram um nódulo, 17% dois nódulos e 28% três ou mais nódulos.⁸

1.1.2. IMPACTO ECONÔMICO E HUMANÍSTICO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Impacto Humanístico

Os tratamentos com maior potencial de cura para CHC são o transplante hepático e a ressecção cirúrgica, que levam em conta fatores como disponibilidade de doador de órgão e perfil do paciente, como tamanho do tumor, número de tumores, grau de hepatopatia entre outros. No entanto, 80% dos pacientes não são elegíveis a esse tipo de tratamento.⁹

Além disso, a maior parte dos pacientes com CHC apresenta a doença já na forma avançada e terminal no momento de diagnóstico.¹⁰ O tratamento usual existente para pacientes em estadios avançados tem sido quimioterápicos citotóxicos em monoterapia ou combinada por muitas décadas. Entretanto, esses agentes possuem alta toxicidade, taxa de respostas baixas além de possuírem pouca melhora na sobrevida global, sendo que pacientes com doença avançada possuem taxa de sobrevida de 10%, e com doença metastática de apenas 3%.⁹

De acordo com o sistema estabelecido pela *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), pacientes em estadios avançados possuem invasão e comprometimento extra-hepático, função do fígado

preservada e ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1-2. A **Tabela 1** mostra as características dessa escala.¹¹

Tabela 1: Escala de Performance (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Grau	Característica
0	Completamente ativo e capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição às atividades físicas rigorosas, é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho, em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básicos, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

O CHC possui um impacto relevante na qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes. Uma análise incluindo 1.088 pacientes portadores de doença hepática crônica e recrutados em dois centros italianos, entre os anos de 2010 e 2011, mostrou, com base no questionário EQ-5D, que pacientes com hepatite crônica e pacientes previamente submetidos a transplante hepático apresentam melhor qualidade de vida em comparação a pacientes com cirrose ou CHC.¹² Uma revisão sistemática da literatura mostrou que pacientes com CHC apresentam comprometimento nos domínios físicos, psicológicos e de bem-estar funcional em relação à população geral. Mesmo quando comparados aos pacientes com hepatopatia crônica, os pacientes com CHC apresentam pior avaliação de bem-estar físico e da qualidade de vida global, principalmente pelo impacto sobre dor, perda de apetite, dificuldades de digestão de alimentos e sobre a capacidade para a realização de atividades do cotidiano.¹³

Impacto Econômico

Pacientes com CHC possuem um alto impacto da doença por conta dos sintomas associados e uma alta taxa de mortalidade. Diante desse cenário há todos os custos associados ao tratamento e gerenciamento da doença. Um estudo realizado nos Estados Unidos com acompanhamento por 3

anos de 3188 pacientes com CHC mostra que o custo médio de tratamento foi de \$ 154.688, incluindo custos ambulatoriais, hospitalares, medicamentos e outros.¹⁴

Outro estudo conduzido nos Estados Unidos, utilizando dados epidemiológicos locais e associando-os a modelos matemáticos, avaliou a carga associada ao CHC naquele país.¹⁵ O custo anual por paciente com CHC estimado foi de U\$ 32.907, sendo que custos médicos diretos contribuíram com 89,8% e perda de produtividade com 10,8% do custo total por paciente.¹⁵ Os custos gerados por pacientes com doença regional (31% do custo total) e distante (13,9% do custo total), somados, foram semelhantes aos custos gerados por pacientes com doença localizada (44,5% do custo total), sendo que os 10,6% dos custos restantes foram relacionados aos pacientes com doença não estadiada.

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS

No Brasil, cerca de 75% dos pacientes já são diagnosticados em estadio avançado ou terminal, para os quais não existem tratamentos curativos disponíveis. Uma análise dos pacientes diagnosticados com CHC no DataSUS entre 2011 e 2016 permitiu identificar que 11% são diagnosticados em estadio inicial, 13% no intermediário, 9% no avançado e 67% já no estadio terminal.¹⁰ A evolução dos sintomas da doença ocorre em um período curto, o tempo para a massa tumoral dobrar de tamanho é de 4 meses, muito menor se comparado a outros carcinomas.¹⁶

Alguns fatores de risco estão associados à doença, de forma que medidas preventivas podem ser tomadas. Entre elas estão a vacinação contra o vírus da Hepatite B e caso a infecção já tenha ocorrido são necessários agentes antivirais para evitar a progressão da doença no fígado e assim diminuir o risco de desenvolvimento de CHC. Um segundo fator de risco é a hepatite C, sendo necessário evitar a contaminação por meio de sangue. Da mesma forma, caso a infecção tenha ocorrido, é primordial o uso de antivirais efetivos para evitar a progressão da doença para quadro de cirrose hepática e por último, o agravamento para CHC. Ainda que a cirrose esteja controlada, o risco de desenvolvimento de CHC existe mesmo que o tratamento antiviral tenha sido bem-sucedido, em geral, 50% dos pacientes com CHC apresentam concomitantemente cirrose hepática. A prática de hábitos saudáveis incluindo diminuição do consumo de álcool pode diminuir o risco de desenvolvimento da doença.¹⁶

Outra patologia associada com o desenvolvimento de CHC é a esquistossomose, que produz fibrose hepática distinta e pode evoluir para o carcinoma. O consumo de grãos e cereais armazenados de forma inadequada também merece atenção, pois o alimento pode ser contaminado

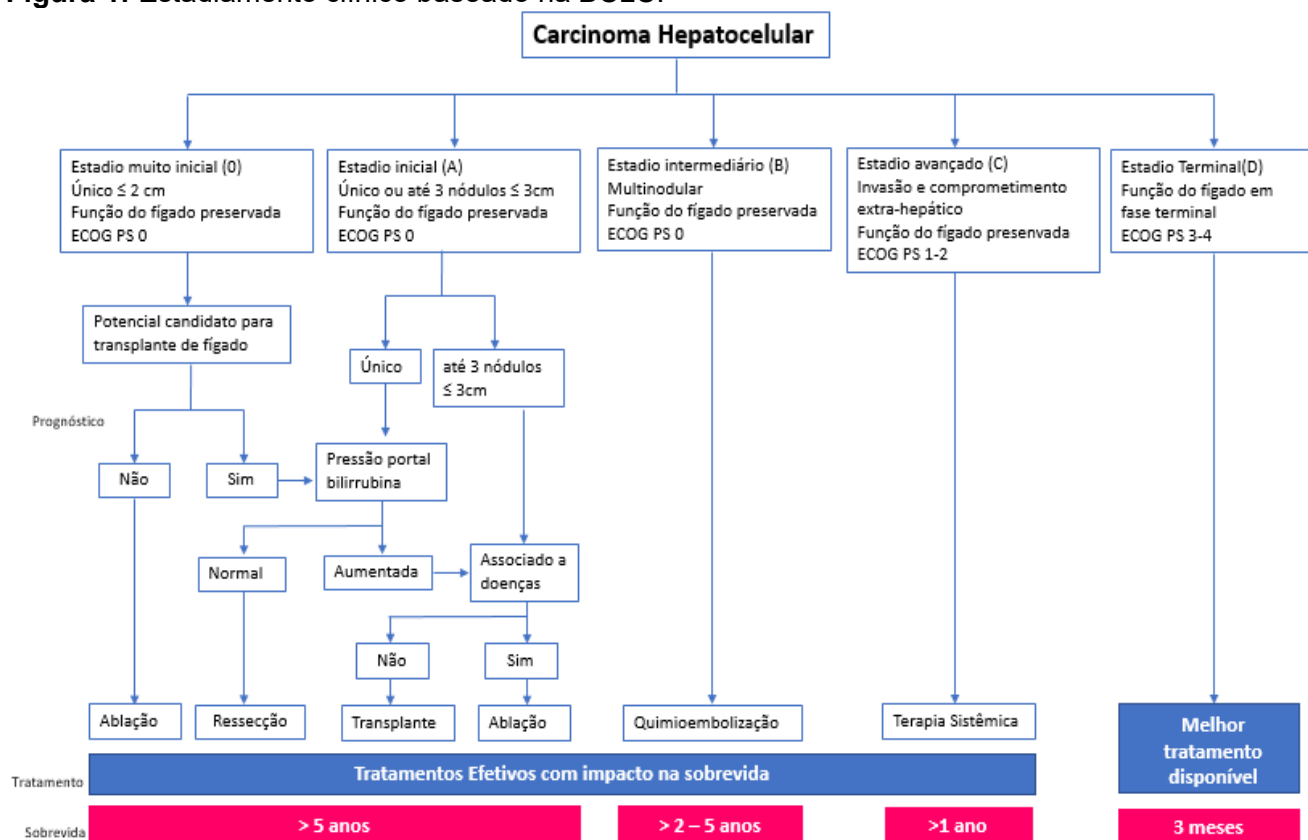
pelo fungo *aspergillus flavus* que produz a aflatoxina, substância cancerígena e relacionada ao desenvolvimento de câncer de fígado.¹⁶

1.3. CARCINOMA HEPATOCELULAR: ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA

O sistema BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) tem sido o mais frequentemente utilizado.⁴ Inicialmente proposto em 1999,¹⁷ este sistema é constantemente atualizado para incorporar características clínicas que tenham se mostrado de importância na determinação prognóstica dos pacientes com CHC.¹⁸ Esta classificação é validada em diversos cenários clínicos, inclusive em estudos clínicos, desde o ano de 2005, e tem se mostrado capaz de discriminar grupos de pacientes com diferentes prognósticos.¹⁸

Dado que a maioria dos pacientes com CHC apresentam outra hepatopatia concomitante, sua avaliação prognóstica leva em consideração não apenas o estadiamento tumoral, mas também a avaliação da função hepática.⁴ A **Figura 1** mostra o estadiamento baseado no BCLC.⁴

Figura 1: Estadiamento clínico baseado na BCLC.



Fonte: Adaptado de Forner *et al.* (2018)⁴

Pacientes com a doença em estadio muito inicial (BCLC 0) e estadio inicial BCLC A possuem característica de uma única lesão ou no máximo 3 nódulos menores que 3 cm de diâmetro e a função hepática preservada. No estadio intermediário (BCLC B) não possuem sintomas, mas, há tumores sem invasão vascular ou comprometimento extra-hepático. Já pacientes no estadio tumores multifocais sem invasão vascular ou espalhados além do fígado. No estadio avançado apresentam uma ou mais das seguintes características: invasão vascular, metastases e ECOG grau 1 ou 2. Por último, pacientes em estadio terminal (BCLC D) possuem baixa função hepática ou ECOG com grau >2. ⁴

Diversos sistemas prognósticos têm sido desenvolvidos com o intuito de prever a evolução dos pacientes com CHC e incorporam diferentes dados de extensão do tumor e de alterações laboratoriais hepáticas para a classificação dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 2: Alguns sistemas prognósticos aplicados a pacientes com CHC.¹⁸

Sistema prognóstico (ano)	Estádio tumoral	Função hepática	Estado de saúde	Estádios
Okuda (1985)	Envolvimento tumoral >50%	Bilirrubina, albumina, ascite	-	I, II, III
CLIP (1998)	Morfologia tumoral, Alfa feto-proteína, invasão de veia porta	Child-Pugh	-	0 - 6
GRETCH (1999)	Alfa feto-proteína, invasão de veia porta	Bilirrubinas, fosfatase alcalina	Karnofsky	A - C
BCLC (1999)	Número de nódulos, tamanho do tumor, invasão de veia porta, metastases	Child-Pugh, hipertensão portal	Performance status ECOG	0, A - D
AJCC TNM (2002)	Número de nódulos, tamanho do tumor, invasão de veia porta, metastases	-	-	I, II, III, IV
CUPI (2002)	TNM e Alfa feto-proteína	Bilirrubinas, ascite, fosfatase alcalina	Sintomas	Escore 0 – 12 (três grupos de risco)

Antigamente, o estadiamento dos pacientes de CHC era fácil de realizar visto que grande parte era diagnóstico já em fase avançada com danos hepáticos. Portanto, com o passar dos anos, surgiram diversas propostas de estadiamento para também atender os pacientes diagnósticos que não estavam em estado avançado da doença.¹⁹

Todos estes sistemas utilizam de avaliação de função hepática e consequências do tumor, porém a maioria falha em registrar os sintomas relacionados ao câncer. Os sistemas Karnofsky e ECOG, entretanto conseguem capturar os sintomas relacionados ao câncer e os pacientes com performance >2 mostram-se resistentes ao aumento de sobrevida em qualquer tipo de tratamento.

Um bom sistema prognóstico deve aliar o estadiamento do paciente com as indicações terapêuticas através de evidências científicas robustas. O único sistema proposto que atende essas características é o BCLC, onde é possível estratificar o paciente em estadio inicial, intermediário, avançado e terminal.¹⁹

A distribuição dos pacientes com CHC, conforme o estágio BCLC, mostra alguma variação nas diferentes séries publicadas (Tabela 3). Nessas séries, a proporção de pacientes apresentando-se em estadio inicial ou muito inicial varia entre 17% e 35,7%, sendo que entre 16% e 48,6% apresentam-se em estadio intermediário, 19,2% a 60% em estadio avançado e 1,3% a 10,1% em estadio terminal. Assim, o que se observa é que a larga maioria dos pacientes com CHC não é candidata a tratamento curativo para a neoplasia no momento do diagnóstico.

Tabela 3: Distribuição dos pacientes com CHC conforme o estágio BCLC.

Estudo, país/ amostra	BCLC 0	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D
Xiang 2017, China / n= 6.241 ²⁰	28,9%		16,2%	53,6%	1,3%
Adhoute 2017, França / n= 1.102 ²¹	17%		16%	60%	7%
Best 2016, Alemanha / n= 285 ²²	0,7%	21,4%	48,6%	19,2%	10,1%
Kikuchi 2015, Brasil (São Paulo) / n= 364 ²³	35,7%		23,3%	31,6%	9,3%

1.4. CHC: DIRETRIZES DE TRATAMENTO

Diretrizes Internacionais

A estratégia de estadiamento e tratamento sugerida pelo BCLC⁴ tem também guiado as recomendações de outras associações de especialistas para o cuidado de pacientes com CHC, como da *European Association for the Study of the Liver (EASL) – European Organisation for Research and*

Treatment of Cancer (EORTC)²⁴ e da *European Society of Medical Oncology* (ESMO).²⁵ As recomendações de tratamento, conforme o estadiamento BCLC, estão descritas na Tabela 4.⁴

Tabela 4: Recomendações de tratamento do CHC conforme o estadiamento BCLC.

Estadio	Tratamento	Aspectos Especiais
Inicial	Ressecção, ablação ou transplante	Função hepática; hipertensão portal; tamanho do tumor; nº de nódulos; localização tumoral; associação de outras doenças; tempo de espera para transplante.
Intermediário	Quimioembolização	Função hepática, impacto tumoral; associação de outras doenças; patência ou fluxo da veia portal.
Avançado (1L)	Sorafenibe*	Função hepática; associação de outras doenças
Avançado (2L)	Regorafenibe	Tratamento prévio com sorafenibe; tolerância; função hepática; associação com outras doenças.
Terminal	Melhor cuidado de suporte (BSC)	

*Embora lenvatinibe não mostre inferioridade ao sorafenibe não há opção de segunda linha após lenvatinibe explorado, por isso, não é mostrado na tabela 4. Adaptado de Former et al. Hepatocellular carcinoma, Jan 2018.

A terapia sistêmica inicial padrão, indicada para pacientes com CHC e em estadio avançado, é o sorafenibe. Nas diretrizes clínicas da EASL-EORTC, o medicamento é recomendado para pacientes Child-Pugh A e pacientes com cirrose Child-Pugh B selecionados²⁴; já a *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), indica o sorafenibe para pacientes Child-Pugh A e com cirrose Child-Pugh B selecionados, e também após progressão com terapia local²⁶; a ESMO, para pacientes com função hepática preservada, além de indicação após progressão com terapia local²⁵; e a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), para pacientes com função hepática Child-Pugh A ou B.²⁷

Logo após a aprovação do STIVARGA® pelo FDA, agência sanitária dos Estados Unidos, para o tratamento sistêmico de segunda linha para pacientes com CHC avançado, em abril de 2017, as diretrizes clínicas do NCCN²⁷ foram atualizadas em maio de 2017, já sob a luz do estudo RESORCE²⁸, com a recomendação de uso de regorafenibe para pacientes com CHC avançado, com função hepática Child-Pugh A, nos quais houve progressão de doença durante ou após o tratamento com

sorafenibe.²⁷ Da mesma forma, o BCLC recomenda o uso de regorafenibe após tratamento prévio com sorafenibe (Tabela 4).

Diretrizes Nacionais

No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto apresentam relatos de esquemas terapêuticos com doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, como agentes únicos ou em associação para tratamento de pacientes com CHC avançado. No entanto, apontam que apenas sorafenibe apresenta vantagem terapêutica em termos de eficácia. Nestas diretrizes, não existe recomendação para tratamento em segunda linha, revelando a falta de opções para uma linha de tratamento deste paciente atualmente.²⁹

As Diretrizes Assistenciais para CHC do Hospital Israelita Albert Einstein publicadas em 2012 colocam sorafenibe como único tratamento com eficácia comprovada no tratamento de CHC avançado, ainda sem atualização para inclusão de uma segunda linha de tratamento.³⁰ A ANVISA aprovou o STIVARGA® para 2L de CHC em setembro de 2017, sendo o único tratamento quimioterápico disponível após a progressão com sorafenibe.

1.5. TRATAMENTO DE CHC AVANÇADO APÓS PROGRESSÃO DE DOENÇA COM O USO DE SORAFENIBE: NECESSIDADE NÃO ATENDIDA NO BRASIL

Atualmente, a maioria dos pacientes com CHC são diagnosticados em estadió avançado e, conseqüentemente, não elegíveis aos tratamentos com potencial de cura e com recomendação de tratamento com terapias sistêmicas.¹⁰ Na 1L de tratamento de CHC avançado e função hepática preservada, o sorafenibe demonstra um aumento na sobrevida global,^{31,32} entretanto, como se tratam de pacientes já em estadió avançado sem opção de terapia curativa, todos tratados com sorafenibe eventualmente desenvolverão progressão de doença (o tempo mediano para progressão sintomática e radiológica, no estudo randomizado SHARP, foi de 4,1 meses e de 5,5 meses, respectivamente)³². Nesses pacientes, a duração da sobrevida pós-progressão de doença é de 9,85 meses.³³ Alguns estudos avaliaram a proporção de pacientes com progressão de doença após tratamento com sorafenibe que seriam candidatos a receber uma segunda linha de tratamento. Nesses estudos, a proporção de pacientes elegíveis para uma segunda linha de tratamento sistêmico, com base em *performance status* e função hepática mantidos, variou entre 37% a 70%.^{33,34,35,36}

Diversos agentes têm sido testados para a segunda linha de tratamento em estudos clínicos randomizados em pacientes com CHC avançado, como o tivantinibe³⁶, o ramucirumabe³⁷, o brivanibe³⁸ e o everolimus³⁹. Porém, nenhum desses levou a aumento no tempo de sobrevida global (desfecho primário dos estudos) nesse grupo de pacientes, em comparação a placebo e, portanto, não possuem aprovação regulatória.⁴⁰

Os resultados do estudo RESORCE²⁸ demonstraram aumento de sobrevida global em pacientes com CHC e com progressão de doença após tratamento com sorafenibe, quando tratados com regorafenibe em comparação aos pacientes tratados com placebo. Nesse cenário de falta de alternativas terapêuticas, esses resultados ganham uma importância ainda maior.

Uma análise exploratória do estudo RESORCE avaliou a segurança e eficácia associadas à sequência de tratamento sorafenibe-regorafenibe de acordo com a exposição prévia à sorafenibe. Para tanto, os resultados foram avaliados de acordo com os dados de base dos pacientes no momento de entrada no estudo, e concluíram que regorafenibe traz benefícios de sobrevida independentemente da última dose de sorafenibe ou do tempo para progressão previamente apresentado com sorafenibe. Nesta análise, a sobrevida global mediana foi de 26 meses com a sequência sorafenibe-regorafenibe versus 19 meses com sorafenibe-placebo.

Desta forma, não existia até então um tratamento de segunda linha com eficácia comprovada, sendo regorafenibe a primeira terapia aprovado para 2L de CHC que demonstrou ganho de sobrevida global em pacientes previamente tratados com sorafenibe e o único recomendado pelo BCLC.⁴¹

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. STIVARGA® (REGORAFENIBE)

2.1.1. NOME E SUBSTÂNCIA

STIVARGA® (regorafenibe) apresenta-se sob a forma de comprimido revestido e contém 40 mg da substância regorafenibe. A embalagem possui 3 frascos de plástico com 28 comprimidos cada.⁴²

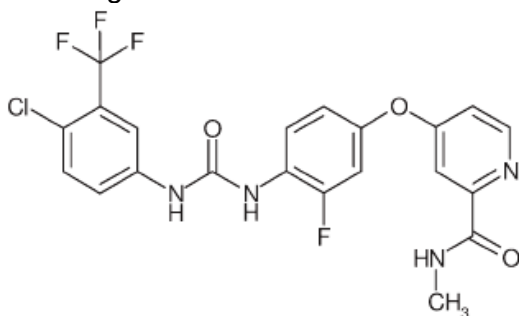
2.1.2. INDICAÇÃO

STIVARGA® (regorafenibe), no escopo deste dossiê e conforme bula, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.⁴²

2.1.3. MECANISMO DE AÇÃO

O regorafenibe é uma molécula pertencente à classe das difenilureias, com atividade de inibição de quinases (Figura 2). Outro integrante deste grupo é o sorafenibe.⁴³ Comparado com essa molécula, o regorafenibe contém um átomo de flúor adicional no anel fenílico central.⁴³ Assim, o mecanismo de ação dessas duas moléculas é semelhante, porém, devido ao átomo de flúor adicional, a ação inibidora do regorafenibe das tirosina quinases envolvidas na tumorigênese é mais eficaz.⁴⁴

Figura 2: Regorafenibe - estrutura molecular.



Fonte: Wilhelm *et al.* 2011⁴⁴

STIVARGA® (regorafenibe) é um agente de desativação tumoral que atua no bloqueio potentemente de multi proteínas quinases envolvidas na imunidade tumoral, angiogênese tumoral, oncogênese e metástase (VEGFR3, PDGFR, FGFR).^{42,44}

STIVARGA® (regorafenibe) atua por meio da interrupção da imunidade tumoral, inibindo o CSF1R, um importante receptor para a proliferação de macrófagos associados a tumores.⁴²

A angiogênese é o processo de formação de vasos sanguíneos que abastecem as células tumorais com nutrientes e oxigênio. Nesse processo estão envolvidos os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus receptores, assim como tirosina quinase com domínios semelhantes à imunoglobulina e ao EGF (TIE). STIVARGA® (regorafenibe) atua no bloqueio das proteínas quinases VEGFR1, -2, -3 e TIE2.⁴⁴

Adicionalmente, o STIVARGA® (regorafenibe) atua nos processos envolvidos na oncogênese, ou seja, na divisão celular e no crescimento do tecido. A regulação é realizada por uma série de proteínas e receptores, entre eles as tirosina quinases envolvidas nas vias de sinalização RAS/MAPK. As tirosina quinases inibidas pelo STIVARGA® (regorafenibe) são KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E.^{44,45}

Ainda, o STIVARGA® (regorafenibe) atua nos receptores PDGFRβ e FGFR1, envolvidos na regulação do microambiente tumoral. Estas interações são mediadas por proteínas de sinalização e receptores celulares, que promovem a invasão de camadas tecidulares mais profundas e consequente metastatização. A inibição desses receptores diminui a probabilidade de invasão de tecidos mais profundos e a metastatização de outros locais.^{44,45}

2.1.4. FARMACODINÂMICA

O STIVARGA® (regorafenibe) é administrado por via oral, sendo absorvido no trato gastrointestinal para o sistema circulatório e então metabolizado. Tem dois metabolitos ativos, que são suas formas N-óxido e dimetiladas. Ambas as formas são ativas contra VEGFR2, TIE2, KIT e BRAF^{V600E}.⁴⁶ Devido ao ciclo entero-hepático, a concentração do STIVARGA® (regorafenibe) e seus metabólitos ativos no plasma é oscilante, com vários picos nas primeiras seis horas, no período de seis a oito horas e no período até 24 horas. O tempo de semivida varia entre 20 e 40 horas, devido à acumulação do fármaco e metabolitos no plasma.⁴⁷ No plasma, as moléculas se ligam às proteínas plasmáticas, com fração ligante de até 99%. Essa fração ligante é inativa.⁴⁶

2.1.5. POSOLOGIA

A dose recomendada do STIVARGA® (regorafenibe) é de 160 mg (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg de regorafenibe cada), por via oral, uma vez ao dia, durante três semanas, seguidas de uma semana sem terapia, constituindo, desta forma, ciclos de terapia com duração de quatro semanas cada.⁴²

Caso uma dose de STIVARGA® (regorafenibe) seja esquecida, a mesma deve ser ingerida no mesmo dia, assim que o paciente se lembrar. Não se deve ingerir duas doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida do dia anterior. Se houver vômito após a ingestão de STIVARGA®, não se deve ingerir comprimidos adicionais. O tratamento deve continuar enquanto houver benefício clínico ou até toxicidade inaceitável.⁴²

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

3.1. OBJETIVO

STIVARGA® (regorafenibe) é um inibidor multiquinase, de uso oral, que bloqueia a atividade de proteínas quinases envolvidas nos processos de angiogênese, oncogênese, metástases e imunidade tumoral²⁸ – processos amplamente participantes da progressão do CHC⁴⁸.

O objetivo desta revisão é identificar e descrever os estudos avaliando a eficácia, segurança e a efetividade do regorafenibe no tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), após progressão de doença com o uso de sorafenibe.

3.2. MÉTODO

3.2.1. QUESTÃO A SER RESPONDIDA

A fim de se examinar o valor clínico de regorafenibe, uma pergunta foi desenvolvida com base no modelo PICO (Paciente, Intervenção, Comparadores, *Outcome* [desfecho]), conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5: Estratégia PICO para a revisão sistemática da literatura avaliando o valor de regorafenibe.

P	Pacientes com carcinoma hepatocelular com progressão de doença pós-tratamento com sorafenibe
I	STIVARGA® (regorafenibe) na dose inicial de 160 mg ao dia, durante 21 dias a cada ciclo de quatro semanas.
C	Placebo ou qualquer outro tratamento ativo
O	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, taxa de controle da doença, medidas de qualidade de vida e segurança

3.2.2. BASES DE DADOS

As seguintes bases de dados foram pesquisadas:

- MEDLINE;
- CENTRAL;
- LILACS.

3.2.3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os seguintes critérios de elegibilidade dos estudos foram determinados:

- Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais avaliando regorafenibe na dose inicial de 160 mg ao dia, durante 21 dias, a cada ciclo de quatro semanas, comparado a placebo ou a outra terapia ativa, para o tratamento de pacientes com CHC após progressão durante o tratamento com sorafenibe;
- Os desfechos estudados deveriam incluir algum destes: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, duração do controle de doença, medidas de qualidade de vida e segurança;
- Os estudos deveriam ter publicação em sua íntegra.

3.2.4. TERMOS UTILIZADOS NA BUSCA DE ESTUDOS

Os termos utilizados nas buscas nas bases de dados definidas foram (Quadros Quadro 1, Quadro 2, Quadro 3).

Quadro 1: MEDLINE

#1	regorafenib OR BAY 73-4506 OR BAY73-4506 OR BAY-73-4506
#2	Hepatocellular AND carcinoma
#3	random* OR placebo OR clinical trial[ptyp] OR observational OR registry OR register OR real world OR prospect* OR retrospect* OR longitudinal OR cohort
#4	#1 AND #2 AND #3

Quadro 2: CENTRAL

#1	regorafenib
#2	hepatocellular
#3	carcinoma
#4	#1 AND #2 AND #3

Quadro 3: LILACS

#1	regorafenib
----	-------------

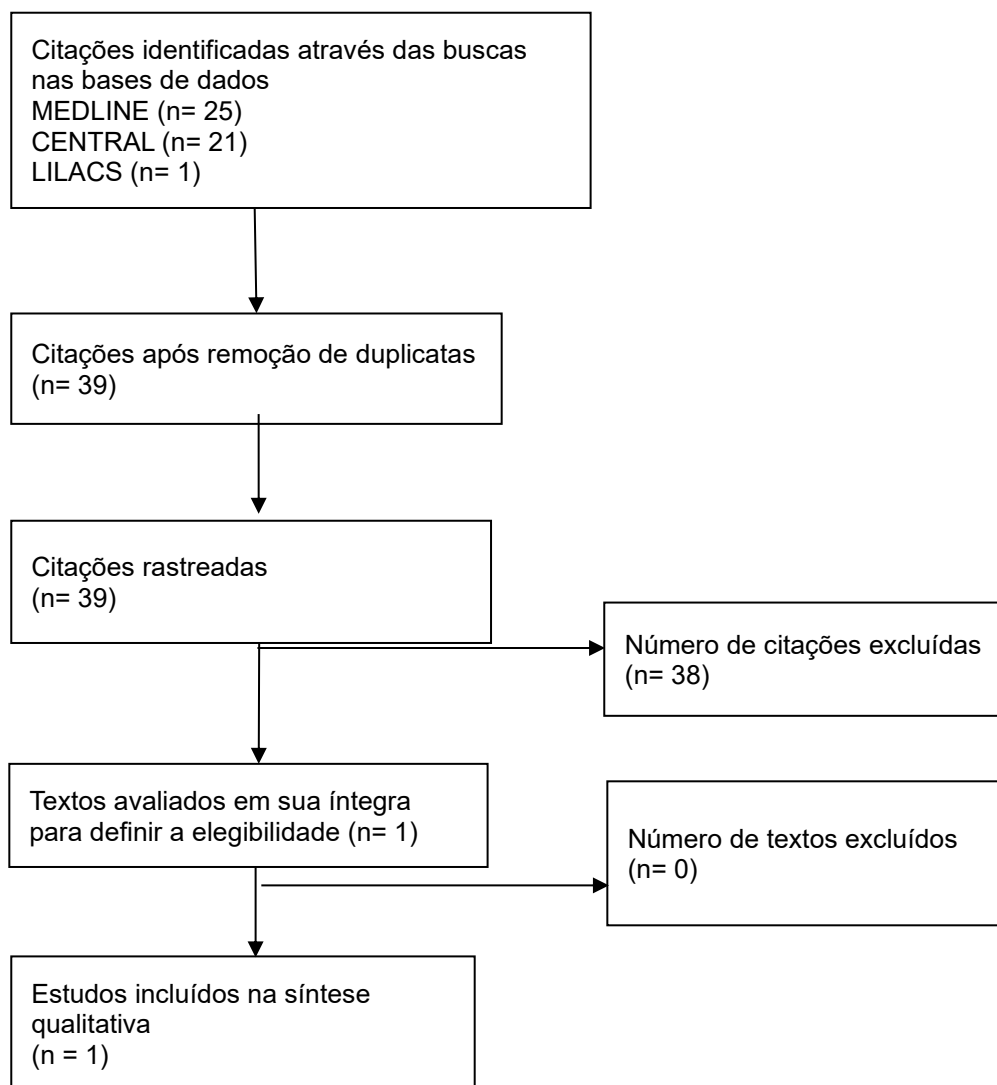
3.2.5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Os estudos clínicos randomizados foram analisados, quanto ao risco de vieses, conforme a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane.⁴⁹

3.3. RESULTADOS

Um estudo clínico controlado, randomizado, comparando o tratamento com regorafenibe a placebo,²⁸ foi selecionado, conforme demonstrado no gráfico de fluxo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Figura 3).

Figura 3: Gráfico PRISMA contendo o fluxo de seleção dos estudos.



3.3.1. ESTUDOS RANDOMIZADOS CONTROLADOS

3.3.1.1. REGORAFENIBE PARA PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC) QUE TIVERAM PROGRESSÃO DE DOENÇA DURANTE TRATAMENTO COM SORAFENIBE (ESTUDO RESORCE): UM ESTUDO DE FASE III RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO POR PLACEBO.²⁸

Objetivos do estudo

O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe no tratamento do CHC em pacientes com progressão de doença durante o tratamento com sorafenibe.

Métodos

Este foi um estudo fase III randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (conduzido em 152 centros de 21 países da América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Austrália) – entre os centros do estudo, dois eram brasileiros. O estudo foi financiado pela Bayer.

Os critérios de elegibilidade incluíam:

- Adultos com CHC confirmado por avaliação anatomopatológica ou avaliação não invasiva de acordo com os critérios da *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) para pacientes com cirrose confirmada;
- Presença de pelo menos uma lesão mensurável pelos critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) versão 1.1 e RECIST modificado para CHC;
- Pacientes com estágio BCLC B ou C e sem benefício esperado a partir de ressecção, ablação local, ou quimioembolização;
- Apresentar função hepática Child-Pugh A;
- Apresentar *performance status* ECOG 0 ou 1;
- Presença de progressão radiológica documentada durante tratamento com sorafenibe (em dose $\geq 400\text{mg}$ ao dia por pelo menos 20 dos 28 dias prévios à descontinuação) e ter recebido a última dose de sorafenibe dentro de 10 semanas antes da randomização (pacientes com interrupção permanente de tratamento prévio com sorafenibe devido à toxicidade era inelegíveis).

Os pacientes eram alocados, de forma randômica, em uma razão de 2:1 para receber regorafenibe ou placebo através de uma lista gerada por computador. A randomização era estratificada conforme a região geográfica (Ásia *versus* resto do mundo), presença de invasão macrovascular, presença de doença extra-hepática, concentração de α -fetoproteína (<400 ng/mL *versus* \geq 400 ng/mL), e conforme o *performance status* ECOG (0 *versus* 1). A proporção de pacientes recrutados na Ásia foi limitada a 40% da amostra. Os investigadores, os pacientes e o financiador do estudo eram mascarados em relação à alocação para o tratamento, e tabletes com aparência idêntica eram usados para regorafenibe e para placebo.

Os pacientes recebiam 160 mg de regorafenibe (quatro tabletes de 40 mg) por via oral ou placebo (na mesma quantidade) uma vez ao dia durante as primeiras três semanas de cada ciclo de quatro semanas. O tratamento era continuado até a progressão da doença (conforme definição do critério RECIST modificado), progressão clínica (definida como um escore \geq 3 no desempenho ECOG, ou deterioração sintomática, incluindo elevação nos testes de função hepática), morte, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento pelo paciente, ou decisão, pelo médico assistente, de que a descontinuação seria a melhor conduta para o paciente. Os pacientes eram acompanhados com avaliação do tumor a cada seis semanas durante os primeiros oito ciclos e, a partir de então, a cada 12 semanas. Os pacientes alocados para receber placebo poderiam receber regorafenibe após a análise primária do estudo.

O desfecho primário do estudo era sobrevida global (tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa), analisado por intenção de tratamento. Os desfechos secundários eram sobrevida livre de progressão (tempo entre a randomização e a progressão clínica ou radiológica ou morte), tempo para progressão (tempo entre a randomização e a progressão clínica ou radiológica), taxa de resposta objetiva e taxa de controle de doença (pacientes com resposta completa, resposta parcial, ou doença estável mantida por \geq 6 semanas), avaliadas pelos investigadores conforme os critérios RECIST modificado (mRECIST) e RECIST versão 1.1 – as diferenças entre o critério mRECIST e o critério RECIST 1.1 é que o primeiro incorpora a necessidade de confirmação citopatológica para que derrame pleura ou ascite configurem progressão de doença além de utilizar critérios mais rigorosos para a definição de progressão de doença devido a acometimento de linfonodos em hilo hepático ou de novos sítios intra-hepáticos. A análise da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) foi um desfecho terciário avaliado através dos seguintes questionários: *Functional Assessment of Cancer Therapy* – general (FACT-G), FACT-hepatobiliar (FACT-Hep), EQ-

5D e EQ-VAS. A segurança foi avaliada através de eventos adversos, anormalidades laboratoriais, dados vitais e eletrocardiograma.

Resultados

No período entre 14/05/2013 e 21/12/2015, 843 pacientes foram triados e 573 foram incluídos e randomizados no estudo. Os dois grupos de tratamento apresentavam características similares, na linha de base, quanto aos aspectos demográficos e clínicos. A sensibilidade ao tratamento prévio com sorafenibe, em ambos os grupos, foi similar, com mesma duração de tratamento prévio com sorafenibe (Tabela 6).

Tabela 6: Características dos pacientes do estudo RESORCE na linha de base.

Característica		Regorafenibe (n= 379)	Placebo (n= 194)
Sexo	Masculino	88%	88%
	Feminino	12%	12%
Idade, mediana em anos (variação interquartil)		64 (54-71)	62 (55-68)
Raça	Branca	36%	35%
	Asiáticos	41%	40%
	Negros	2%	1%
	Outras / NR*	21%	24%
Região geográfica	Resto do mundo	62%	62%
	Ásia	38%	38%
<i>Performance Status</i> ECOG	0	65%	67%
	1	35%	33%
Invasão macrovascular		29%	28%
Doença extra-hepática		70%	76%
α -fetoproteína ≥ 400 ng/mL		43%	45%
Classe Child-Pugh	A	98%	97%
	B	1%	3%
Estádio BCLC	A (inicial)	<1%	0
	B (intermediário)	14%	11%
	C (avançado)	86%	89%

Cirrose hepática		75%	74%
Etiologia do CHC	Hepatite B	38%	38%
	Uso de álcool	24%	28%
	Hepatite C	21%	21%
	Desconhecida	17%	16%
	Esteato-hepatite não alcoólica	7%	7%
	Outra	7%	5%
Tempo desde o diagnóstico inicial de CHC até o início do tratamento do estudo, em meses (mediana, variação interquartil / média, desvio padrão)		21 (11-38) / 29 (28)	20 (12-32) / 27 (22)
Duração do tratamento com sorafenibe em meses (mediana, variação interquartil)		7,8 (4,2 – 14,5)	7,8 (4,4 – 14,7)
Tempo desde a progressão durante o tratamento com sorafenibe até o início do tratamento do estudo em meses (mediana, variação interquartil)		1,4 (0,9 – 2,3)	1,4 (0,9 – 2,2)

*NR: não reportado.

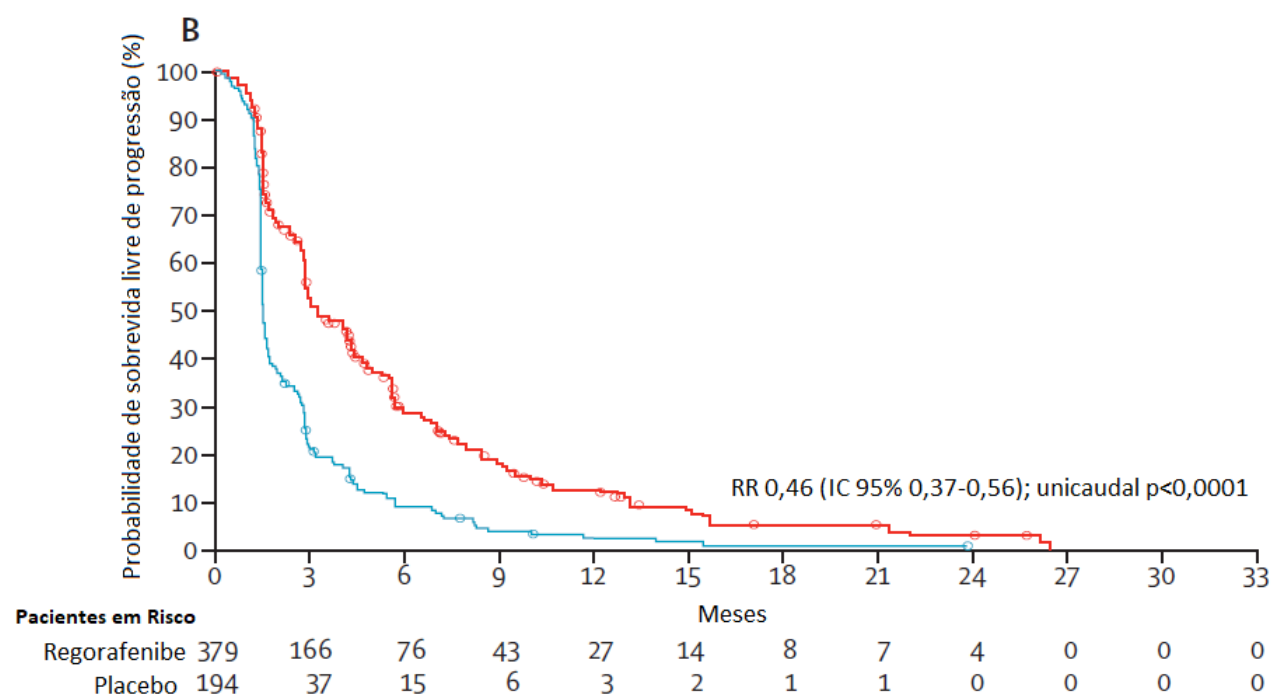
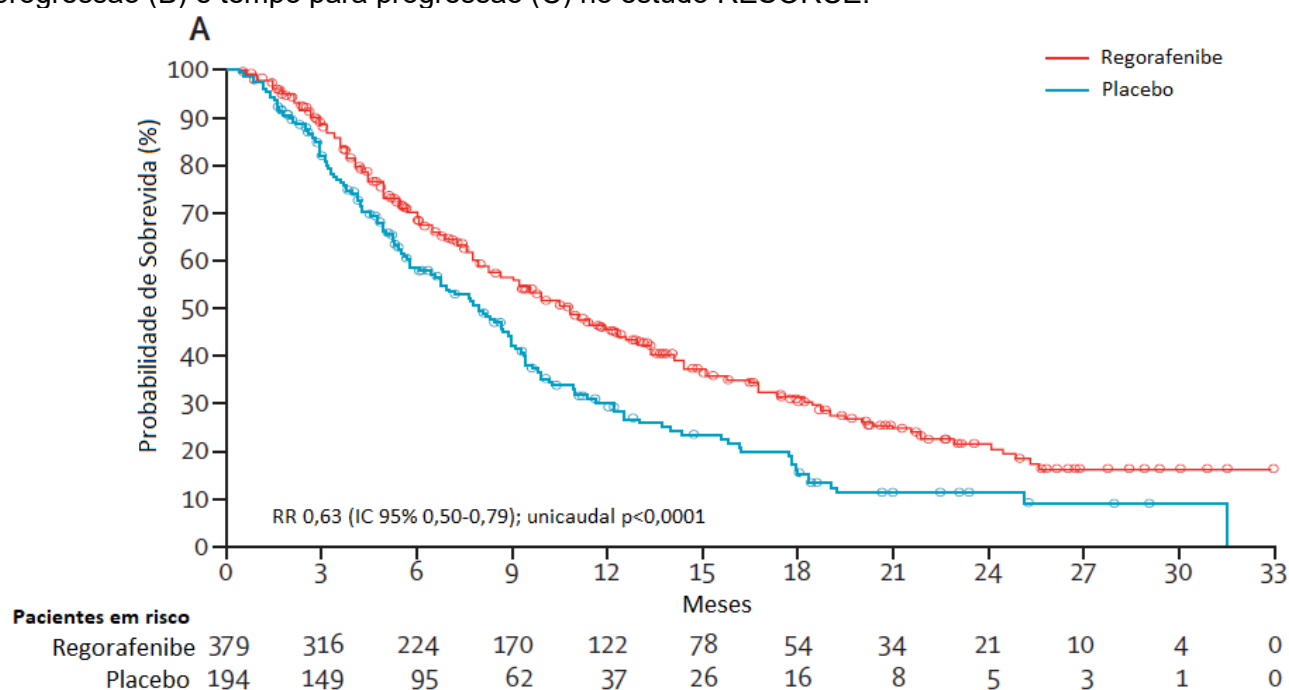
Análise de eficácia

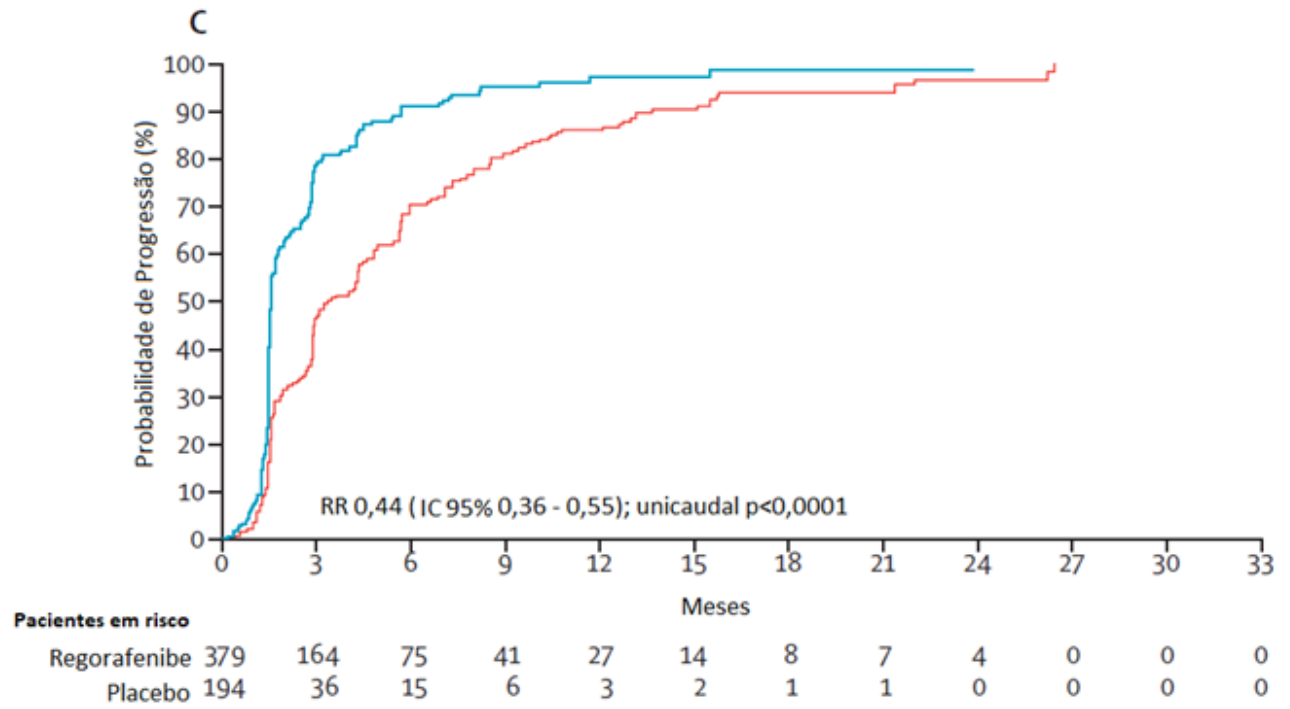
A sobrevida global mediana no grupo regorafenibe foi de 10,6 meses (IC 95%: 9,1-12,1 meses) e, no grupo placebo, foi de 7,8 meses (IC 95%: 6,3-8,8 meses), com razão de risco de 0,63 (IC 95%: 0,50-0,79) (Figura 4A).

A mediana da sobrevida livre de progressão, avaliada conforme o critério mRECIST, no grupo regorafenibe foi de 3,1 meses (IC 95%: 2,8-4,2 meses), em comparação com uma mediana de 1,5 meses (IC 95%: 1,4-1,6 meses) no grupo placebo (Figura 4B). O tempo para progressão conforme o critério mRECIST (Figura 4C) também foi significativamente maior no grupo regorafenibe (mediana de 3,2 meses; IC 95%: 2,9-4,2 meses) do que no grupo placebo (mediana de 1,5 meses; IC 95%: 1,4-1,6 meses).

Desta forma, o uso de regorafenibe no tratamento de pacientes com CHC avançado após progressão com sorafenibe está associado a uma redução de 37% do risco de morte e de 54% no tempo para progressão da doença em comparação com placebo.

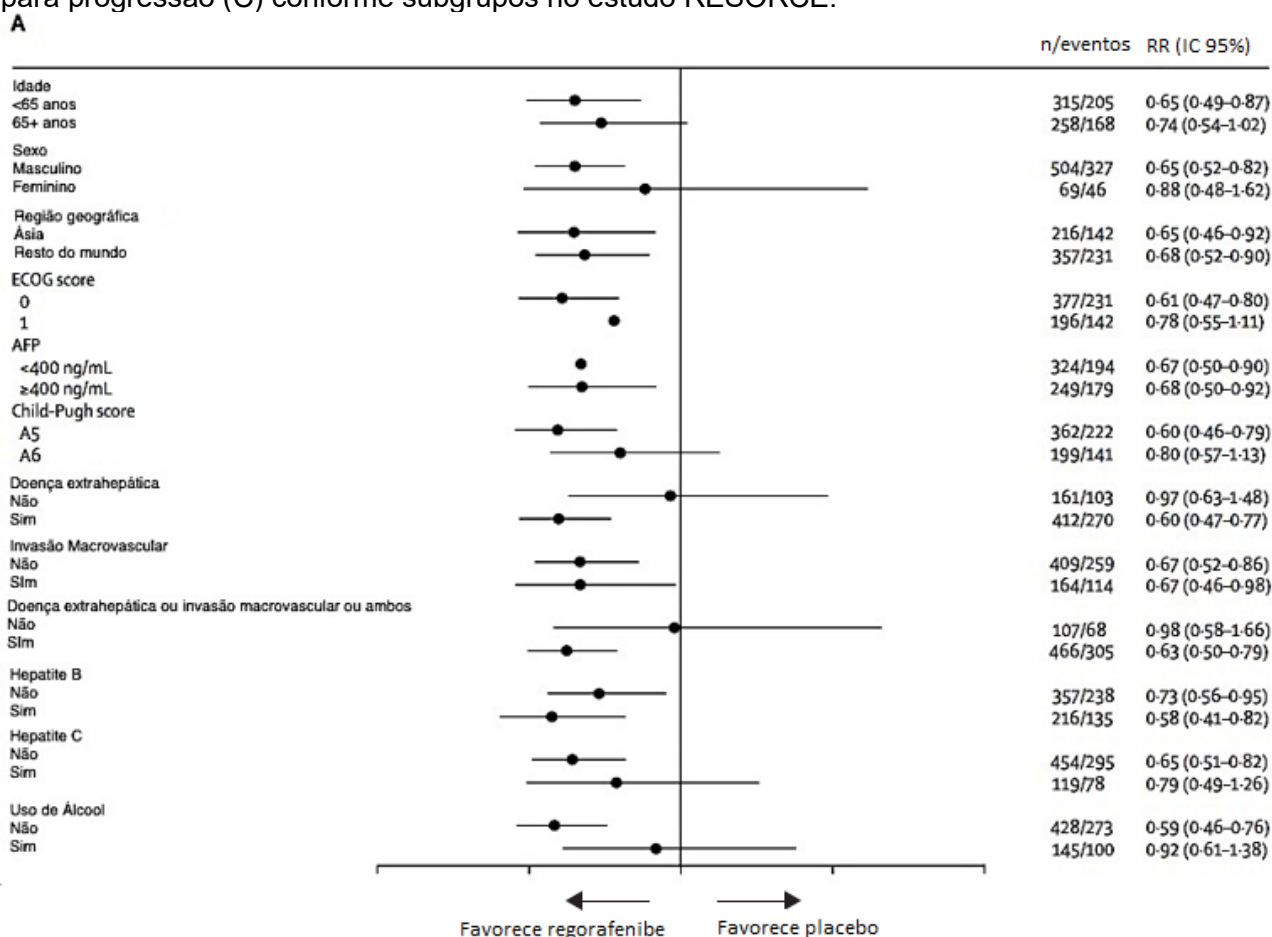
Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para a análise de sobrevida global (A), sobrevida livre de progressão (B) e tempo para progressão (C) no estudo RESORCE.

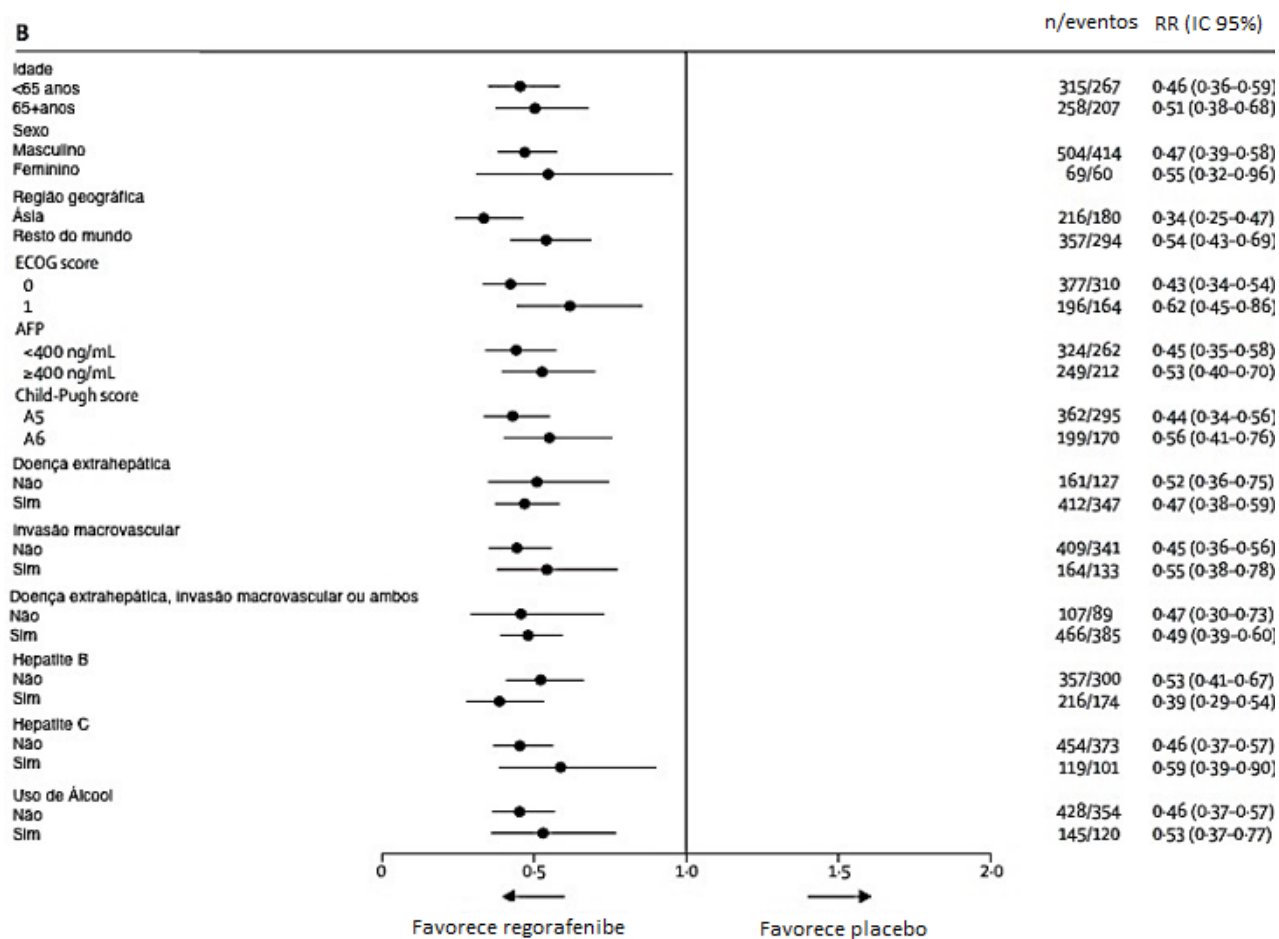


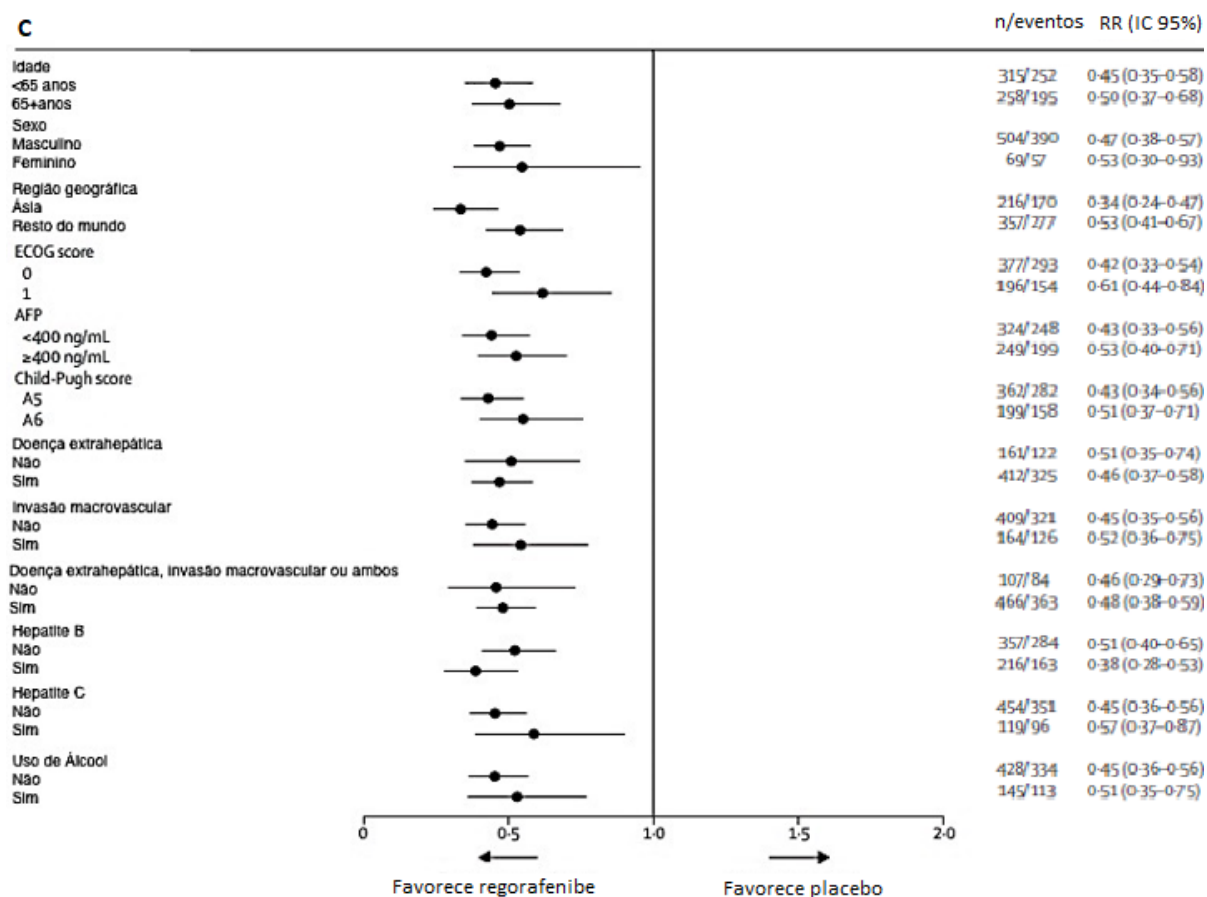


Os benefícios no aumento da sobrevida global, sobrevida livre de progressão e tempo para progressão com o tratamento com regorafenibe podem ser observados nas Figura 5A, 5B e 5C, respectivamente.

Figura 5: Análises pré-planejadas de sobrevida global (A) sobrevida livre de progressão (B) e tempo para progressão (C) conforme subgrupos no estudo RESORCE.







AFP: α-fetoproteína.

A Figura 5 mostra que, independentemente do subgrupo, todos os pacientes se beneficiaram do tratamento com regorafenibe em termos de aumento da SG, SLP e do tempo para progressão. As análises de sobrevida livre de progressão através do critério RECIST 1.1 mostraram benefícios de regorafenibe comparáveis aos observados nas análises feitas pelo critério mRECIST.

Os resultados mostram que as taxas de resposta objetiva dobraram se comparado ao grupo placebo (11% *versus* 4%; $p=0,0047$) e de controle de doença (65% *versus* 36%; $p<0,0001$) também se mostrou significativamente maior no grupo regorafenibe.

Análise de segurança

A duração mediana do tratamento foi de 3,6 meses no grupo regorafenibe e de 1,9 meses no grupo placebo. Essa duração mediana foi similar ao tempo para progressão e sobrevida livre de progressão no grupo regorafenibe: 3,2 meses e 3,1 meses, respectivamente, mostrando que em geral,

o paciente precisou interromper o tratamento devido à progressão da doença. De fato, cerca de 90% não enfrentaram descontinuações devido a eventos adversos relacionados à droga.

A dose diária média de regorafenibe, recebida pelos pacientes, foi de 144,1 mg e, excluindo-se atrasos e interrupções de tratamento, cerca de metade dos pacientes recebendo regorafenibe (49%) receberam a dose total recomendada pelo protocolo (160 mg/dia) sem redução de dose. Todos os pacientes que receberam regorafenibe e 93% dos pacientes que receberam placebo apresentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (Tabela 7). Os eventos graus 3 e 4 clinicamente relevantes mais comuns foram hipertensão (15% dos pacientes no grupo regorafenibe e 5% no grupo placebo), reação cutânea mão-pé (13% dos pacientes no grupo regorafenibe e 1% no grupo placebo), fadiga (9% no grupo regorafenibe e 5% no grupo placebo), e diarreia (3% no grupo regorafenibe e 0% no grupo placebo) (Tabela 7).

Tabela 7: Eventos adversos emergentes do tratamento e eventos adversos relacionados à droga no estudo RESORCE.

Evento adverso	Emergente do tratamento						Emergente do tratamento – relacionado à droga					
	Regorafenibe (n=374)			Placebo (n=193)			Regorafenibe (n=374)			Placebo (n=193)		
	Qualquer Grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer Grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer Grau	Grau 3	Grau 4	Qualquer Grau	Grau 3	Grau 4
Qualquer evento	374 (100%)	208 (56%)	40 (11%)	179 (93%)	61 (32%)	14 (7%)	346 (93%)	173 (46%)	14 (4%)	100 (52%)	31 (16%)	1 (1%)
Reação cutânea mão-pé	198 (53%)	47 (13%)	NA	15 (8%)	1 (1%)	NA	196 (52%)	47 (13%)	NA	13 (7%)	1 (1%)	NA
Diarreia	155 (41%)	12 (3%)	0	29 (15%)	0	0	125 (33%)	9 (2%)	0	18 (9%)	0	0
Fadiga	151 (40%)	34 (9%)	NA	61 (32%)	9 (5%)	NA	110 (29%)	24 (6%)	NA	37 (19%)	3 (2%)	NA
Hipertensão	116 (31%)	56 (15%)	1 (<1%)	12 (6%)	9 (5%)	0	87 (23%)	48 (13%)	1 (<1%)	9 (5%)	6 (3%)	NA
Anorexia	116 (31%)	10 (3%)	0	28 (15%)	4 (2%)	0	88 (24%)	10 (3%)	0	12 (6%)	0	0
Elevação bilirrubinas	108 (29%)	37 (10%)	2 (1%)	34 (18%)	15 (8%)	6 (3%)	70 (19%)	24 (6%)	1 (<1%)	7 (4%)	4 (2%)	0
Dor abdominal	105 (28%)	13 (3%)	NA	43 (22%)	8 (4%)	NA	34 (9%)	5 (1%)	NA	5 (3%)	0	NA
Elevação AST	92 (25%)	37 (10%)	4 (1%)	38 (20%)	19 (10%)	3 (2%)	48 (13%)	16 (4%)	3 (1%)	15 (8%)	9 (5%)	1 (1%)
Febre	72 (19%)	0	0	14 (7%)	0	0	14 (4%)	0	0	4 (2%)	0	0
Náusea	64 (17%)	2 (1%)	NA	26 (13%)	0	NA	40 (11%)	1 (<1%)	NA	13 (7%)	0	NA
Constipação	65 (17%)	1 (<1%)	0	22 (11%)	1 (1%)	0	24 (6%)	0	0	3 (2%)	0	0
Ascite	58 (16%)	16 (4%)	0	31 (16%)	11 (6%)	0	8 (2%)	3 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Anemia	58 (16%)	16 (4%)	2 (1%)	22 (11%)	10 (5%)	1 (1%)	23 (6%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Edema	60 (16%)	2 (1%)	NA	24 (12%)	0	NA	12 (3%)	1 (<1%)	NA	1 (1%)	0	NA

Elevação ALT	55 (15%)	10 (3%)	2 (1%)	22 (11%)	5 (3%)	0	29 (8%)	6 (2%)	2 (1%)	8 (4%)	2 (1%)	0
Hipoalbuminemia	57 (15%)	6 (2%)	0	16 (8%)	1 (1%)	0	9 (2%)	2 (1%)	0	0	0	0
Perda ponderal	51 (14%)	7 (2%)	NA	9 (5%)	0	NA	27 (7%)	4 (1%)	NA	3 (2%)	0	NA
Mucosite oral	47 (13%)	4 (1%)	0	6 (3%)	1 (1%)	0	42 (11%)	4 (1%)	0	5 (3%)	1 (1%)	0
Vômitos	47 (13%)	3 (1%)	0	13 (7%)	1 (1%)	0	27 (7%)	1 (<1%)	0	5 (3%)	0	0
Dor lombar	42 (11%)	6 (2%)	1 (<1%)	17 (9%)	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0
Trombocitopenia	39 (10%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (3%)	0	0	19 (5%)	7 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0
Tosse	40 (11%)	1 (<1%)	NA	14 (7%)	0	NA	4 (1%)	0	NA	2 (1%)	0	NA
Hipofosfatemia	37 (10%)	30 (8%)	2 (1%)	4 (2%)	3 (2%)	0	22 (6%)	16 (4%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	0
Rouquidão	39 (10%)	0	NA	1 (1%)	0	NA	34 (9%)	0	NA	0	0	NA

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; NA: Não aplicável

Eventos adversos sérios ocorreram em 44% dos pacientes no grupo regorafenibe e em 47% dos pacientes no grupo placebo, e estes foram atribuídos à droga do estudo em 10% dos pacientes no grupo regorafenibe e em 3% no grupo placebo. Quando analisamos os EAs relacionados à terapia com regorafenibe, identificamos uma maior relação no grupo da terapia do que no grupo placebo, porém no geral, o não tratamento da doença nesse estágio do CHC (exemplificado pelo paciente no grupo placebo) leva a uma maior incidência de EAs, mostrando que a progressão da doença sem tratamento é mais prejudicial do que os EAs relacionados com a droga em análise. Isso confirma que a piora do estado clínico do paciente e da função hepática é mais relacionada com a cirrose e doença de base somada ao CHC do que com o uso da droga analisada, que estabiliza e retarda o crescimento do tumor e progressão da doença.

Entre as 88 mortes (eventos adversos grau 5) reportadas durante o estudo (50 pacientes/ 13% no grupo regorafenibe e 38 pacientes/ 20% no grupo placebo), sete (2%) foram consideradas pelo investigador como sendo relacionadas à droga no grupo regorafenibe e duas (1%) no grupo placebo (Tabela 8). Mesmo com mais mortes relacionadas ao tratamento com regorafenibe (2% vs 1%, para regorafenibe e placebo, respectivamente), a porcentagem total de mortes é maior no grupo que não faz tratamento, exemplificado pelo grupo placebo. Isso reforça o dado de benefício e ganho de sobrevida global com uso de regorafenibe para o paciente com CHC pós-progressão em uso de sorafenibe.

Tabela 8: Eventos adversos grau 5 relacionados à droga.

Causa	Regorafenibe (n=374)	Placebo (n=193)
Total	7 (2%)	2 (1%)
Infarto do miocárdio	1 (<1%)	0
Perfuração gástrica	1 (<1%)	0
Hemorragia do trato gastrointestinal superior	1 (<1%)	0
Morte com causa não especificada	1 (<1%)	0
Desordens gerais e condições no local de administração	1 (<1%)	0
Insuficiência hepática	0	2 (1%)
Hemorragia intracranial	1 (<1%)	0
Encefalopatia	1 (<1%)	0

Interrupções ou reduções de dose devidas a eventos adversos foram reportados por 68% dos pacientes no grupo regorafenibe e em 31% no grupo placebo. Descontinuações do tratamento devido a eventos adversos ocorreram em 25% dos pacientes no grupo regorafenibe e em 19% no grupo placebo, sendo que descontinuações devidas a eventos adversos relacionados à droga ocorreram em 10% dos pacientes no grupo regorafenibe e em 4% no grupo placebo. Os eventos adversos que levaram à descontinuação mais frequentemente com regorafenibe foram elevação da concentração de aspartato aminotransferase (2% dos pacientes no grupo regorafenibe e 2% no grupo placebo, reforçando que a doença de base cirrose e progressão do CHC é mais maléfica ou igual à toxicidade do regorafenibe), reação cutânea mão-pé (2% no grupo regorafenibe e 0% no grupo placebo e elevação na concentração de alanina aminotransferase (1% no grupo regorafenibe e 0% no grupo placebo).

Desfechos reportados pelos pacientes

Não se observou diferença clinicamente relevante entre os grupos regorafenibe e placebo sobre as avaliações de qualidade de vida relacionada à saúde, provavelmente por não ter sido possível distinguir entre sintomas da doença hepática de base, dos eventos adversos de regorafenibe ou os sintomas do próprio CHC a partir do questionário utilizado no estudo.

Avaliação do risco de viés do estudo RESORCE

O estudo RESORCE é um estudo metodologicamente bem desenhado, com análises realizadas por intenção de tratamento com perdas equilibradas de seguimento entre os grupos e com baixo risco de viés (Quadro 4).

Quadro 4: Avaliação do risco de viés no estudo RESORCE.

Estudo	Geração da sequência de randomização	Mascaramento da alocação	Cegamento dos pacientes e dos avaliadores	Cegamento da avaliação dos desfechos	Dados incompletos sobre os desfechos	Reportagem seletiva dos desfechos	Outros vieses
Estudo RESORCE	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Conclusões do estudo RESORCE

O tratamento com regorafenibe oferece um aumento significativo, clínica e estatisticamente relevante na sobrevida global em pacientes com CHC que tiveram progressão de doença durante o tratamento com sorafenibe. Este benefício em sobrevida global (aumento na mediana de 7,8 para 10,6 meses) foi mantido em todas as análises de subgrupo pré-planejadas, incluindo as análises por região geográfica, por etiologia e por extensão da doença. Regorafenibe apresentou redução do risco relativo de morte em 37% se comparado ao placebo (RR 0,63 - IC de 95% 0,50-0,79 $p < 0,0001$). Além disso, a SLP foi de 3,1 meses no braço regorafenibe vs 1,5 meses com placebo resultado estatisticamente significativo.

Regorafenibe apresentou também resultados estatisticamente significativos de tempo para progressão (mediana de 3,2 meses vs 1,5 meses com placebo) e maior taxa de controle da doença vs placebo (65/379 vs 36/194 $p < 0,0001$) avaliado pelos investigadores usando mRECIST.

Os eventos adversos relevantes relacionados ao medicamento de grau ≥ 3 foram hipertensão (13%), reação cutânea mão e pé (13%) e fadiga (6%). Não foram encontrados ou relatados nenhum

novo evento adverso relacionado a regorafenibe, mostrando-se com um perfil de segurança conhecido e manejável.

4. CONCLUSÕES

O carcinoma hepatocelular é uma doença rara e que apresenta diagnóstico tardio no Brasil, com cerca de 75% dos pacientes já não sendo mais elegíveis a tratamentos potencialmente curativos. Atualmente, os pacientes brasileiros têm acesso ao tratamento com sorafenibe, porém ainda não existe recomendação para tratamento em segunda linha, revelando a falta de opções para uma linha de tratamento deste paciente. STIVARGA® (regorafenibe) é o único tratamento com indicação em bula e disponível para tratamento do paciente com CHC avançado após progressão com sorafenibe.

O estudo RESORCE mostrou que, independentemente do subgrupo, todos os pacientes se beneficiaram do tratamento com regorafenibe em termos de aumento de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e do tempo para progressão. Adicionalmente, foi comprovado que o uso de regorafenibe no tratamento de pacientes com CHC avançado após progressão com sorafenibe está associado a uma redução de 37% do risco de morte e de 54% no tempo para progressão da doença em comparação com placebo.

Regorafenibe apresentou também resultados estatisticamente significativos de tempo para progressão (mediana de 3,2 meses com regorafenibe vs 1,5 meses com placebo) e maior taxa de controle da doença vs placebo (65/379 vs 36/194, $p < 0,0001$) avaliado pelos investigadores usando mRECIST, com um perfil de segurança conhecido e manejável.

Além disso, regorafenibe demonstrou apresentar benefícios de sobrevida independentemente da última dose de sorafenibe ou do tempo para progressão previamente apresentado com sorafenibe, apresentando uma sobrevida global mediana de 26 meses com a sequência sorafenibe-regorafenibe em comparação com 19 meses com sorafenibe-placebo, o que retrata a importância da sequência de tratamento para o paciente de CHC avançado.

Desta forma, a inclusão de regorafenibe ao Rol da ANS possibilitará o estabelecimento de uma linha de tratamento para os pacientes com CHC irresssecável ou avançado no sistema de saúde suplementar brasileiro.

5. REFERÊNCIAS

- ¹ FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015.
- ² EL-SERAG, H. B. Hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 12, p. 1118-1127, 2011.
- ³ BAECKER, Aileen et al. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*, v. 27, n. 3, p. 205-212, 2018.
- ⁴ Forner, A.; Reig, M.; Bruix, J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, v. 391, n. 10127, p. 1301-1314, 2018.
- ⁵ World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx>. Acesso em: 06 ago.
- ⁶ ALMEIDA-CARVALHO, S. R. et al. Practical Considerations of Real Life of Hepatocellular Carcinoma in a Tertiary Center of Brazil. *Annals of Hepatology*, v. 16, n. 2, p. 255-262, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28233747>>. Acesso em: 06 ago. 2018
- ⁷ PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C. et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of Hepatology*, v. 13, n. 4, p. 386-393, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927609>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁸ COTRIM, H. P. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: Brazilian survey. *Clinics*, v. 71, n. 5, p. 281-284, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874267/>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁹ HARDING, J. J.; ABOU - ALFA, G. K. Treating advanced hepatocellular carcinoma: How to get out of first gear. *Cancer*, v. 120, n. 20, p. 3122-3130, 2014.
- ¹⁰ RAMOS, N. B. et al; Bayer SA SP Brazil; IQVIA. Hepatocellular Carcinoma In The Brazilian Public Health System: A Burden Of Illness Model. ISPOR 2018 Baltimore, MD, USA May, 2018
- ¹¹ CHEDID, M. F. et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 30, n. 4, p. 272-278, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340553>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ¹² SCALONE, L. et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ open gastroenterology*, v. 2, n. 1, p. e000025, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599156/>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ¹³ FAN, S.; EISER, C.; HO, M. Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 8, n. 7, p. 559-564. e10, 2010

-
- ¹⁴ KAPLAN, D. E. et al. Healthcare costs related to treatment of hepatocellular carcinoma among veterans with cirrhosis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 16, n. 1, p. 106-114. e5, 2018.
- ¹⁵ LANG, K. et al. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *Journal of Hepatology*, v. 50, n. 1, p. 89-99, 2009
- ¹⁶ INCA. Câncer de Fígado 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=330>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ¹⁷ LLOVET, J. M. BRÚ, C. BRUIX J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease*, v. 19, n. 3, p. 329-338, 1999.
- ¹⁸ FORNER, A. et al. Prognosis prediction and staging. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 28, n. 5, p. 855-865, 2014.
- ¹⁹ FORNER, A. et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 11, n. 9, p. 525, 2014
- ²⁰ XIANG, X. et al. Distribution of tumor stage and initial treatment modality in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, v. 19, n. 7, p. 891-897, 2017
- ²¹ ADHOUTE, X. et al. Barcelona clinic liver cancer nomogram and others staging/scoring systems in a French hepatocellular carcinoma cohort. *World Journal of Gastroenterology*, v. 23, n. 14, p. 2545-2555, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394518/>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ²² BEST, J. et al. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, v. 54, n. 12, p. 1296-1305, 2016
- ²³ KIKUCHI, L. Análise da sobrevivência de pacientes com carcinoma hepatocelular atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-11012016-124443/pt-br.php>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ²⁴ EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER et al. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, v. 56, n. 4, p. 908-943, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>>. Acesso em: 06 ago. 2018
- ²⁵ VERSLYPE, C. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 23, n. suppl_7, p. vii41-vii48, 2012
- ²⁶ HEIMBACH, J. K. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 67, n. 1, p. 358-380, 2018.
- ²⁷ Benson AB, I. DAM, Abbott D, Abrams TA, Alberts SR. Hepatobiliary cancers, Version 5.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2018 [Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary_blocks.pdf]

-
- ²⁸ BRUIX, J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 389, n. 10064, p. 56-66, 2017
- ²⁹ BRASIL. Portaria nº 602, de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ³⁰ Hospital Israelita Albert Einstein. Diretrizes Assistenciais - CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC), 2009. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331417543CHC.pdf>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ³¹ CHENG, A. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, v. 10, n. 1, p. 25-34, 2009
- ³² LLOVET, J. M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 4, p. 378-390, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650514>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ³³ REIG, M. et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second - line trial design. *Hepatology*, v. 58, n. 6, p. 2023-2031, 2013.
- ³⁴ LEE, I. et al. Determinants of survival after sorafenib failure in patients with BCLC-C hepatocellular carcinoma in real-world practice. *Medicine*, v. 94, n. 14, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25860213>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ³⁵ OGASAWARA, S. et al. Characteristics of patients with sorafenib-treated advanced hepatocellular carcinoma eligible for second-line treatment. *Investigational New Drugs*, v. 36, n. 2, p. 332-339, 2018
- ³⁶ RIMASSA, L. et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. 5, p. 682-693, 2018
- ³⁷ ZHU, A. X. et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 7, p. 859-870, 2015
- ³⁸ KUDO, Masatoshi. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology*, v. 93, n. Suppl. 1, p. 135-146, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258077>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ³⁹ ZHU, Andrew X. et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *Jama*, v. 312, n. 1, p. 57-67, 2014
- ⁴⁰ BRIZZI, M. P. et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs?. *Expert Review of Anticancer Therapy*, v. 16, n. 10, p. 1053-1062, 2016

-
- ⁴¹ FINN, R. S. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *Journal of Hepatology*, v. 69, n. 2, p. 353-358, 2018.
- ⁴² STIVARGA: comprimidos. Responsável técnico Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer AG, 2017. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25420352017&pIdAnexo=10392959>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴³ WILHELM, S. M. et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 7, n. 10, p. 3129-3140, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852116>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴⁴ WILHELM, S. M. et al. Regorafenib (BAY 73 - 4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *International Journal of Cancer*, v. 129, n. 1, p. 245-255, 2011.
- ⁴⁵ TAKIGAWA, H. et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Science*, v. 107, n. 5, p. 601-608, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865419>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴⁶ ZOPF, D. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): preclinical pharmacology and clinical identification and quantification of its major metabolites, v. 70, n. 8, Supplement, 2010. In: AACR 101st Annual Meeting, 2010, Washington, DC. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8_Supplement/1666>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴⁷ MROSS, K. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*, p. clincanres. 1900.2011, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421192>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴⁸ KISSEL, M. et al. Antitumor effects of regorafenib and sorafenib in preclinical models of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, v. 8, n. 63, p. 107096, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29291014>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁴⁹ Higgins J. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>>