

The logo for CATES, featuring the word "CATES" in white uppercase letters on a dark blue background. The letter "C" is stylized with a white outline and a small white square at its top-left corner.

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

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 01/2012**

**Eficácia e segurança de sorafenibe no  
tratamento de câncer de fígado**

**Belo Horizonte - MG  
Agosto - 2012**

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

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**





CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

## PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

2012. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

### *Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

### *Elaboração:*

Marina Amaral de Ávila Machado  
Programa de Pós Graduação em Saúde  
Pública – FM/UFMG

Mariana Michel Barbosa  
Programa de Pós Graduação em Saúde  
Coletiva - Centro de Pesquisa René Rachou

### *Revisão Técnica:*

Francisco de Assis Acurcio  
CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior  
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

### **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Intensidade das recomendações:** Fraca a favor da tecnologia

**Tecnologia:** Sorafenibe.

**Indicação:** Sorafenibe é um antineoplásico indicado para o tratamento de carcinoma hepático não ressecável (que não pode ser tratado com cirurgia) e carcinoma renal em estágio avançado.

**Caracterização da tecnologia:** Sorafenibe bloqueia cinases intracelulares e de superfície de célula, inibindo o crescimento das células cancerígenas.

**Pergunta:** Sorafenibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neoplasia maligna do fígado?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), LILACS, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Tripdatabase objetivando-se encontrar revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos que comparassem sorafenibe com outras opções terapêuticas para o tratamento de neoplasia maligna do fígado. Foram selecionadas também avaliações de tecnologias em saúde (ATS) em sites de agências internacionais e na REBRATS. Foi realizada uma busca complementar de ensaios clínicos para o tratamento de colangiocarcinoma, angiossarcoma e hepatoblastoma na Medline (via Pubmed).

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram incluídos 11 estudos: sete RS e quatro ATS. As revisões demonstram que o sorafenibe é eficaz em comparação com o grupo controle para os desfechos de sobrevida e tempo de progressão da doença. Porém pacientes que utilizaram o sorafenibe tiveram maiores riscos de sofrerem reações adversas importantes, como eventos tromboembólicos, hipertensão arterial, toxicidade dermatológica e eventos hemorrágicos. Duas RS apresentaram alta qualidade de evidência, enquanto que o restante, qualidade moderada. Dois ensaios clínicos Fase II foram incluídos para o tratamento de colangiocarcinoma e angiossarcoma. Nenhum estudo para hepatoblastoma foi encontrado.

**Recomendações:** As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde contemplam o sorafenibe como uma alternativa terapêutica dentre outros agentes antineoplásicos, mas sem recomendações específicas quanto a sua indicação. Baseando-se nas evidências de eficácia disponíveis, a intensidade de recomendação desse PTC é fraca a favor do sorafenibe no tratamento do CHC avançado. Ademais, em relação à segurança, o uso desse medicamento está associado a eventos adversos graves e isso deve ser cuidadosamente considerado na decisão de iniciar a terapia, avaliando o quadro clínico do paciente, além de haver acompanhamento do indivíduo para detecção precoce desses eventos. O aumento de sobrevida ocasionado pelo uso do sorafenibe é estatisticamente significativo, porém a diferença frente ao grupo controle é modesta e baseada em evidências insuficientes, por conseguinte com pequeno valor clínico.



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

Além disso, o tratamento com sorafenibe apresenta alto custo e, portanto a utilização desse medicamento para garantir ao paciente um aumento de poucos meses na sobrevida deve ser cotejada frente a demandas e prioridades em saúde existentes, num contexto de recursos limitados.

## ABSTRACT

**Strength of recommendation:** Weak for using the technology.

**Technology:** Sorafenib.

**Indication:** Sorafenib is an antineoplastic agent indicated for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (which can't be treated with surgery) and renal carcinoma in an advanced stage.

**Characterization of the technology:** Sorafenib blocks intracellular kinases and cell surface, inhibiting the growth of cancer cells.

**Question:** Is sorafenib effective and safe for the treatment of patients with malignant neoplasms of liver?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched the databases The Cochrane Library (via BIREME), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) and Tripdatabase aiming to find systematic reviews (SR) of clinical trials comparing sorafenib with other therapeutic options for the treatment of malignant neoplasm of liver. We also selected health technology assessments (HTA) on sites of international agencies and REBRATS. The SR included showed only hepatocellular carcinoma (HCC), therefore we searched for clinical trials about cholangiocarcinoma, angiosarcoma e hepatoblastoma in Medline (via Pubmed).

**Summary of results of selected studies:** 11 studies were included, seven SR and four HTA. The reviews show that sorafenib is effective compared with the control group for outcomes of survival and time to tumor progress. Patients who received sorafenib had a higher risk of suffering major adverse events such as thromboembolic and bleeding events, hypertension and dermatologic toxicity. Two SR presented high quality of evidence, while the rest, moderate quality. All reviews showed weak recommendation for using sorafenib. We included two Phase II clinical trials about cholangiocarcinoma and angiosarcoma. We didn't found any clinical trials about hepatoblastoma.

**Recommendations:** The Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Liver Cancer in Adult from the Ministry of Health include sorafenib as a therapeutic alternative among other antineoplastic agents, but specific recommendations on its indication is not stated. The strength of recommendation is weak for using sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma based on available evidence of effectiveness. Furthermore, this drug is associated with serious adverse events and this should be carefully considered in the decision to initiate therapy, assessing the patient's condition and monitoring for early detection of these events. The increased survival caused by the use of sorafenib is statistically significant, but the difference compared to the control group is modest and based on insufficient evidence, therefore with little clinical value. Furthermore, treatment with sorafenib has high cost and therefore the use of this drug to ensure to the patient an increase in the survival of a few months should be collated considering the health demands and priorities in a context of limited resources.



## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. PERGUNTA .....</b>	<b>8</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2 Descrição da tecnologia avaliada.....</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Descrição das tecnologias alternativas .....</b>	<b>13</b>
<b>4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>14</b>
<b>5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....</b>	<b>16</b>
<b>6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....</b>	<b>17</b>
<b>7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....</b>	<b>20</b>
<b>7.1 Recomendações de agências internacionais de ATS.....</b>	<b>27</b>
<b>8. BUSCA COMPLEMENTAR DE ESTUDOS .....</b>	<b>28</b>
<b>9. RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>35</b>
<b>ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....</b>	<b>39</b>

## 1. CONTEXTO

Em 2012, a Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais solicitou ao Comitê Executivo do Estado de Minas Gerais no Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde do Conselho Nacional de Justiça, a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança do medicamento sorafenibe para tratamento de neoplasia maligna do fígado em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento deste medicamento no Estado, pelo Sistema Único de Saúde. O Comitê Executivo encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

De acordo com o Conselho Nacional de Justiça, compete ao Comitê Executivo Estadual realizar e cooperar nos trabalhos relacionados aos objetivos do Fórum no âmbito de seus Estados e Regiões, sob coordenação do Comitê Executivo Nacional. A Defensoria Pública do Estado de Minas Gerais atua na esfera da Justiça Estadual e é responsável pela assistência jurídica integral e gratuita aos cidadãos que não possuem condições financeiras para pagar os custos de um processo e de um advogado particular.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de sorafenibe no tratamento da neoplasia maligna do fígado.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

**Quadro 1** - Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

<b>População</b>	Pacientes com neoplasia maligna do fígado
<b>Intervenção</b>	Sorafenibe
<b>Comparação</b>	Placebo, quimioterapia regional, embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia, quimioterapia sistêmica, ressecção e transplante.
<b>Parâmetros</b>	Eficácia e segurança
<b>Desfecho (Outcomes)</b>	Sobrevida, tempo de progressão do tumor, taxa de resposta e eventos adversos

**Pergunta:** Sorafenibe é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com neoplasia maligna do fígado?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1 Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

O câncer de fígado é dividido em duas categorias: o primário do fígado e o secundário, ou metastático (originado em outro órgão e que atinge também o fígado). Dos tumores originados no fígado, têm-se o carcinoma hepatocelular (80% dos casos), o colangiocarcinoma (que acomete os ductos biliares), angiossarcoma (tumor do vaso sanguíneo) e, na criança, o hepatoblastoma (INCA, 2012).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tumor epitelial derivado dos hepatócitos, cujo parênquima é formado por células neoplásicas disposta em padrão trabecular ou acinar em meio a pouca quantidade de estroma, por isso sua consistência é geralmente amolecida (KUMAR et al., 2005).

O CHC é um importante problema de saúde, respondendo por mais de 626.000 novos casos por ano, sendo a terceira principal causa de mortalidade por câncer no mundo (PARKIN et al., 2001). No Brasil, este tumor não consta entre os 10 mais incidentes e há poucos dados sobre sua real incidência no país (SANTOS et al., 2005). A taxa de mortalidade ajustada por idade do câncer de fígado e vias biliares intrahepáticas no Brasil em 2009 foi de 2,61 em 100.000 mulheres e de 4,11 em 100.000 homens. Em Minas Gerais nesse mesmo ano, essa taxa foi de 2,25 em mulheres e 3,30 em homens. A mortalidade proporcional do câncer de fígado e vias biliares intrahepáticas no período de 2005 a 2009 no Brasil foi de 4,6% e 4,2% para homens e mulheres, respectivamente. Em Minas Gerais, esses valores foram 4,2% e 3,9% em homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2012). Algumas descrições de séries mostram que o CHC é mais frequente nos estados de Espírito Santo, Bahia e Amazonas (SANTOS et al., 2005).

Esta doença ocorre três vezes mais em homens do que em mulheres, com as maiores taxas de incidência relatadas na Ásia Oriental (BIALECKI; BISCEGLIE, 2007; CURADO et al., 2007). A faixa etária com maior predomínio da doença, nos Estados Unidos e Europa, são observadas entre a 6ª e 7ª década da vida, enquanto que, nas áreas de maior incidência da doença, o tumor ocorre em pacientes mais jovens, entre a 3ª e 5ª década da vida (EL-SERAG; MASON, 1999).

O CHC tem fatores de risco bem elucidados. Há um desenvolvimento multifatorial e de múltiplas etapas da doença e pode-se citar alguns fatores de risco (BRANCO et al., 2007):

- hepatopatia crônica por vírus B, C e D;
- toxinas (álcool e aflatoxina);

- hepatopatias hereditárias metabólicas (hemocromatose hereditária, alfa- 1- antitripsina);
- hepatite autoimune;
- obesidade;
- esteato-hepatite não alcoólica.

A associação entre cirrose e CHC está bem estabelecida, estando presente em mais de 80% dos pacientes asiáticos e em 50% dos pacientes europeus (BRANCO et al., 2007). As hepatopatias virais estão presentes na grande maioria dos pacientes asiáticos com CHC (BARBARA et al., 1996).

Além disso, a combinação de resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e obesidade, chamada de "síndrome metabólica", tem sido reconhecida como causa de doença hepática gordurosa não alcoólica, cirrose e CHC (MARRERO et al., 2002). Existe uma evidência crescente de que o risco de desenvolvimento de CHC em doença hepática gordurosa não-alcoólica é de 18% à 27%, sendo maior do que o risco de desenvolvimento de CHC em cirrose ocasionada por hepatite C (CHÁVEZ-TAPIA et al., 2009; SIEGEL; ZHU, 2009; PAGE; HARRISON, 2009). Hemocromatose é também um fator de risco significativo para CHC, com um aumento do risco relativo de 200 vezes em relação ao da população normal (JASKIEWICZ et al., 1997). A duração da hepatopatia contribui para o surgimento da doença, com aumento do risco após 20 anos de evolução. É raro o aparecimento de CHC em fígado normal, representando menos de 10% dos casos (MACHADO, 2006).

O CHC se apresenta com ampla gama de manifestações clínicas, variáveis em função da incidência e da região considerada. Na população ocidental, muitas vezes os sintomas são mascarados pelas manifestações da cirrose ou hepatite crônica de base, e em áreas de alta incidência o aparecimento dos sintomas é súbito (COLOMBO, 1998). A maioria dos pacientes apresenta dor abdominal superior mal definida, que pode irradiar-se para o ombro direito quando o tumor situa-se no lobo superior direito, massa ou irregularidades palpáveis, emagrecimento progressivo, perda do apetite, adinamia, ascite rebelde ou hemorrágica, hepatomegalia e icterícia. Febre e diarreia podem ser as primeiras queixas do paciente com CHC e ascite e icterícia normalmente aparecem num estágio avançado da doença. É característica a descompensação de uma hepatopatia pré-existente, com aumento da ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia e esplenomegalia. Pode-se obter achados como sopro abdominal ou sopro de atrito e edema de membros inferiores. A apresentação aguda pode

ocorrer em consequência da ruptura espontânea do tumor em 4% dos casos, seguido de choque hemorrágico, com alta mortalidade (GOODMAN, 2005).

No sistema de classificação de Okuda, o paciente é avaliado em quatro critérios (ascite, concentração de albumina e bilirrubina no soro e tamanho do tumor) e, em seguida classificado em estágio I, II ou III, dependendo do número de critérios positivos. Neste sistema de classificação, os pacientes que não receberam terapia, sobrevivem em média 8,3; 2,0; e 0,7 meses para as fases I, II e III, respectivamente (SCHAFER; SORRELL, 1999). Um estudo retrospectivo estimou que a mediana da sobrevida em pacientes com níveis de doenças variados é de 20 meses (GALLO et al., 1998).

CHC é muitas vezes diagnosticado em estágios avançados e o prognóstico em geral é pobre quando o tumor é inoperável (THOMAS; ZHU, 2005). O tempo que o tumor leva para duplicar seu volume de massa é muito curto em comparação com outros tumores, sendo em média de 4 meses no carcinoma hepatocelular. A maioria dos pacientes apresenta alguma anormalidade dos níveis das bilirrubinas, fosfatase alcalina e transaminases. Em pacientes sabidamente cirróticos, o aumento brusco da fosfatase alcalina, seguida de pequena elevação das bilirrubinas e transaminases, é sugestivo de malignidade. A alfafetoproteína sérica apresenta-se elevada em 75% a 90% dos pacientes com carcinoma hepatocelular. O tipo fibrolamelar não está associado a altos níveis deste marcador. Nos pacientes de alto risco, a identificação precoce do carcinoma hepatocelular poderá ser realizada facilmente por meio da dosagem de alfafetoproteína sérica e ultrassonografia hepática. A exatidão da ultrassonografia na identificação de pequenos tumores aumentou de 25% para 90% nos últimos 10 anos (INCA, 2012).

Nos Estados Unidos o fardo econômico do CHC, por si só, é estimado em 455 milhões de dólares por ano, e tende a aumentar, dado que a incidência de carcinoma hepatocelular está crescendo (KIM, 2009).

### **3.2 Descrição da tecnologia avaliada**

Sorafenibe é um antineoplásico indicado para o tratamento de carcinoma hepático não ressecável (que não pode ser tratado com cirurgia) e carcinoma renal em estágio avançado. Seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de cinases intracelulares e de superfície de célula, inibindo o crescimento das células cancerígenas (MICROMEDEX, 2012). O sorafenibe possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária na forma de comprimido revestido de 200 mg e o registro no Food and Drug Administration (FDA) data de 2005 para as indicações citadas acima. No Japão em 2008, o sorafenibe foi aprovado para carcinoma renal não ressecável ou

metastático e, em 2009, para carcinoma hepático não ressecável (ANVISA, 2012; FDA 2012; PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY, 2012).

A dose recomendada para o tratamento de carcinoma hepático não ressecável em adultos é 400 mg duas vezes ao dia, via oral, uma hora antes ou duas horas após as refeições. O tratamento deve ser mantido enquanto o paciente apresentar benefícios ou até o surgimento de toxicidade intolerável. A segurança e efetividade em crianças não foram estabelecidas. Há evidência de risco para feto, porém o uso em gestantes pode ser aceitável quando o agravo comprometer a vida da mulher e não houver alternativa mais segura. O FDA classifica o sorafenibe na categoria D para uso em gestantes. Este medicamento não deve ser utilizado associado à carboplatina e paclitaxel em pacientes com câncer de células escamosas do pulmão (MICROMEDEX, 2012).

Efeitos adversos graves relatados com o uso do sorafenibe são: insuficiência renal aguda, angioedema, hemorragia cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, eritema multiforme, hemorragia gastrointestinal, perfuração gastrointestinal, hemorragia, aumento do nível de lipase sanguínea, crise hipertensiva, doença intersticial pulmonar, cardiopatia isquêmica aguda, infarto do miocárdio, pancreatite, intervalo QT prolongado, hemorragia pulmonar, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível e desordem tromboembólica (MICROMEDEX, 2012).

O uso de sorafenibe já foi associado com toxicidade dermatológica, como reações da pele nas mãos e nos pés e erupção cutânea. Reações da pele nas mãos e nos pés é uma reação cutânea localizada caracterizada por eritema, dormência, formigamento, disestesia ou parestesia, principalmente nas palmas das mãos e sola dos pés. Apesar de não ser um evento adverso que coloca a vida do paciente em risco, afeta a qualidade de vida e em casos mais complicados é necessária redução ou interrupção do medicamento, o que compromete a eficácia do tratamento oncológico (CHU et al., 2008; MICROMEDEX, 2012). Outros efeitos dermatológicos relatados pós-comercialização são síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (FDA, 2012).

Pesquisa realizada no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde mostrou que o preço médio praticado pelo setor público nos anos de 2011 e 2012 foi de R\$66,56 por comprimido de 200 mg (BRASIL, 2012). Considerando a posologia recomendada, o custo médio mensal do tratamento é estimado em R\$ 7.987,20.

### 3.3 Descrição das tecnologias alternativas

O tratamento do carcinoma hepatocelular inclui cirurgias, como a ressecção e o transplante, ablação percutânea por radiofrequência ou alcoolização e a quimioterapia, sistêmica ou regional. A seleção da modalidade de tratamento depende da classificação do tumor, da função hepática e da condição geral do paciente (PIMENTA; MASSABKI, 2010).

A ressecção hepática é o tratamento de escolha em pacientes não cirróticos. O transplante hepático deve ser considerado para pacientes cirróticos com nódulo único (até 5 cm) ou até três nódulos menores (até 3 cm). O transplante é a opção terapêutica ótima, pois simultaneamente remove o tumor e cirrose subjacente e minimiza o risco de recorrência do câncer. O número insuficiente de doadores limita o benefício dessa terapia, já que o tempo de espera ideal deve ser de até seis meses (PIMENTA; MASSABKI, 2010; EL-SERAG et al., 2008).

Uma parte dos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular encontra-se em estágio intermediário ou avançado e o tumor apresenta-se irressecável. Os tratamentos disponíveis são a injeção percutânea de álcool, a ablação por radiofrequência, a crioablação, a embolização arterial associada ou não de quimioterapia, a quimioterapia isolada, a estrogênio terapia, a radioterapia interna com iodo (Lipiodol I-131) e sorafenibe (PIMENTA; MASSABKI, 2010).

Na embolização arterial administram-se substâncias que levam a oclusão do fluxo arterial para o tumor por micropartículas e a quimioembolização associa quimioterápicos como cisplatina, mitomicina ou doxorubicina. Resultados de uma metanálise mostraram que essa modalidade melhorou a sobrevida dos pacientes comparados ao grupo controle e uma revisão sistemática de estudos com pacientes em todos os estágios indica a sobrevida mediana de 34 meses (BRUIX et al., 2004; LLOVET, BRUIX, 2003; PIMENTA, MASSABKI, 2010). A doxorubicina em combinação com agentes antineoplásicos é usada como primeira linha de tratamento em alguns tipos de câncer, inclusive o câncer de fígado (MICROMEDEX, 2012). Produz resposta moderada e seu uso deve ser cauteloso em pacientes com risco cardiovascular devido ao potencial efeito cardiotoxico. De acordo com o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde os valores praticados em 2011 e 2012 do frasco ampola de 10 mg foi em média de R\$ 5,48 e do frasco ampola de 50 mg, R\$ 18,73. Estima-se que o custo médio mensal seja desse tratamento seja de R\$ 82,20 (BRASIL, 2012).

A quimioterapia sistêmica mais eficaz é a chamada PIAF (cisplatina, doxorubicina, fluorouracil e interferon-alfa), com taxa de resposta razoável. Terapias com tamoxifeno, megestrol ou antiandrogênicos não mostraram boas evidências de melhora na sobrevida em pacientes com carcinoma hepatocelular (PIMENTA; MASSABKI, 2010).

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

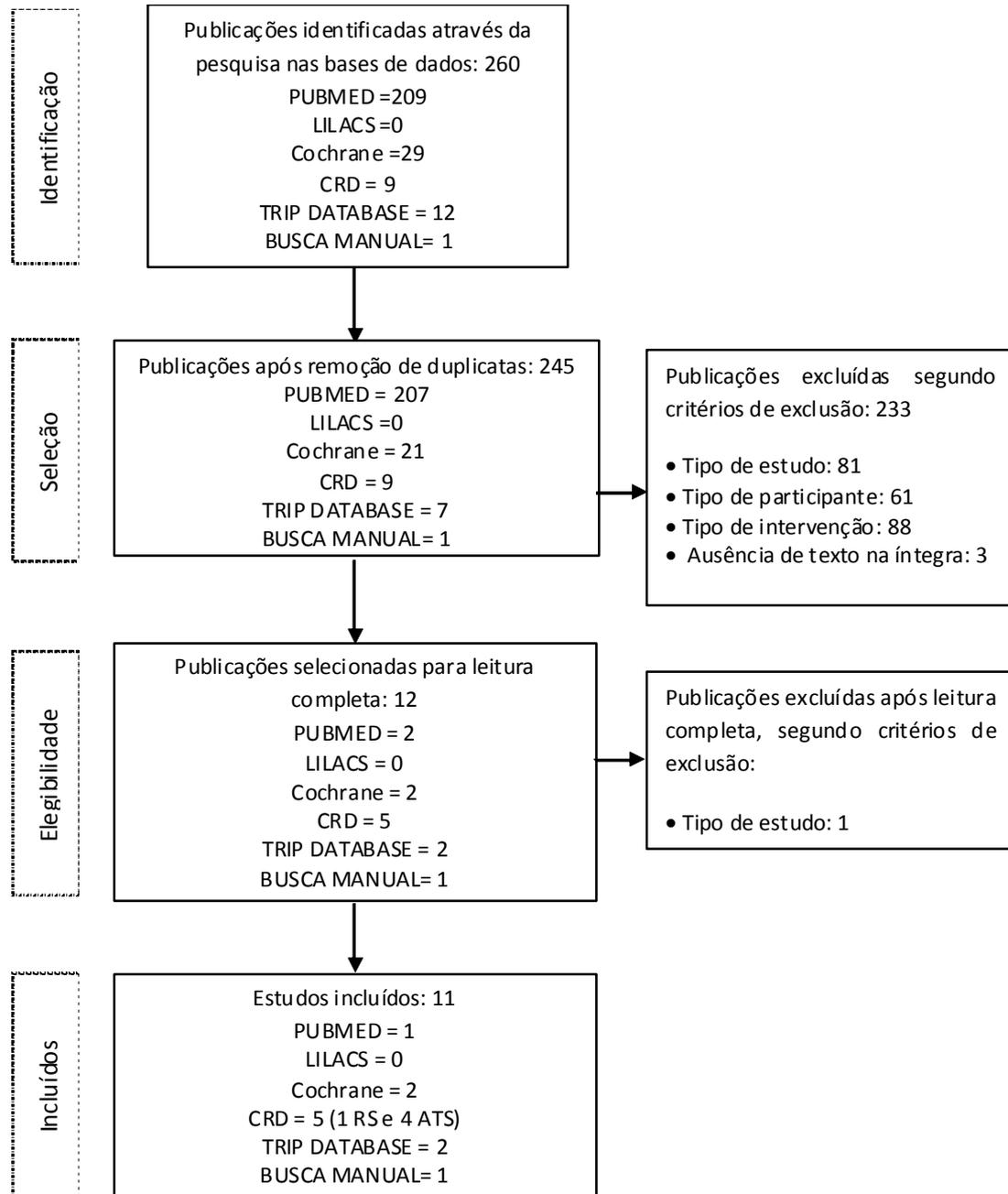
Para encontrar a melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e a segurança do sorafenibe para o tratamento de neoplasia maligna do fígado, foi realizada uma busca em 14/06/2012 nas bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed), Lilacs, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e Tripdatabase. As estratégias de busca estão descritas no Quadro 2. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados.

**Quadro 2** - Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 14/06/12.

Bases	Estratégia de Busca
The Cochrane Library (via Bireme)	sorafenib
Medline (via Pubmed)	(((((Liver Neoplasms) OR Carcinoma, Hepatocellular) OR Adenoma, Liver Cell) OR Liver Neoplasms, Experimental)) OR (((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR "Adenoma, Liver Cell"[Mesh]) OR "Liver Neoplasms, Experimental"[Mesh])) AND (((("sorafenib"[Supplementary Concept])) OR "Antineoplastic Agents"[Pharmacological Action]) OR "Protein Kinase Inhibitors"[Pharmacological Action]) OR (sorafenib)) AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]))
Lilacs	(sorafenib) or "SORAFENIBE" [Palavras] and Liver neoplasms [Palavras] or carcinoma, Hepatocellular [Palavras] and meta-analysis [Palavras]
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	((Carcinoma, Hepatocellular) OR (Liver Neoplasms):TI)AND (Sorafenib)
Tripdatabase	((Carcinoma, Hepatocellular) OR (Liver Neoplasms)) AND (Sorafenib)

Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram buscadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais como Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido), Health Technology Assessment Programme (NIHR/ Reino Unido) e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/Austrália).

A Figura 1 apresenta o diagrama com as revisões encontradas e selecionadas para esse PTC.



**Figura 1** - Diagrama das revisões selecionadas para o PTC

## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS) com ou sem metanálises que avaliassem o tratamento de indivíduos com neoplasia maligna do fígado com o sorafenibe comparado ao placebo ou a terapias alternativas. Não houve restrição de ano de publicação e de idade dos pacientes e foram considerados estudos nos idiomas inglês, espanhol e português.

Devido ao número restrito de RS que incluíram apenas ensaios clínicos controlados, foram consideradas RS de ensaios clínicos controlados e RS de ensaios clínicos controlados e sem grupo comparador. Na apresentação dos resultados, o delineamento dos estudos foi ressaltado a fim de diferenciar os dados provenientes de ensaios controlados e de outros sem grupo comparador. Os estudos incluídos deveriam apresentar desfechos de eficácia, como sobrevida e taxa de resposta, e/ou de segurança, como fadiga, diarreia, síndrome da mão-pé.

Além disso, foram incluídas avaliações de tecnologias de saúde sobre o sorafenibe para o tratamento da neoplasia maligna do fígado.

Foram excluídos ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos econômicos, relatos de caso e revisões não sistemáticas, além de revisões sistemáticas consideradas de baixa qualidade.

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (GUYATT et al., 2008). Uma sistematização da avaliação da qualidade dos estudos selecionados pode ser visualizada no Quadro 4.

Todas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados e busca de estudos não publicados, metodologia reprodutível, análise de evidência direta, consistência dos resultados dentre os estudos, precisão dos resultados e descrição de desfechos relevantes, como sobrevida e eventos adversos.

A revisão de Zhang et al. (2010) incluiu apenas ensaios controlados e randomizados, enquanto que as outras incluíram também estudos sem grupo comparador. Com exceção da revisão de Je et al. (2009), foi possível desagregar os resultados apresentados pelos ensaios controlados e randomizados. Dessa forma, apenas a revisão de Je et al. (2009) apresentou uma limitação importante, pois estudos sem grupo comparador mostram dados de baixa evidência uma vez que quando não há grupo controle não se pode dizer que o efeito observado foi devido apenas à intervenção.

Apenas as revisões de Zhang et al. (2010), Choueiri et al. (2010) e Je et al. (2009) descreveram que o viés de publicação não estava presente.

Os autores das revisões Xie et al. (2012) declararam não haver conflito de interesses. Alguns autores da revisão de Choueiri et al. (2010), Wu et al. (2008) e Je et al. (2009) são consultores de laboratórios farmacêuticos.

As revisões de Zhang et al. (2010) e Choueiri et al. (2010) apresentaram alta qualidade de evidência, enquanto que o restante, qualidade moderada. Todas as revisões tiveram força de recomendação fraca a favor do sorafenibe.

**Quadro 4** - Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas selecionadas.

Parâmetros	Xie et al. (2012)	Zhang et al. (2010)	Choueiri et al. (2010)	Chu et al. (2008)	Wu et al. (2008)	Zhang et al. (2011)	Je et al. (2009)
Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Busca detalhada e completa?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Parcialmente. Alguns estudos não possuíam grupo comparador.	Sim	Parcialmente. Alguns estudos não possuíam grupo comparador.	Parcialmente. Alguns estudos não possuíam grupo comparador.	Parcialmente. A maioria dos estudos não possuía grupo comparador.	Parcialmente. A maioria dos estudos não possuía grupo comparador.	Parcialmente. A maioria dos estudos não possuía grupo comparador.
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os estudos incluídos estão isentos de limitações importantes?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Evidência direta?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?*	Sobrevida: Sim RAM: Sim	Sobrevida: Sim RAM: Sim	Eventos tromboembólicos arteriais: Sim	Reações da pele nas mãos e nos pés: Sim	Hipertensão arterial: Sim	Toxicidade dermatológica: Sim	Eventos Hemorrágicos: Sim
Precisão dos resultados adequada?*	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?*	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim

Parâmetros	Xie et al. (2012)	Zhang et al. (2010)	Choueiri et al. (2010)	Chu et al. (2008)	Wu et al. (2008)	Zhang et al. (2011)	Je et al. (2009)
Desfecho clinicamente relevante?	Sim						
Conflitos de interesse declarados nos estudos primários?	NR						
Conflitos de interesse declarados na revisão?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Qualidade de evidência	B Qualidade moderada	A Alta qualidade	A Alta qualidade	B Qualidade moderada	B Qualidade moderada	B Qualidade moderada	B Qualidade moderada
Força de recomendação	2 Fraca a favor da intervenção						

RAM: reação adversa a medicamento

NR: não relatado

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os resultados das revisões sistemáticas estão sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1** - Apresentação dos resultados das revisões sistemáticas incluídas no PTC.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
			Sorafenibe versus placebo (2 ECR)
	Revisão sistemática 21 ensaios clínicos		Sobrevida HR: 0,69 (IC95% 0,55; 0,87; p<0,001) HR: 0,68 (IC95% 0,50; 0,93; p=0,014)
	1542 pacientes adultos com carcinoma hepatocelular avançado 66 a 100% homens Idade mediana de 51 a 72 anos		Tempo para progressão do tumor HR: 0,58 (IC95% 0,45; 0,74; p<0,001) HR: 0,57 (IC95% 0,42; 0,79; p=0,0005)
<b>Xie et al., 2012</b>	Sorafenibe isolado 5 ensaios clínicos (sem comparador) 2 ECR	Sobrevida	
	Sorafenibe 400 mg 2x dia versus placebo	Tempo para progressão do tumor	
	Sorafenibe combinado com outras terapias 13 ensaios clínicos (sem comparador) 1 ECR		Sorafenibe + doxorubicina versus doxorubicina + placebo (1 ECR)
	Sorafenibe 400 mg 2x dia + doxorubicina versus doxorubicina + placebo		Sobrevida HR: 0,49 (IC95% 0,3; 0,8, p=0,006)
			Tempo para progressão do tumor HR: 0,50 (IC95% 0,3; 0,9, p=0,020)
Limitações: a maioria dos estudos não possui grupo comparador e possui pequeno número de pacientes, porém foi possível desagregar os resultados relatados pelos ECR.			
	Revisão sistemática com metanálise 3 ECR		Sobrevida HR: 0,66 (IC 95% 0,55; 0,78, p<0,001)
	924 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado 66 a 87% homens nos estudos Idade de 51 a 66 anos		Tempo para progressão do tumor HR: 0,58 (IC95% 0,49; 0,69, p<0,001)
<b>Zhang et al., 2010</b>	Sorafenibe 400 mg 2x dia versus placebo	Taxa de resposta	
	Sorafenibe 400 mg 2x dia + doxorubicina versus doxorubicina + placebo	Efeitos tóxicos	Síndrome mão-pé OR: 13,43 (IC 95% 3,53; 71,47, p=0,002)
<b>Choueiri et al., 2010</b>	Revisão sistemática com metanálise 2 ECR		Sorafenibe versus placebo (2 ECR)
	3 ensaios clínicos sem grupo comparador		

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
	5539 pacientes com carcinoma hepatocelular, câncer renal e carcinoma pulmonar Idade mediana de 56 a 67 anos  Tempo de duração dos estudos: 3 a 6 meses  Sorafenibe 400 mg 2x dia	Eventos tromboembólicos arteriais (eventos adversos)	Eventos tromboembólicos arteriais RR: 3,10 (IC 95% 1,22; 7,85, p<0,05)
Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém, foi possível desagregar os resultados relatados. População do estudo não se restringe a pacientes com tumor hepático.			
<b>Chu et al., 2008</b>	Revisão sistemática com metanálise 5 ECR 6 ensaios clínicos sem grupo comparador  4883 pacientes com carcinoma hepatocelular, câncer renal, carcinoma pulmonar, melanoma, câncer de próstata, sarcoma e tumor neuroendócrino Idade mediana de 53 a 69 anos  Sorafenibe 400 mg 2x dia versus placebo  Sorafenibe 400 mg 2x dia versus interferon	Reações da pele nas mãos e nos pés	Sorafenibe versus controle (3 ECR)  Reações da pele nas mãos e nos pés RR: 6,6 (IC 95% 3,7; 11,7, p<0,001)
Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém, foi possível desagregar os resultados relatados. População do estudo não se restringe a pacientes com tumor hepático. Conflito de interesses: autores são consultores de laboratórios farmacêuticos. Os autores citam que há heterogeneidade entre os ECR incluídos na metanálise, mas não descreve sua magnitude.			
<b>Wu et al., 2008</b>	Revisão sistemática com metanálise 9 ensaios clínicos.  4599 pacientes com carcinoma renal, melanoma, câncer de próstata, sarcoma não gastro-intestinal, tumores neuroendócrinos e câncer pulmonar Idade média de 59,3 anos  Sorafenibe 400 mg 2 vezes ao dia	Hipertensão arterial	Sorafenibe versus controle  Hipertensão todos os graus (2 ECR)  RR =6,11 (95% IC 2,44-15,32; p<0,0001)
	5 ensaios clínicos (sem comparador) 2 ensaios clínicos (fase II) sorafenibe versus placebo 1 ECR (fase III) sorafenibe versus placebo 1 ECR (fase II) sorafenibe versus interferon		

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém, foi possível desagregar os resultados relatados. População do estudo não contempla pacientes com tumor hepático.			
Zhang et al., 2011	Revisão sistemática com metanálise 24 ensaios clínicos		Sorafenibe versus controle (4 ECR)  Erupção/escamação: Todos os graus: RR=2,73 (IC 95% 1,66-4,49)
	6011 pacientes com tumores estromais gastrointestinais, carcinoma hepatocelular, carcinoma da nasofaringe; câncer de pulmão; câncer renal e carcinoma da cabeça e pescoço Idade média 55,9 anos	Toxicidade dermatológica	Alto grau: RR=5,68 (IC 95% 1,49-21,65)  Reações da pele nas mãos e nos pés em todos os graus: RR=7,50 (IC 95% 3,90-14,40)
	Sorafenibe 400 mg 2 vezes ao dia		Sorafenibe versus placebo (3 ECR)  Alopecia de todos os graus: RR=7,55 (IC95% 5,26-10,84)  Prurido de todos os graus: RR=1.80 (IC95% 0,77-4,22) NS  Xeroses de todos os graus: RR=2.18 (IC95% 0,88-5,40) NS
Limitações: alguns estudos não possuem grupo comparador, porém, foi possível desagregar os resultados relatados. População do estudo não se restringe a pacientes com tumor hepático.			
Je et al., 2009	Revisão sistemática com metanálise 12 ensaios clínicos		
	2.862 pacientes com tumores estromais gastrointestinais, carcinoma hepatocelular, câncer de pulmão, câncer renal, câncer de tireoide, câncer de mama, câncer urotelial, câncer de pâncreas, tumor neuroendócrino e carcinoma da cabeça e pescoço Idade média 60,6 anos	Eventos hemorrágicos	Hemorragias de todos os graus: I= 13,5% (IC95% 8,8-20,3)  Hemorragias de alto grau: I= 2,2% (IC95% 1,3-3,6)
	Sorafenibe 400 mg 2 vezes por dia		

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
	9 ensaios clínicos (sem comparador)		
	2 ECR		
	sorafenibe versus placebo		
	1 ECR		
	sorafenibe versus interferon		

Limitações: a maioria dos estudos não possui grupo comparador, porém, foi possível desagregar os resultados relatados. População do estudo não se restringe a pacientes com tumor hepático.

ECR: ensaio controlado e randomizado

OR: *odds ratio*

HR: *hazard ratio*

RR: risco relativo

CR: câncer renal

I: incidência

NS: não significante

Xie et al. (2012) realizaram uma revisão sistemática de 21 ensaios clínicos. Sete estudos consideraram o sorafenibe isolado, porém apenas dois são ensaios controlados que comparam o sorafenibe 400 mg duas vezes por dia com placebo. São eles o estudo SHARP e o Asian-Pacific.

O estudo SHARP, realizado na Europa, América do Norte, América do Sul, Austrália e Nova Zelândia, mostrou que a sobrevida dos pacientes que usaram sorafenibe foi maior que no grupo placebo (10,7 e 7,9 meses, respectivamente,  $p < 0,05$ ), assim como o tempo para progressão do tumor (5,5 e 2,8 meses, respectivamente,  $p < 0,05$ ). O risco de morrer em pacientes que usaram placebo foi 1,45 vezes maior em relação àqueles que receberam sorafenibe e o risco do tumor progredir foi 1,72 vezes maior no grupo placebo ( $p < 0,05$ ), indicando maior benefício com o uso do sorafenibe (LLOVET et al., 2008).

No estudo Asian-Pacific, os pacientes dos grupos sorafenibe e placebo apresentaram sobrevida de 6,5 e 4,2 meses, respectivamente, e tempo para progressão do tumor de 2,8 e 1,4 meses, respectivamente. O risco de morrer em pacientes que usaram placebo foi 1,47 vezes maior em relação àqueles que receberam sorafenibe e o risco do tumor progredir foi 1,75 vezes maior no grupo placebo ( $p < 0,05$ ), indicando maior benefício com o uso do sorafenibe (CHENG et al., 2009).

Xie et al. (2012) relataram que, considerando os sete estudos que avaliaram o sorafenibe não associado, a sobrevida variou de 5 a 15,6 meses, o tempo de progressão do tumor de 3 a 5,5 meses, a taxa de controle da doença de 26 a 82%, síndrome pé-mão de 3 a 27%, diarréia de 0 a 82% e fadiga de 0 a 91% para os pacientes que usaram o sorafenibe.

Xie et al. (2012) incluíram na revisão sistemática 14 estudos que avaliaram o uso combinado do sorafenibe com outras terapias e apenas um estudo é controlado, comparando sorafenibe + doxorubicina versus doxorubicina + placebo. O primeiro grupo apresentou melhor sobrevida (13,7 vs 6,5 meses), maior tempo para progressão do tumor (6,4 vs 2,8 meses) e maior taxa de controle da doença (62 vs 29%). O risco de morrer e o risco do tumor progredir em pacientes que usaram doxorubicina + placebo foi, respectivamente, 2,04 e 2,00 vezes maior em relação àqueles que receberam sorafenibe + doxorubicina ( $p < 0,05$ ), indicando maior benefício da adição do sorafenibe na terapia com doxorubicina (ABOU-ALFA et al., 2010).

Xie et al. (2012) descreveram que, nos 14 estudos que avaliam o sorafenibe associado, a sobrevida variou de 7,4 a 13,7 meses, o tempo de progressão do tumor de 3,7 a 7,6 meses, a taxa de controle da doença de 48 a 100%, síndrome pé-mão de 0 a 73%, diarreia de 0 a 69% e fadiga de 2 a 36% para os pacientes que receberam o sorafenibe.

Xie et al. (2012) concluem que o tratamento com sorafenibe resulta em significativa, mas clinicamente moderada, melhoria na sobrevida, tempo para progressão do tumor e taxa de controle da doença para pacientes do sexo masculino, idade inferior a 70 anos, com carcinoma hepatocelular avançado e índice de Child-Pugh A com cirrose. Os autores ressaltam que há poucos dados de eficácia e segurança em pacientes do sexo feminino, com mais de 70 anos e com cirrose avançada.

Zhang et al. (2010) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de três ensaios clínicos controlados e randomizados, os mesmos estudos incluídos na revisão de Xie et al. (2012). Quando os dados dos três estudos foram combinados, observaram-se que os grupos que usaram sorafenibe isolado ou sorafenibe em combinação com doxorubicina apresentaram maior sobrevida (37,3% de melhora) e maior tempo para progressão do tumor (79,0% de melhora). Entretanto, a diferença da taxa de resposta entre os grupos não foi estatisticamente significativa. O risco de morrer e do tumor progredir foi, respectivamente, 1,28 e 1,72 vezes maior no grupo controle comparado com o grupo que usou sorafenibe ( $p < 0,05$ ). A chance de ocorrer síndrome mão-pé foi 13,43 vezes maior no grupo que recebeu sorafenibe comparado ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a outros eventos tóxicos como diarreia, fadiga e hipertensão. Não foi verificada heterogeneidade significativa entre os estudos na realização da metanálise, isso mostra que os resultados são consistentes.

Choueiri et al. (2010) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de cinco estudos para avaliar eventos tromboembólicos arteriais, incluindo trombose arterial, infarto cerebral, isquemia cerebral, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e isquemia miocárdica. A

seleção de estudos não se restringiu a pacientes com carcinoma hepatocelular e sim pelo uso de sorafenibe, dessa forma apenas um estudo é com pacientes com câncer de fígado, o estudo SHARP (LLOVET et al., 2008). Apenas três ensaios eram controlados e randomizados e os resultados desses estudos combinados na metanálise indicam que os pacientes que receberam sorafenibe apresentam risco aumentado de 3,10 para a ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais comparados aos pacientes que usaram placebo ( $p < 0,05$ ). Os autores descreveram que a incidência de eventos tromboembólicos arteriais nos cinco estudos incluídos foi de 1,7% (IC 95% 1,1 a 2,4%). Não foi verificada diferença estatisticamente significativa na incidência quando se considera o tipo de estudo (ECR ou estudo sem grupo comparador,  $p = 0,23$ ) ou tipo de câncer (câncer renal e outros tipos,  $p = 0,35$ ). Importante ressaltar que os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com alto risco para eventos tromboembólicos e que, portanto, a incidência dessas reações adversas pode ser maior em população idosa e com comorbidades vasculares.

Chu et al. (2008) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de 11 ensaios clínicos para avaliar reações da pele nas mãos e nos pés. A seleção de estudos não se restringiu a pacientes com carcinoma hepatocelular e sim pelo uso de sorafenibe e dois estudos com pacientes com câncer de fígado foram incluídos: estudo SHARP (LLOVET et al., 2008) e Ghassan et al. (2006). Esse último é um estudo clínico sem grupo comparador. Apenas três ensaios eram controlados e randomizados e os resultados desses estudos combinados na metanálise mostram que o risco de pacientes que usaram sorafenibe apresentar esse evento adverso foi 6,6 vezes maior em relação àqueles que receberam placebo ou interferon ( $p < 0,05$ ). Esse valor é menor do que o encontrado na revisão de Zhang et al. (2010), possivelmente por a medida de risco relativo (RR) ser mais robusta que a de *odds ratio* (OR). Os autores citam que há heterogeneidade entre os ECR incluídos na metanálise, mas não descreve sua magnitude. Considerando todos os estudos, os autores relataram que a incidência de reações da pele nas mãos e nos pés foi de 33,8% (IC 95% 24,5; 44,7%) e de nível III (mais grave e geralmente necessita de redução de dose o que leva a diminuição da eficácia) foi de 8,9% (IC 95% 7,3; 10,7%) em pacientes que receberam sorafenibe. A incidência de reações da pele nas mãos e nos pés foi maior nos pacientes com câncer renal quando comparado aos outros tipos de câncer (42,0% versus 27,6%,  $p < 0,05$ ). Devido à alta incidência desse efeito adverso, é importante a detecção precoce e o tratamento, para que os pacientes possam continuar a terapia antineoplásica.

Wu et al. (2008) conduziram uma revisão sistemática com metanálise de nove estudos que avaliaram o sorafenibe, sendo apenas quatro com grupo comparador. A seleção de estudos foi direcionada pelo uso de sorafenibe em pacientes com câncer e nenhum estudo avalia pacientes

com tumor hepático. Na análise dos dois ECR verificou-se que a hipertensão em todos os graus teve uma incidência de 23,4% (95% IC 16,0-32,9) para os pacientes que receberam sorafenibe, de 1,8% para os que receberam placebo e de 6,7% para os que receberam interferon. O risco de hipertensão mostrou-se mais de seis vezes maior nos pacientes que receberam sorafenibe do que nos pacientes do grupo controle ( $p < 0,0001$ ). Na análise dos nove ensaios, verificou-se que a incidência da hipertensão de grau 3 e 4 variou de 2,1% a 30,7% para os pacientes que receberam sorafenibe.

Zhang et al. (2011) analisaram em sua revisão sistemática com metanálise 24 estudos, sendo sete com grupo comparador. Na análise dos quatro ECR notou-se que o risco de erupção/descamação de todos os graus e de alto grau foi mais de duas vezes e mais de cinco vezes, respectivamente, maior no grupo que recebeu sorafenibe do que no grupo que recebeu controle ( $p < 0,05$ ). Reações da pele nas mãos e nos pés em todos os graus teve um risco de mais de sete vezes maior de ocorrer nos pacientes que receberam sorafenibe do que nos pacientes que receberam controle ( $p < 0,05$ ). O risco de alopecia foi mais de sete vezes maior no grupo sorafenibe comparado ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). O risco de sofrer de prurido e xerose não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos sorafenibe e placebo ( $p > 0,05$ ).

Na análise dos vinte e quatro ensaios clínicos verificaram-se as seguintes incidências para todos os pacientes que receberam sorafenibe: erupção/descamação de todos os graus de 35,4% (95% IC 0,29-0,43), erupção/descamação de alto grau de 5,0% (95% IC 0,04-0,07), reações da pele nas mãos e nos pés em todos os graus de 39,0% (95% IC 0,32-0,47), reações da pele nas mãos e nos pés de alto grau de 9,0% (95% IC 0,08-0,10), alopecia de todos os graus de 25,5% (95% IC 0,18-0,35), prurido de todos os graus de 14,0% (95% CI 0,10–0,20), xeroses de todos os graus de 14,1% (95% CI 0,10–0,20) (ZHANG et al., 2011).

Je et al. (2009) realizaram uma revisão sistemática com metanálise de 23 estudos, sendo apenas 12 sobre o sorafenibe e apenas três com grupo comparador. Nessa revisão os autores compararam inibidores de tirosina quinase (sorafenibe e sunitinibe) com placebo e os dados apenas sobre o sorafenibe podem ser desagregados apenas os desfechos de incidência, que incluem dados de ensaios controlados e sem grupo comparador. A incidência de eventos hemorrágicos de qualquer grau e de alto grau foram, respectivamente, 13,5% (95% CI 8,8–20,3) e 2,2% (95% CI 1,3–3,6) para os pacientes que receberam sorafenibe.

## 7.1 Recomendações de agências internacionais de ATS

Foram encontradas quatro avaliações de tecnologias de saúde, sendo três do National Horizon Scanning Centre (NHSC, 2006; NHSC, 2007; NHSC, 2011) e uma do National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010). A mais recente é a mais abrangente e contempla as informações descritas nas versões anteriores. As orientações do NHSC sobre o sorafenibe no tratamento do CHC estão descritas a seguir (NHSC, 2011).

Sorafenibe como adjuvante destina-se a pacientes que foram submetidos a ressecção cirúrgica ou ablação local, e deve ser administrado oralmente na dose de 400 mg, duas vezes por dia. Esse medicamento é licenciado e recebeu designação de medicamento órfão na União Europeia para o tratamento de pacientes com CHC e carcinoma de células renais, em estágios avançados e que tiveram falhas terapêuticas com interferon-alfa ou interleucina-2. Os efeitos adversos mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) do sorafenibe são alterações de exames laboratoriais, reações do trato gastrointestinal e respiratório, hemorragia cerebral, linfopenia, diarreia, perda de cabelo, síndrome de reações na pele das mãos e dos pés, prurido, hipofosfatemia, náuseas, dor, hipertensão, erupções cutâneas, cansaço e vômito. Se o sorafenibe for licenciado a todos os pacientes com CHC, e não apenas aos pacientes com CHC avançado, irá apresentar uma nova opção de tratamento para um grupo de pacientes que, após a cirurgia, atualmente não recebem tratamento para evitar ou retardar a recorrência da doença. Os estudos desse medicamento para o tratamento de outros cânceres estão em fase II e III.

A opção de cura para CHC é a cirurgia, por ressecção hepática (tratamento de escolha em pacientes não-cirróticos, aplicável em  $<18\%$  de casos) ou por transplante de fígado (muitas vezes limitado pela escassez de doadores cadavéricos, aplicáveis em cerca dos 5% de pacientes). Já para a maioria dos pacientes, a intenção é o tratamento paliativo e não curativo. No entanto, existem tratamentos adjuvantes ou paliativos que demonstraram conclusivamente prolongar a sobrevida. Estas modalidades de tratamento incluem a ablação percutânea, quimioembolização, ablação por radiofrequência e quimioterapia sistêmica com medicamentos como cisplatina, doxorubicina e fluorouracil. A quimioterapia sistêmica tem atualmente um papel pequeno no manejo do CHC; interferon e outros agentes biológicos, até o momento mostraram-se ineficazes.

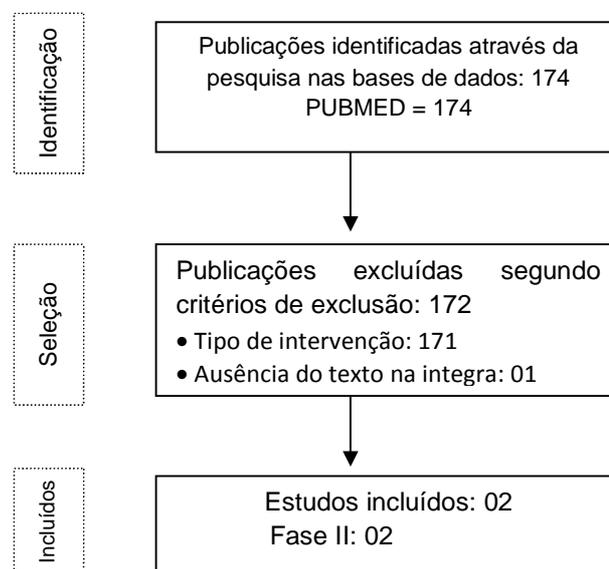
O custo-efetividade do sorafenibe para esta indicação não foi avaliado.

## 8. BUSCA COMPLEMENTAR DE ESTUDOS

A busca anterior direcionada para revisões sistemáticas e ATS encontrou apenas estudos relacionados à CHC. Na tentativa de encontrar mais evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do sorafenibe para o tratamento de outras neoplasias maligna do fígado, foi realizada uma busca de ensaios clínicos em 13/07/2012 nas bases de dados Medline (via Pubmed). A estratégia de busca está descrita no Quadro 5. Foi realizada também busca manual nas referências dos estudos encontrados. A Figura 2 apresenta o diagrama com os ensaios encontrados e selecionados para esse PTC.

**Quadro 5** - Pesquisa em bases de dados eletrônicas realizada em 13/07/12.

Bases	Estratégia de Busca
Medline (via Pubmed)	((((((hepatoblastoma) AND ("Hepatoblastoma"[Mesh] OR "Hep G2 Cells"[Mesh]))) OR ((angiosarcoma) OR ("Hemangiosarcoma"[Mesh] OR "Stewart Treves syndrome"[Supplementary Concept]))) OR (((("Cholangiocarcinoma"[Mesh] OR "Intrahepatic cholangiocarcinoma"[Supplementary Concept])) OR Cholangiocarcinoma))) AND ((((((sorafenib"[Supplementary Concept])) OR "Antineoplastic Agents"[Pharmacological Action]) OR "Protein Kinase Inhibitors"[Pharmacological Action])) OR (sorafenib))



**Figura 2** - Diagrama dos ensaios selecionados para o PTC.

Busca realizada no registro de ensaios clínicos no The Cochrane Library não identificou nenhum estudo sobre o sorafenibe para os três tipos de câncer: colangiocarcinoma, angiossarcoma e hepatoblastoma. No site ClinicalTrials.gov do Sistema Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América foram encontrados cinco estudos registrados em Fase II conforme Quadro 6.

**Quadro 6** - Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov por tipo de neoplasia maligna do fígado.

Neoplasia maligna do fígado	Estudos clínicos
Colangiocarcinoma	<b>3 estudos</b> 1 em fase de recrutamento de – fase I/II sem grupo comparador 1 completo – fase II sem grupo comparador 1 em andamento – fase II
Angiossarcoma	<b>2 estudos</b> 1 em andamento – fase II sem grupo comparador 1 – status desconhecido (o site indica que o status não foi verificado há mais de 2 anos) – fase II
Hepatoblastoma	Nenhum estudo encontrado

## Resultados

A Tabela 2 sumariza os resultados dos dois ensaios clínicos encontrados.

**Tabela 2** - Resultados dos ensaios clínicos selecionados.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Bengala et al., 2010</b>	Estudo de Fase II open label de braço único		Erupção cutânea: 35%
	12 semanas de duração		Síndrome mão e pé: 17%
	46 pacientes adultos com colangiocarcinoma avançado e irresssecável, carcinoma do ducto biliar extra-hepática ou carcinoma da vesícula biliar.	Toxicidade	Eventos Gastrointestinais: 54%
	56% sexo feminino	Sobrevida sem progressão do tumor	Eventos hematológicos: 30%
	Idade mediana de 66 anos	Taxa de controle da doença	Sintomas sistêmicos: 33%
	Sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia	Sobrevida global	Eventos cardiovasculares: 8%
			Coagulação intravascular: 2%
			Hemorragias: 2%
			Eventos metabólicos/laboratoriais: 13%
			Taxa de controle da doença: 32,6%
			Sobrevida sem progressão do tumor: mediana de 2,3 meses (amplitude: 0-12 meses)
			Sobrevida global: mediana de 4,4 meses (amplitude: 0-22 meses)

Conflito de interesse: o estudo foi patrocinado pelo laboratório fabricante do sorafenibe.

Estudos	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados
<b>Maki et al., 2009</b>	Estudo de Fase II de braço único 24 meses Estados Unidos		<b>Resultados apenas para pacientes com angiossarcoma (n=37)</b>  Sobrevida sem progressão do tumor 3,8 meses (IC 95% 2,8 a 5,5)  Sobrevida global 14,9 meses (IC 95% 9,4 a ∞)
	144 pacientes com leiomiossarcoma, angiossarcoma, sarcoma sinovial, tumor maligno de bainha de nervos periféricos, sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau e outros tipos de sarcomas	Sobrevida sem progressão do tumor  Sobrevida	29,7% apresentaram progressão do tumor  56,7% ficaram estáveis
	64% sexo feminino Idade mediana 55 anos	Toxicidade	13,6% mostraram resposta completa ou parcial ao tratamento
	400 mg 2x dia – ciclos de 28 dias de terapia		<b>Resultados apenas para todos pacientes</b>  Reação de pele nas mãos e nos pés: 33%  Hipofosfatemia: 22%  Erupção cutânea: 19%

Limitações: pacientes com vários tipos de sarcoma, porém alguns dados foram obtidos especificamente para angiossarcoma.

Conflitos de interesse: alguns autores possuem vínculo com laboratório fabricante do sorafenibe.

n: número de pacientes

Bengala et al. (2010) conduziram um estudo clínico em Fase II em 46 pacientes com neoplasias hepáticas em estágios avançados em tratamento com sorafenibe. As toxicidades mais comuns foram erupções cutâneas (35%) e fadiga (33%), que ocasionou redução da dose em 22% dos pacientes. Os eventos gastrointestinais ocorreram em 54% dos pacientes, sendo relatados diarreias (8%), estomatites (8%), náuseas / vômitos (8%), e problemas enzimáticos (6%). Os eventos hematológicos relatados foram a trombocitopenia (24%) e a anemia (6%). Dos eventos cardiovasculares, o mais frequente foi o embolismo pulmonar (4%), seguido da trombose de venosa profunda (2%) e isquemia cardíaca (2%). Nenhum paciente foi à óbito durante o estudo.

Em Bengala et al. (2010), dos 46 pacientes tratados, 26 (56%) tinham recebido quimioterapia anterior, e 36 pacientes completaram pelo menos 45 dias de tratamento (mediana: 22 dias; amplitude: 5-37) com sorafenibe. A taxa de controle da doença foi alcançada por 32,6% após 12 semanas de tratamento. Sendo que quatorze pacientes (30,4%) alcançaram uma doença estável e um alcançou resposta parcial (2,2%). A duração média do controle da doença no grupo de pacientes que completaram o estudo foi de 6 meses (amplitude: 3,5-11,9). A progressão livre de progressão do tumor teve uma mediana de 2,3 meses (amplitude: 0-12 meses) e a mediana da sobrevida global foi de 4,4 meses (amplitude: 0-22 meses). Nem local da doença (extra-hepática versus intra-hepática) nem tratamentos anteriores foram significativamente relacionados com o desfecho sobrevida livre de progressão do tumor.

Maki et al. (2009) conduziram um estudo clínico em Fase II para avaliar o sorafenibe do tratamento de diversos tipos de sarcoma, inclusive o angiossarcoma. Os autores observaram que em três meses, 64% dos pacientes com angiossarcoma apresentaram sobrevida sem progressão do tumor e em seis meses, 31%. Dados de 24 meses são apresentados em gráficos e não foi possível extrair valores exatos. A maioria dos pacientes com angiossarcoma apresentaram progressão do tumor ou doença estável e 13,6% mostraram resposta completa ou parcial ao tratamento. A maioria dos pacientes (61%) reduziu a dose do medicamento devido à toxicidade, principalmente dermatológica (reação de pele nas mãos e nos pés e erupção cutânea). Hemorragia gastro-intestinal fatal foi observada em um paciente e outro apresentou pneumotórax de tensão e foi a óbito.

Os estudos mostraram benefícios em relação à sobrevida e taxa de resposta da doença, porém como não há grupo comparador, os efeitos observados podem ser devido ao acaso e, assim, não se pode concluir que o sorafenibe foi eficaz. A interpretação dos efeitos adversos segue a mesma lógica, pois sem grupo controle há influência do acaso ou das características individuais do paciente. As incidências dos eventos adversos foram semelhantes às incidências relatadas nos estudos incluídos nas revisões sistemáticas avaliadas anteriormente. Portanto, a evidência desses dois estudos é limitada. Esses são estudos preliminares Fase II em pequeno número de pacientes e sem grupo comparador. Depois dessa etapa, são realizados os estudos de Fase III em que mais pacientes são estudados e há um grupo controle, usando placebo ou terapia convencional. De acordo com a busca em sites de registro de estudos, ainda não há estudos Fase III em andamento para avaliar o sorafenibe no tratamento de colangiocarcinoma, angiossarcoma e hepatoblastoma. Para o hepatoblastoma também não há estudos Fase II em andamento, possivelmente por esse câncer ocorrer em crianças a realização de estudos clínicos com essa população encontram empecilhos éticos.

## 9. RECOMENDAÇÕES

Pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) sem indicação de cirurgia, ressecção ou transplante, possuem alternativas terapêuticas apenas paliativas, como o sorafenibe, de acordo com indicação do fabricante. Os estudos incluídos avaliaram o sorafenibe na dose de 400 mg duas vezes ao dia no tratamento de carcinoma hepatocelular avançado e não descreveram se os pacientes possuíam ou não indicação de cirurgia. Os dados de eficácia são majoritariamente para pacientes do sexo masculino e idade inferior a 70 anos.

Os estudos demonstram que o sorafenibe é eficaz em comparação com o grupo controle para os desfechos de sobrevida e tempo de progressão da doença. A sobrevida média do CHC no estágio mais avançado no grupo que usou placebo foi de 4,2 a 7,9 meses e no grupo doxorubicina foi de 6,5 meses. Em contrapartida, a sobrevida média dos pacientes que receberam sorafenibe foi de 6,5 a 10,7 meses e com o uso associado com a doxorubicina, de 13,8 meses. A diferença da taxa de resposta (progressão do tumor por imagem radiológica) entre os grupos que receberam sorafenibe e controle não foi estatisticamente significativa.

O aumento de sobrevida ocasionado pelo uso do sorafenibe é estatisticamente significativo, porém a diferença frente ao grupo controle é modesta e baseada em evidências insuficientes, por conseguinte com pequeno valor clínico. Além disso, o tratamento com sorafenibe apresenta alto custo e, portanto a utilização desse medicamento para garantir ao paciente um aumento de poucos meses na sobrevida pode ser cotejada frente a demandas e prioridades em saúde existentes, num contexto de recursos limitados.

Foram observados reações adversas importantes, como eventos tromboembólicos, hipertensão arterial, toxicidade dermatológica e eventos hemorrágicos, que em casos graves, podem levar a diminuição de dose e consequente diminuição de eficácia, podendo ser um impeditivo ao tratamento. Importante ressaltar que os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes com alto risco para eventos tromboembólicos e que, portanto, a incidência dessas reações pode ser maior em população idosa e com comorbidades vasculares.

Não foram encontradas revisões que comparem outros tratamentos paliativos com o sorafenibe, portanto, não se pode concluir sobre a superioridade do sorafenibe, pode-se dizer apenas que em relação ao placebo ele apresenta eficácia moderada para o tratamento do CHC avançado. Ressalta-se que as revisões de eficácia contemplam apenas três estudos.

O sorafenibe no tratamento de outros tipos de neoplasia maligna do fígado (colangiocarcinoma, angiossarcoma e hepatoblastoma) é um uso *off label* (sem indicação do

fabricante) e os estudos encontrados para colangiocarcinoma e angiossarcoma ainda são preliminares e, portanto, a evidência disponível é insuficiente. O perfil de segurança parece ser semelhante ao encontrado no tratamento do CHC, mas não há conclusão sobre a eficácia. Nenhum estudo para hepatoblastoma foi encontrado. Portanto, nesses tipos de câncer, o sorafenibe pode ser considerado apenas nos casos em que esse medicamento for a única opção terapêutica disponível.

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde contemplam o sorafenibe como uma alternativa terapêutica dentre outros agentes antineoplásicos, mas sem recomendações específicas quanto a sua indicação. Além disso, não é abordada a viabilidade econômica (BRASIL, 2012).

Baseando-se nas evidências de eficácia disponíveis, a intensidade de recomendação desse PTC é fraca a favor do sorafenibe no tratamento do CHC avançado. Ademais, em relação à segurança, o uso desse medicamento está associado a eventos adversos graves e isso deve ser cuidadosamente considerado na decisão de iniciar a terapia, avaliando o quadro clínico do paciente, além de haver acompanhamento do indivíduo para detecção precoce desses eventos. Dessa forma, o sorafenibe deveria se restringir exclusivamente aos casos de CHC avançado em que inexistam alternativas terapêuticas.

## REFERÊNCIAS

- ABOU-ALFA, GK. et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. **JAMA**. V. 304(19), p: 2154-2160, 2010.
- BARBARA, L. et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. **Hepatology**. V. 16, p: 132- 137, 1996.
- BENGALA, C. et al. Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. **Br J Cancer**. V 102(1), p. 68-72, 2010.
- BIALECKI, ES; BISCEGLIE, DAM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. **HPB (Oxford)**. V. 7, p: 26-34, 2005.
- BRANCO, F. et al. Occult hepatitis B vírus infection in patient with chronic liver disease to hepatitis C vírus and hepatocellular carcinoma in Brazil. **Arq Gastroenterol**. V. 44, p: 58-63, 2007.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta de registro de produtos e medicamentos registrados**. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br>. Acesso em 18 de junho 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de preço em saúde**, disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.cfm>. Acesso em 30 de junho de 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde – BPS**. Disponível em <http://www.saude.gov.br/banco>. Acesso em 12 de junho 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer (INCA)**. Disponível em [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=330](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=330). Acesso em 13 de junho 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Portaria N<sup>o</sup>- 602 de 26 de junho de 2012. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto**. Disponível em: [http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/assist\\_farmaceutica/consensos/pcdt\\_cancer\\_figado\\_adulto\\_06\\_2012.pdf](http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/assist_farmaceutica/consensos/pcdt_cancer_figado_adulto_06_2012.pdf). Acesso em 13 de julho de 2012.
- BRUIX, J.; SALA, M.; LLOVET, JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**. V. 127, Suppl 1, p: S179–S188, 2004.
- CHÁVEZ-TAPIA, NC.; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N.; URIBE, M. Role of nonalcoholic fatty liver disease in hepatocellular carcinoma. **Ann Hepatol**. V. 8, Suppl 1, p: S34-S39, 2009.
- CHENG, AL. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia–Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebocontrolled trial. **Lancet Oncol**. V. 10, p: 25-34, 2009.
- CHOUERI, TK. et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **J Clin Oncol**. V. 28(13), p: 2280-2285, 2010.

CHU, D. et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. **Acta Oncol.** V. 47(2), p: 176-186, 2008.

COLOMBO, M. The natural history of hepatocellular carcinoma in Western countries. **Hepatogastroenterology.** V. 45, Suppl 3, p: 1221-1225, 1998.

CURADO, MP.; EDWARDS, B.; SHIN, HR. Cancer Incidence in Five Continents. **IARC Scientific Publications.** V. 9, n. 160, 2007.

EL-SERAG, HB. et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology.** V. 134, n. 6, p: 1752-63, 2008.

EL-SERAG, HB.; MASON, AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. **N Engl J Med.** V. 340, p: 745-750, 1999.

FDA. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em <http://www.fda.gov/>. Acesso em 18 de junho 2012.

GALLO C, et al. A New Prognostic System for Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 435 Patients. **Hepatology.** V. 28, p: 751-755, 1998.

GHASSAN, KLS. et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **J Clin Oncol.** V. 24, p: 4293-4300, 2006.

GOODMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de Medicina Interna.** 22ª Ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.

GUYATT, G. et al. Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. **BMJ,** Porto Alegre, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008a.

JASKIEWICZ, K.; BANACH, L.; LANCASTER, E. Hepatic siderosis, fibrosis and cirrhosis: The association with hepatocellular carcinoma in high-risk population. **Anticancer Res.** V. 17, p: 3897-3899, 1997.

JE, Y.; SCHUTZ, FAB.; CHOUEIRI, TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Lancet Oncol.** V. 10, p: 967-974, 2009.

KIM, WR. Epidemiology of hepatitis B in the United States. **Hepatology.** V. 49 p: S28-34, 2009.

KUMAR, V.; ABBAS, AK.; FAUSTO, N. O Fígado e as Vias Biliares, In: Robbins e Coltran. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças.** 7ª Ed, Rio de Janeiro, Elsevier, 2005; p: 968-972.

LLOVET, JM. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **N Engl J Med.** V. 359, p: 378-390, 2008.

LLOVET, JM.; BRUIX, J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. **Hepatology.** V. 37, p: 429-442, 2003.

MACHADO, MC. Hepatocarcinoma, In: Kowalski, LP. **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. 3ª Ed, São Paulo, Âmbito Editores, 2006, p: 336-348.

MAKI, RG. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. **J Clin Oncol**. V 27(19), p. 3133-40, 2009.

MARRERO, JA. et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. **Hepatology**. V. 36, p: 1349-1354, 2002.

MICROMRDEX® Health Series – (acesso restrito, via Portal CAPES) disponível em: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br) acessado em 03 de julho de 2012.

NATIONAL HORIZON SCANNING CENTRE (NHSC). **Sorafenib (Nexavar) for hepatocellular carcinoma**. 2007.

NATIONAL HORIZON SCANNING CENTRE (NHSC). **Sorafenib (Nexavar) for hepatocellular carcinoma - adjuvant therapy**. 2011.

NATIONAL HORIZON SCANNING CENTRE (NHSC). **Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC)**. 2006.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). **Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma**. 2010.

PAGE, JM.; HARRISON, SA. NASH and HCC. **Clin Liver Dis**. V. 13, p: 631-647, 2009.

PARKIN, DM. Cancer Incidence in five continents. **IARC Scientific Publications**. V. 8, n. 155, 2002.

PARKIN, DM. et al. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. **Int J Cancer**. V. 94, p: 153-156, 2001.

PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY. Japão Disponível em [www.pmda.go.jp/english](http://www.pmda.go.jp/english). Acesso em 18 de junho 2012.

PIMENTA, RJ.; MASSABKI, PS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**. V. 8, n., p. 59-67, 2010.

RUDOLP H, KL. et al. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. **Science**. V. 287, p: 1253–1258, 2000.

SANTOS, CER.; CASTRO, LS.; CORRÊA, JHS. Tumores Primários do Fígado. Tratamento Cirúrgico do Câncer Gastrointestinal. Rio de Janeiro, **Revinter**, 2005, p: 417-429.

SCHAFFER, DF.; SORRELL, MF. Hepatocellular carcinoma. **Lancet**. V. 353, p: 1253-1257, 1999.

SIEGEL, AB.; ZHU, AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: Two growing epidemics with a potential link. **Cancer**. V. 115, p: 5651-5661, 2009.

THOMAS, MB.; ZHU, AX. Hepatocellular carcinoma: The need for progress. **J Clin Oncol**. V. 23, p: 2892-2899, 2005.

WU, S. et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncol**. V. 9, p: 117-123, 2008.

XIE, B.; WANG, DH.; SPECHLER, SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. **Dig Dis Sci**. V. 57(5), p: 1122-1129, 2012.

ZHANG, L. et al. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. **Clinical and Experimental Dermatology**. V. 36, p: 344-350, 2011.

ZHANG, T. et al. Sorafenib improves the survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. **Anticancer Drugs**. V. 21(3), p: 326-332, 2010.

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

### Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

### Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência		Força da recomendação		
Alta qualidade	++++ A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++ B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++ C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+ D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

## **CCATES**

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

Av. Presidente Antônio Carlos 6627  
tel +55 31 34096394  
Faculdade de Farmácia UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
Campus Pampulha 31270 901  
Belo Horizonte MG Brasil

[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)



UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS

