



# REGORAFENIBE PARA O TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO, DE BAIXO RISCO E COM BOA CAPACIDADE FUNCIONAL: UMA REVISÃO RÁPIDA

## REGORAFENIB FOR SECOND LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED, LOW- RISK HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH GOOD PERFORMANCE STATUS: A RAPID REVIEW

Isabel Cristina de Almeida **Santiago**<sup>1</sup>, Laura Augusta **Barufaldi**<sup>1</sup>, Raphael Duarte **Chança**<sup>1</sup>, Ricardo Ribeiro Alves **Fernandes**<sup>1</sup>

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev), Divisão de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Rua Marquês de Pombal, 125, 7º andar – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20.230-240. Telefone: (21) 99600-4604. E-mail: isantiago@inca.gov.br

### RESUMO

**Introdução:** Regorafenibe é um inibidor da proteína quinase, recomendado como uma possibilidade de tratamento de segunda linha do carcinoma hepatocelular avançado ou metastático, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe para esta população, por meio de uma revisão rápida. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão rápida conforme as recomendações da *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*. **Resultados:** Dez revisões sistemáticas foram selecionadas e todas incluíam o mesmo ensaio clínico randomizado que comparava regorafenibe a placebo. Assim, foram apresentados os resultados da revisão, com meta- análise em rede mais recente. Dentre as intervenções analisadas, a revisão mostrou que todos os tratamentos prolongaram a sobrevida livre de progressão em comparação ao placebo. Para sobrevida global, apenas regorafenibe (HR, 0,63; IC 95%, 0,5-0,79), cabozantinibe (HR, 0,76; IC 95%, 0,63-0,92), ramucirumabe (HR, 0,82; IC 95%, 0,7-0,96) e pembrolizumabe (HR, 0,79; IC 95%, 0,67-0,93) tiveram benefício. Regorafenibe foi superior aos demais tratamentos em ganho de sobrevida global e o segundo mais eficaz em ganho de sobrevida livre de progressão (p-escore de 94,65% e 87,36%, respectivamente). **Conclusão:** As revisões selecionadas confirmaram a segurança e eficácia do regorafenibe; entretanto, suas meta-análises em rede apresentavam poder estatístico limitado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carcinoma hepatocelular; Recidiva; Regorafenibe; Inibidores de Proteínas Quinases; Revisão.

### ABSTRACT

**Introduction:** Regorafenib is a protein kinase inhibitor, recommended as a second-line treatment option for advanced or metastatic hepatocellular carcinoma, when patients have good functional capacity and have failed sorafenib. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of regorafenib for this population through a rapid review. **Methods:** A rapid review was conducted according to the *Cochrane Rapid Reviews Methods Group* recommendations. **Results:** Ten systematic reviews were selected and all of them included the same randomized clinical trial comparing regorafenib to placebo. Thus, the results of the most recent review with network meta-analysis were presented. Among the analyzed interventions, the review showed that all treatments prolonged progression-free survival compared to placebo. For overall survival, only regorafenib (HR, 0.63; 95% CI, 0.5-0.79), cabozantinib (HR, 0.76; 95% CI, 0.63-0.92), ramucirumab (HR, 0.82; 95% CI, 0.7-0.96) and pembrolizumab (HR, 0.79; 95% CI, 0.67-0.93) had a benefit. Regorafenib was superior to the other treatments in gaining overall survival and the second most effective in gaining progression-free survival (p-score of 94.65% and 87.36%, respectively). **Conclusion:** The selected systematic reviews confirmed the safety and efficacy of regorafenib; however, their network meta-analyses had limited statistical power.

**KEYWORDS:** Hepatocellular carcinoma; Recurrence; Regorafenib; Protein kinase inhibitors; Review.

### INTRODUÇÃO

O câncer hepático foi considerado o terceiro câncer com mais mortes e o sétimo câncer mais prevalente no mundo, em 2020, pelo *Global Cancer Observatory*<sup>1</sup>. O número total de novos casos foi de 905.677, com uma taxa de incidência ajustada por idade de 9,5 por 100.000 habitantes. A mortalidade mundial foi de 830.180 mortes, com taxa ajustada por idade de 8,7 por



100.000 habitantes<sup>1</sup>.

No Brasil, em termos de mortalidade, ocorreram, em 2020, 10.764 óbitos por câncer de fígado (5,08 por 100 mil). Entre os homens, foram 6.093 óbitos, correspondendo a 5,89 mortes por 100 mil homens; e entre as mulheres, foram 4.670 óbitos, equivalendo a 4,31 óbitos por 100 mil mulheres. Dentre os principais fatores de risco para câncer de fígado, destacam-se as infecções pelos vírus das hepatites B e C, e as doenças metabólicas, como esteatose hepática e diabetes tipo 2<sup>2</sup>.

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma Hepatocelular (CHC) no Adulto de 2022<sup>3</sup> abordam todas as opções de tratamento para este tipo de câncer, o que incluem: ressecção cirúrgica; transplante hepático; tratamento locorregional não-cirúrgico; quimioembolização; e tratamento sistêmico. Este último inclui a quimioterapia sistêmica paliativa como o tratamento indicado para pacientes com: 1) Doença avançada ou metastática, sem indicação para terapias locorregionais ou para os portadores de progressão de doença após terapias locorregionais; 2) Boa capacidade funcional (escores ECOG 0, 1 ou 2); 3) Classificação Child-Pugh A; 4) Classificação cardíaca da New York Heart Association (NYHA) I ou II; 5) Função renal adequada; 6) Função hemática adequada; 7) Se com comorbidade, com expectativa de vida de 12 semanas ou mais<sup>3</sup>.

Regorafenibe é um agente antineoplásico oral inibidor da proteína quinase<sup>4</sup>. A DDT de 2022<sup>3</sup> recomenda o uso de regorafenibe com a quimioterapia sistêmica paliativa de segunda linha, do CHC avançado ou metastático, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escore ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe. Também é ressaltado que tais pacientes não são candidatos a este tratamento se tiverem recebido previamente outros esquemas terapêuticos ou que interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade. Entretanto, as diretrizes da *European Society For Medical Oncology* (ESMO)<sup>5</sup>, assim como as diretrizes para o tratamento do carcinoma hepatocelular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)<sup>6</sup>, recomendam o regorafenibe como tratamento de segunda linha para essa população, porém sem condicioná-lo ao uso do sorafenibe na primeira linha de tratamento.

Atualmente não existe nenhum pedido de incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) de regorafenibe para o tratamento de segunda linha do CHC avançado<sup>7</sup>. Por outro lado, a Resolução Normativa nº 465, de 24 de fevereiro de 2021, que dispõe sobre o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde no âmbito da Saúde Suplementar, incluiu em seu rol o regorafenibe para pacientes adultos com CHC, que tenham sido previamente tratados com sorafenibe<sup>8</sup>.

Neste contexto, o objetivo desta revisão rápida é avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe para pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, de baixo risco e com boa capacidade funcional, em segunda linha de tratamento, para auxiliar gestores de instituições oncológicas na tomada de decisão sobre a implementação deste tipo de terapia.

## MÉTODOS

Esta revisão rápida foi conduzida conforme as recomendações da *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*<sup>9</sup> e o registro do protocolo encontra-se em <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/P78GF>.

A pergunta de pesquisa foi estruturada como base no acrônimo PICOS (*Patients/Population; Intervention; Comparison; Outcomes; Study*). Desta forma, o processo metodológico foi direcionado para inclusão de revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (com metanálise), que avaliassem a eficácia e segurança do uso de regorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, de baixo risco e com boa capacidade funcional (BCLC-C, Child-Pugh A, PS 0 a 1) em tratamento de segunda linha. Foram pré-definidos como comparadores de interesse o placebo ou qualquer outro tipo de protocolo utilizado para o tratamento da população pré-especificada. Os desfechos de eficácia e segurança pré-determinados foram: sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos de grau  $\geq 3$ . Foram excluídas publicações duplicadas, além de formatos de publicações, como resumos de congressos, cartas e editoriais.

Para responder à questão de pesquisa, em 29 de maio de 2024, foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Embase e Cochrane por revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Foram correlacionados os termos de busca para o acrônimo PICOS, com o objetivo de encontrar evidências científicas para responder à pergunta de pesquisa proposta. Para identificação dos termos de busca foram consultados os vocabulários controlados da área da saúde DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), MeSH (*Medical Subject Headings*) e Emtree (*Embase Subject Headings*). Primeiramente, os descritores e termos livres relacionados a "carcinoma hepatocelular" foram conectados com o operador booleano OR; em seguida, os descritores e termos livres relacionados a "regorafenibe" foram conectados com o operador booleano OR. Por fim, o operador booleano AND fez a interseção entre estas duas estratégias, e destas, com o filtro validado (quando existente) para revisões sistemáticas e meta-análises. Somente foram aplicados filtros de desenho de estudo para recuperar apenas revisões sistemáticas.

Para a seleção, dois revisores realizaram, de modo independente, o processo de calibração para 10% das referências verificaram a concordância entre ambos. Após a etapa de calibração, apenas um revisor selecionou os títulos e resumos dos artigos identificados. O segundo pesquisador somente foi acionado em casos de discordâncias. A seleção por leitura de textos completos também foi iniciada após a realização de processo independente de calibração para 10% das referências,

sendo que um destes ficou responsável pela leitura e seleção dos artigos, e a exclusão de textos nesta fase só ocorreria após consenso de ambos. Todo o processo foi conduzido com o auxílio da ferramenta *Rayyan*<sup>10</sup>.

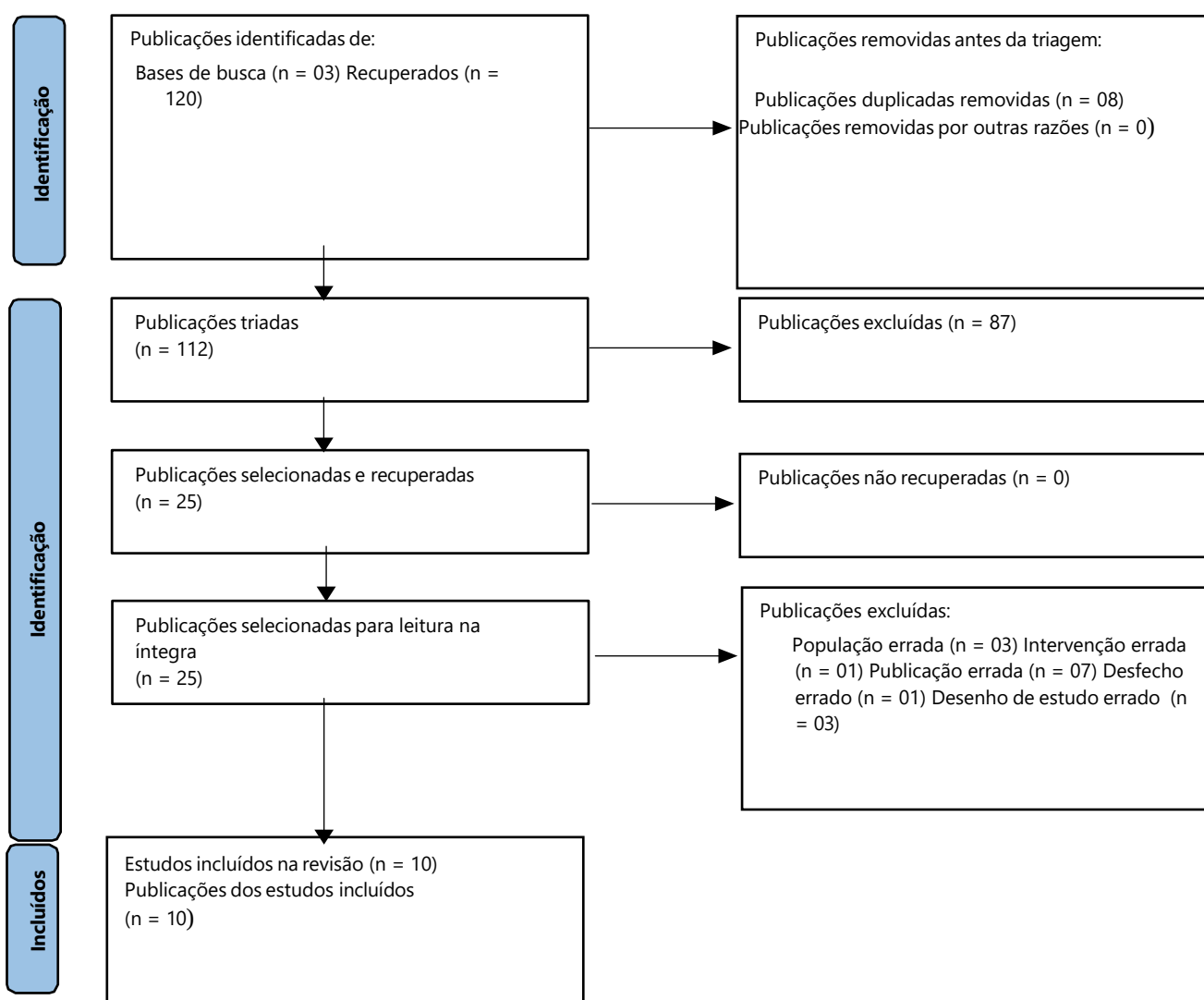
A extração dos dados das principais características e desfechos de interesse dos artigos selecionados foi realizada em planilhas eletrônicas por um dos revisores e contou com a checagem dos desfechos extraídos pelo segundo revisor.

O risco de viés das revisões sistemáticas incluídas foi avaliado utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2)<sup>11</sup>. A certeza geral das evidências foi avaliada através do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), com auxílio da ferramenta GRADEpro GDT<sup>12</sup>. Os desfechos avaliados no sistema GRADE foram: sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

## RESULTADOS

Após a realização das buscas, 120 registros foram recuperados. Destes, após a eliminação de duplicatas, 112 seguiram para a fase de seleção a partir de títulos e resumos. A fase de seleção por leitura de textos completos contou com 25 artigos. Ao final do processo, dez revisões sistemáticas<sup>13-22</sup> foram selecionadas por responderem à pergunta de pesquisa. O processo de seleção é representado através do fluxograma PRISMA<sup>23</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de revisões sistemáticas sobre o tema proposto.



**Fonte:** Elaborado pelos próprios autores

Dentre as dez revisões selecionadas, nove eram revisões sistemáticas com meta-análises em rede e a última era uma revisão sistemática sem meta-análise<sup>17</sup>. Todas apresentaram a mesma evidência direta que comparava regorafenibe com placebo para a população investigada. Trata-se do ensaio clínico randomizado (ECR) RESOURCE<sup>24</sup>.

Destas, foram selecionadas para extração e apresentação dos desfechos as quatro RS com data de publicação mais recente (2021 a 2023)<sup>14,18,19,22</sup>. A Tabela 1 apresenta a caracterização das RS consideradas para elaboração desta revisão.

**Tabela 1.** Características das meta-análises em rede elencadas para a revisão rápida.

| Autor           | (n)  | Estudos incluídos                                                                                                                                                                                                                                                             | Comparações Diretas    | Comparações Indiretas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wu, 2023        | 3791 | AHELP, 2021<br>BRISK-PS, 2013<br>CELESTIAL, 2018<br>KEYNOTE-240, 2020<br>KEYNOTE-394<br>REACH, 2015<br>REACH-2, 2019<br>RESORCE, 2017                                                                                                                                         | Regorafenibe x Placebo | Regorafenibe x Cabozantinibe<br>Regorafenibe x Apatinibe<br>Regorafenibe x Pembrolizumabe<br>Regorafenibe x Ramucirumabe<br>Brivanibe x Regorafenibe                                                                                                                                                                                                      |
| Solimando, 2022 | 5488 | BRISK-PS, 2013<br>Santoro et al., 2013<br>EVOLVE-1, 2014<br>Kang et al., 2015<br>REACH, 2015<br>Abou-Aifa et al., 2016<br>RESORCE, 2017<br>S-CUBE, 2017<br>Abou-Aifa et al., 2018<br>CELESTIAL, 2018<br>Metiv-HC, 2018<br>REACH-2, 2019<br>JET-HCC, 2020<br>KEYNOTE-240, 2020 | Regorafenibe x Placebo | ADIPEG-20 x Regorafenibe<br>Axitinibe x Regorafenibe<br>Brivanibe x Regorafenibe<br>Cabozantinibe x Regorafenibe<br>Codrituzumabe x Regorafenibe<br>Everolimus x Regorafenibe<br>Pembrolizumabe x Regorafenibe<br>Placebo x Regorafenibe<br>Ramucirumabe x Regorafenibe<br>Regorafenibe x Regorafenibe<br>S1 x Regorafenibe<br>Tivantinibe x Regorafenibe |
| Park, 2021      | 4612 | BRISK-PS, 2013<br>Santoro et al., 2013<br>EVOLVE-1, 2014<br>REACH, 2015<br>RESORCE, 2017<br>CELESTIAL, 2018<br>REACH-2, 2019<br>KEYNOTE-240, 2020<br>Li et al., 2020<br>Kang et al., 2015<br>Rimassa et al., 2018                                                             | Regorafenibe x Placebo | Cabozantinibe x Regorafenibe<br>Regorafenibe x Tivantinibe<br>Apatinibe x Regorafenibe<br>Brivanibe x Regorafenibe<br>Pembrolizumabe x Regorafenibe<br>Ramucirumabe x Regorafenibe<br>Axitinibe x Regorafenibe<br>Everolimus x Regorafenibe                                                                                                               |
| Chen, 2021      | 2137 | REACH, 2015<br>RESORCE, 2017<br>CELESTIAL, 2018<br>REACH-2, 2019                                                                                                                                                                                                              | Regorafenibe x Placebo | Cabozantinibe x Regorafenibe<br>Regorafenibe x Ramucirumabe                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Fonte:** Elaborado pelos próprios autores

Avaliação geral das quatro revisões selecionadas pela ferramenta AMSTAR 2 variou de “baixa” a “criticamente baixa”. Wu *et al.*<sup>22</sup> e Park *et al.*<sup>18</sup> tiveram avaliação geral da qualidade “baixa” e Solimando *et al.*<sup>19</sup> e Chen *et al.*<sup>14</sup> foram avaliados com qualidade “criticamente baixa”. Um dos destaques foi o domínio sete, “Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?”, que é considerado crítico, pois as quatro revisões avaliadas responderam negativamente a essa questão. De modo geral, a avaliação geral evidenciou falta de transparência e de detalhamento no registro das quatro meta-análises em rede.

Como as meta-análises em rede selecionadas têm apenas o estudo RESOURCE<sup>24</sup> como evidência que compara regorafenibe com placebo para o tratamento da população, optou-se pela apresentação dos resultados das comparações diretas e indiretas da meta-análise de Wu e colaboradores<sup>22</sup>, uma vez que é a publicação mais recente, além disso, sua avaliação de qualidade metodológica, apesar de classificada como baixa, não foi inferior às das demais revisões. As intervenções

analisadas por esta meta-análise foram regorafenibe, cabozantinibe, ramucirumabe, pembrolizumabe, apatinibe, brivanibe e o comparador em comum era o placebo. Dentre estas, apatinibe e brivanibe, apesar de terem seus resultados aqui apresentados, não estão contemplados no escopo desta revisão, por não possuírem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a indicação aqui abordada.

Uma vez que o regorafenibe é o tratamento de interesse da presente revisão, os resultados apresentados terão como foco principal as comparações diretas e indiretas deste com os demais tratamentos (exceto apatinibe e brivanibe) e placebo.

A meta-análise em rede de Wu et al.<sup>22</sup> mostrou que todos os regimes de tratamento prolongaram a SLP em comparação com o placebo em pacientes com CHC avançado. Para SG, no entanto, apenas regorafenibe (*Hazard ratio* - HR, 0,63; IC 95%, 0,5-0,79), cabozantinibe (HR, 0,76; IC 95%, 0,63-0,92), ramucirumabe (HR, 0,82; IC 95%, 0,7-0,96) e pembrolizumabe (HR, 0,79; IC 95%, 0,67-0,93) se traduziram em benefício para pacientes com CHC avançado. Os resultados de eficácia dos estudos individuais são apresentados na Tabela 2 e, ao observar as evidências diretas de cada estudo, em que as intervenções são comparadas ao placebo, deduz-se que o regorafenibe tem maior probabilidade de ser mais eficiente que todos os outros tratamentos em ganho de SG; já para SLP, este provavelmente tem eficácia ligeiramente inferior à do cabozantinibe.

Levando-se em consideração as comparações indiretas, em que regorafenibe foi comparado aos demais tratamentos, para ganho de SLP, o regorafenibe foi superior ao pembrolizumabe (HR, IC 95%, 0,63; 0,53-0,75) e ao ramucirumabe (HR, IC 95%, 0,8; 0,67-0,95), mas não foi estatisticamente diferente do cabozantinibe (HR, 1,05; IC 95%, 0,86-1,27). Para SG, as comparações indiretas de regorafenibe com cabozantinibe (HR, 0,83; IC 95%, 0,61-1,12), pembrolizumabe (HR, 0,8; IC 95%, 0,6-1,06) e ramucirumabe (HR, 0,77; IC 95%, 0,58-1,01) não apresentaram diferença estatística.

O resultado final da meta-análise em rede de Wu et al.<sup>22</sup> está representado pelo ranking disponibilizado na Tabela. A partir deste resultado, os autores constataram que o regorafenibe foi superior aos demais tratamentos em ganho de SG e o segundo mais eficaz em ganho de SLP, com valores de p-escore de 94,65% e 87,36%, respectivamente. Entretanto, esse benefício, em termos práticos, é discreto, pois quando analisamos o Quadro 2, é perceptível que o ganho proporcionado pelo regorafenibe em comparação ao placebo se restringe a algo entre 0,3 a 5,8 meses para SG e 1,2 a 2,8 meses para SLP.

**Tabela 2.** Resultados de eficácia dos estudos incluídos na meta-análise em rede de Wu et al.<sup>22</sup>

| Estudo       | Braço          | SGm (meses)<br>(IC 95%) | HR (IC 95%)<br>p valor     | SLPm(meses)<br>(IC 95%) | HR(IC 95%)<br>p valor       |
|--------------|----------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| AHELP        | Apatinibe      | 8.7 (7.5-9.8)           | 0.785 (0.617-0.998); 0.048 | 4.5 (3.9-4.7)           | 0.471 (0.369-0.601) <0.0001 |
|              | Placebo        | 6.8 (5.7-9.1)           |                            | 1.9 (1.9-2.0)           |                             |
| BRISK-PS     | Brivanibe      | 9.4                     | 0.89 (0.69-1.15); 0.3307   | ND                      | ND.                         |
|              | Placebo        | 8.2                     |                            | ND                      |                             |
| CELESTIAL    | Cabozantinibe  | 10.2 (9.1-12)           | 0.76 (0.63-0.92); 0.005    | 5.2 (4.0-5.5)           | 0.44 (0.36-0.52) <0.001     |
|              | Placebo        | 8 (6.8-9.4)             |                            | 1.9 (1.9-2.0)           |                             |
| KEYNOTE- 240 | Pembrolizumabe | 13.9 (11.6-16)          | 0.78 (0.61-1); 0.0238      | 3 (2.8-4.1)             | 0.72 (0.57-0.9) 0.0022      |
|              | Placebo        | 10.6 (8.3-13.5)         |                            | 2.8 (1.6-3.0)           |                             |
| KEYNOTE- 394 | Pembrolizumabe | 14.6 (12.6-18)          | 0.79 (0.63-0.99); 0.018    | 2.6 (1.5-2.8)           | 0.74 (0.6-0.92) 0.0032      |
|              | Placebo        | 13 (10.5-15.1)          |                            | 2.3 (1.4-2.8)           |                             |
| REACH        | Ramucirumabe   | 9.2 (8.0-10.6)          | 0.87 (0.72-1.05); 0.14     | 2.8 (2.7-3.9)           | 0.63 (0.52-0.75)            |
|              | Placebo        | 7.6 (6.0-9.3)           |                            | 2.1 (1.6-2.7)           |                             |
| REACH-2      | Ramucirumabe   | 8.5 (7.0-10.6)          | 0.71 (0.53-0.95) 0.0199    | 2.8 (2.8-4.1)           | 0.452 (0.339-0.603) <0.0001 |
|              | Placebo        | 7.3 (5.4-9.1)           |                            | 1.6 (1.5-2.7)           |                             |
| RESORCE      | Regorafenibe   | 10.6 (9.1-12.1)         | 0.63 (0.5-0.79) <0.0001    | 3.1 (2.8-4.2)           | 0.46 (0.37-0.56) <0.0001    |
|              | Placebo        | 7.8 (6.3-8.8)           |                            | 1.5 (1.4-1.6)           |                             |

**Legenda:** SGm: mediana de sobrevida global; SLPm: mediana de sobrevida livre de progressão; ND: não disponível.

**Fonte:** Adaptado de Wu et al.<sup>22</sup>.

Na meta-análise de Wu e colaboradores<sup>22</sup>, seis dos artigos incluídos relataram taxas de reações adversas de grau 3 ou superior (REACH, REACH-2 não foram relatados), sendo que regorafenibe teve a terceira maior incidência de EA grau  $\geq 3$  entre todas as modalidades de tratamento. Em comparação ao placebo, houve razão de risco (RR) de 5,1; IC 95%, 0,27-93,15 e, assim como esta comparação direta, todas as comparações indiretas entre regorafenibe e os demais tratamentos não tiveram significância estatística: regorafenibe vs. cabozantinibe: RR=1,37 (0,02-84,09); regorafenibe vs. apatinibe: RR=0,35 (0,01-21,96); regorafenibe vs. pembrolizumabe: RR=2,95 (0,08-95,2). Os valores de p-escore relatando a probabilidade de cada tratamento ser o melhor na redução do risco de eventos grau  $\geq 3$  na terapia de segunda linha para CHC são os

seguintes: placebo=0,90; pembrolizumabe=0,70; cabozantinibe=0,51; regorafenibe=0,41; brivanibe=0,33; e apatinibe=0,15.

Wu e colaboradores<sup>22</sup> usaram a ferramenta da Cochrane para a avaliação do risco de viés (RoB-1) dos ECR incluídos, e esses estudos foram considerados, de modo geral, com o baixo risco de viés. Destaques para os estudos CELESTIAL (cabozantinibe), REACH (ramucirumabe) e RESORCE (regorafenibe) que não descreveram detalhadamente o cegamento da avaliação dos desfechos e para o estudo REACH-2 (ramucirumabe) que pode não ter reportado alguns dos resultados pretendidos.

Na ausência de uma avaliação da graduação da certeza geral das evidências, tanto na meta-análise em rede de Wu *et al.*<sup>22</sup> como nas demais selecionadas, optamos por aplicar a abordagem GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para os desfechos SG e SLP e cada comparação direta e indireta que o regorafenibe fez com placebo e os tratamentos com registro na Anvisa.

Com exceção da comparação direta entre regorafenibe e placebo, em que as evidências para SG e SLP tiveram certeza moderada, da comparação indireta entre regorafenibe e pembrolizumabe, e entre regorafenibe e ramucirumabe, cujas evidências para SLP foram consideradas baixas, as demais comparações indiretas tiveram certezas das evidências classificadas em sua maioria como muito baixas.

A Tabela 3 apresenta os resultados de eficácia da meta-análise em rede avaliada<sup>a22</sup> e da graduação da certeza para cada desfecho.

**Tabela 3.** Apresentação dos resultados de eficácia, ranqueamento e certeza das evidências das intervenções avaliadas na meta-análise em rede de Wu *et al.*<sup>22</sup>.

| Sobrevida Global              |                   |         |                  |            |                      |
|-------------------------------|-------------------|---------|------------------|------------|----------------------|
| Intervenção                   | Número de Estudos | N total | HR (95% IC)      | Ranking    | Certeza da evidência |
| Regorafenibe                  | 1                 | 379     | 0.63 (0.5-0.79)  | 0.94646667 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Cabozantinibe                 | 1                 | 470     | 0.76 (0.63-0.92) | 0.64001667 | ⊙⊙⊙⊙<br>Alta         |
| Pembrolizumabe                | 2                 | 578     | 0.79 (0.67-0.93) | 0.56357292 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Apatinibe*                    | 1                 | 261     | 0.79 (0.62-1)    | 0.56075417 | ⊙⊙⊙○<br>NA           |
| Ramucirumabe                  | 2                 | 480     | 0.82 (0.7-0.96)  | 0.45989375 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Brivanibe*                    | 1                 | 263     | 0.89 (0.69-1.15) | 0.29197292 | ⊙⊙⊙○<br>NA           |
| Placebo (comparador)          | 8                 | 482     | -                | 0.03732292 | -                    |
| Sobrevida Livre de Progressão |                   |         |                  |            |                      |
| Intervenção                   | Número de Estudos | N total | HR (95% IC)      | Ranking    | Certeza da evidência |
| Cabozantinibe                 | 1                 | 470     | 0.44 (0.37-0.53) | 0.87355833 | ⊙⊙⊙⊙<br>Alta         |
| Regorafenibe                  | 1                 | 379     | 0.46 (0.43-0.49) | 0.79886875 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Apatinibe*                    | 1                 | 261     | 0.47 (0.37-0.6)  | 0.74588125 | ⊙⊙⊙○<br>NA           |
| Brivanibe*                    | 1                 | 263     | 0.56 (0.42-0.75) | 0.47952917 | ⊙⊙⊙○<br>NA           |
| Ramucirumabe                  | 2                 | 480     | 0.58 (0.49-0.67) | 0.42198750 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Pembrolizumabe                | 2                 | 578     | 0.73 (0.62-0.85) | 0.18015625 | ⊙⊙⊙○<br>Moderada     |
| Placebo (comparador)          | 8                 | 482     | -                | 0.00001875 | -                    |

**Legenda:**\* Medicamentos sem registro na ANVISA; NA – Não avaliado.

**Fonte:** Elaborado pelos próprios autores.

## DISCUSSÃO

A revisão sistemática com meta-análise em rede de Wu *et al.*<sup>22</sup> tem muitas semelhanças metodológicas com as revisões de Chen *et al.*<sup>14</sup>, Park *et al.*<sup>18</sup> e Solimando *et al.*<sup>19</sup>. As quatro meta-análises em rede incluíram uma única evidência direta referente ao regorafenibe, o ECR RESORCE<sup>24</sup>, que compara os braços regorafenibe e placebo. As principais conclusões das quatro revisões também se assemelham. Wu *et al.*<sup>22</sup> e Solimando *et al.*<sup>19</sup> constataram que, no tratamento de segunda linha do CHC avançado, o regorafenibe e o cabozantinibe melhoraram significativamente a SG em pacientes com CHC avançado, sendo o regorafenibe o tratamento mais provável em prolongar a SG e o cabozantinibe o mais provável em prolongar a SLP. Park *et al.*<sup>18</sup> avaliaram apenas a SLP para a população em segunda linha de tratamento, mas também consideraram, cabozantinibe, regorafenibe e pembrolizumabe, nesta ordem, as melhores opções de tratamento. Já Chen *et al.*<sup>14</sup> concluíram não haver

diferença estatística observada na comparação indireta de SLP e SG entre regorafenibe, cabozantinibe ou ramucirumabe em pacientes com CHC avançado com elevação da alfafetoproteína (AFP) (400ng/mL ou superior), porém, em pacientes com baixos níveis de AFP (inferior a 400ng/mL), concluíram que o regorafenibe pode estar associado a uma superioridade significativa no ganho em SG, em comparação ao placebo.

Dentre as limitações observadas na meta-análise de Wu *et al.*<sup>22</sup> e nas demais, destacam-se: o poder limitado da meta-análise em rede, devido ao número limitado de evidências diretas; o enfraquecimento do poder estatístico da meta-análise, devido ao número amostral reduzido de alguns estudos; e a falta de informações sobre o impacto do tratamento de primeira linha no regime posterior com regorafenibe (por exemplo, o estudo CELESTIAL [cabozantinibe vs. Placebo]<sup>25</sup> permitiu que sua população usasse outras terapias de primeira linha, além do sorafenibe).

A questão da influência do tratamento de primeira linha na terapia de segunda linha é crucial. A indicação em bula do tratamento com regorafenibe para paciente com CHC restringe-se a pacientes tratados com sorafenibe em primeira linha. Isso se origina a partir do estudo RESOURCE<sup>24</sup>, no qual a eficácia do tratamento com regorafenibe foi demonstrada apenas em pacientes com progressão da doença apesar da terapia com sorafenibe, enquanto os pacientes intolerantes ao sorafenibe foram excluídos da análise. Nem todos os estudos incluídos nas meta-análises aqui descritas excluíram os pacientes intolerantes ao sorafenibe, como é o caso do estudo CELESTIAL<sup>25</sup> (cabozantinibe vs. placebo), de modo que o cabozantinibe seria uma das alternativas com evidências para pacientes com intolerância ao sorafenibe.

## CONCLUSÃO

O regorafenibe é seguro e demonstra aumento de SG e SLP no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado irressecável, em pacientes adultos com insuficiência hepática grau A de *Child-Pugh*, com *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1 e previamente tratados com sorafenibe. Regorafenibe provavelmente é superior a outros tratamentos em ganho de SG; porém, esse incremento limita-se a poucos meses, assim como outras opções de tratamento recomendadas para essa população, sendo considerado um prolongador de sobrevida para pacientes com um prognóstico sabidamente reservado. Nesse contexto, também é importante considerar outros critérios, como o tamanho da população beneficiada, o custo do medicamento e seu impacto orçamentário na hora da tomada de decisão.

## ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site [creativecommons.org/licenses/by/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Programa de Desenvolvimento Institucional do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Esta revisão foi apresentada em formato de pôster no V Congresso da REBRATS em 2024.

## REFERÊNCIAS

1. Riquelme CM, Zunzunegui JS, Platzer CT, Flanega VV, Prado B de la M, Rojas FJD, et al. Carcinoma hepatocelular y su epidemiología internacional. *Rev Confluencia*. 2023;6(2):12-9.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional de Câncer; 2023. 160 p.
3. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma Hepatocelular [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220520\\_relatorio\\_ddt\\_chc\\_cp\\_31.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220520_relatorio_ddt_chc_cp_31.pdf)
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consultas [Internet]. Brasília: ANVISA; 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q?substancia=25359>.
5. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al.

Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv238-55.

6. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos: Carcinoma Hepatocelular [Internet]. São Paulo: SBOC; 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/7---Diretrizes-SBOC-2024---CHC-v5-FINAL.pdf>
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (BR). CONITEC [Internet]. Brasília: CONITEC; 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
8. Ministério da Saúde (BR). Resolução Normativa n. 465, de 24 de fevereiro de 2021. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde que estabelece a cobertura assistencial obrigatória a ser garantida nos planos privados de assistência à saúde [Internet]. Diário Oficial da União; 25 fev. 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2021/res0465\\_02\\_03\\_2021.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/ans/2021/res0465_02_03_2021.html)
9. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13.
10. Qatar Foundation. Rayyan [Internet]. Doha (QA): Qatar Foundation; 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: [https://rayyan.ai/users/sign\\_in](https://rayyan.ai/users/sign_in)
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;j4008.
12. McMaster University. GRADEpro [Internet]. Hamilton, ON: McMaster University; c2022 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: <https://www.grade-pro.org/>
13. Bakouny Z, Assi T, El Rassy E, Nasr F. Second-line treatments of advanced hepatocellular carcinoma: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(4):251-261.



14. Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(38):e27013.
15. Delos Santos S, Udayakumar S, Nguyen A, Ko YJ, Berry S, Doherty M, Chan KKW. A systematic review and network meta-analysis of second-line therapy in hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol*. 2020;27(6):300-306.
16. Guo T, Liu P, Yang J, Wu P, Chen B, Liu Z, Li Z. Evaluation of targeted agents for advanced and unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis. *J Cancer*. 2019;10(19):4671-4678.
17. Lim H, Ramjeesingh R, Liu D, Tam VC, Knox JJ, Card PB, Meyers BM. Optimizing survival and the changing landscape of targeted therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(2):123-136.
18. Park R, Lopes da Silva L, Nissaisorakarn V, Riano I, Williamson S, Sun W, Saeed A. Comparison of efficacy of systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma: updated systematic review and frequentist network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:145-154.
19. Solimando AG, Susca N, Argentiero A, Brunetti O, Leone P, De Re V, Fasano R, Krebs M, Petracci E, Azzali I, Nanni O, Silvestris N, Vacca A, Racanelli V. Second-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):65-74.
20. Sonbol MB, Riaz IB, Naqvi SAA, Almquist DR, Mina S, Almasri J, Shah S, Almader-Douglas D, Uson Junior PLS, Mahipal A, Ma WW, Jin Z, Mody K, Starr J, Borad MJ, Ahn DH, Murad MH, Bekaii-Saab T. Systemic therapy and sequencing options in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(12):e204930.
21. Wang D, Yang X, Lin J, Bai Y, Long J, Yang X, Seery S, Zhao H. Comparing the efficacy and safety of second-line therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase III trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820932483.
22. Wu D, Jia B, Jia M, Zhao H, Zhao H, Zhou J. Comparative efficacy and safety of systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1274754.
23. PRISMA statement. PRISMA 2020 flow diagram [Internet]. Melbourne (AU): Monash University; 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
24. ClinicalTrials.gov. Study of regorafenib after sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2024 [citado em 24 Jul 2024]. Disponível em: [em:https://clinicaltrials.gov/study/NCT01774344?term=%20NCT01774344&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01774344?term=%20NCT01774344&rank=1)
25. ClinicalTrials.gov. Study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2024 [citado em 28 Jul 2024]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01908426?term=%20NCT01908426&rank=1>

DATA DE PUBLICAÇÃO: 22 de setembro de 2025