

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Angélica Richart Csipak

Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências - Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia

Orientador: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

São Paulo

2024

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Angélica Richart Csipak

Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências - Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia

Orientador: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

São Paulo

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Csipak, Angelica Richart
Estudo de mundo real, observacional,
retrospectivo para avaliação da efetividade e
segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes
com carcinoma hepatocelular avançado / Angelica
Richart Csipak. -- São Paulo, 2024.
Dissertação (mestrado profissional)--Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em
Cancerologia.
Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.Carcinoma hepatocelular
2.Sorafenibe 3.Sobrevida

USP/FM/DBD-012/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

ANGÉLICA RICHART CSIPAK

Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências – Profissional

Área de concentração: Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora

Nome:

Titulação:

Instituição:

Julgamento:

Nome:

Titulação:

Instituição:

Julgamento:

Nome:

Titulação:

Instituição:

Julgamento:

DEDICATÓRIA

Ao meu amor, marido e companheiro de vida e aventuras, Eduardo Souza Mattos, pela parceria que transcende todas as esferas da vida, que desde a nossa adolescência constrói uma história linda comigo, é o meu maior incentivador, meu pilar que sempre me apoia incondicionalmente, me encoraja para novas conquistas e traz à tona a minha melhor versão.

Ao meu menininho, meu filho Mateus Csipak Mattos, que chegou durante a realização deste projeto, trazendo propósito e tornando a minha vida mais colorida, divertida e com ainda mais amor. Minha inspiração para fazer o meu melhor todos os dias.

À minha mãe, Ana Maria Richart Csipak, que partiu tão precocemente, mas sua história foi essencial para que eu me tornasse a mulher que sou hoje. Foi paciente oncológica deste complexo e minha motivação para ser uma pesquisadora da área da saúde e oncologia.

A todos os pacientes oncológicos e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua graça infinita e por me capacitar para a realização deste projeto.

À Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz, minha orientadora neste trabalho, uma inspiração como profissional e como mulher, que compartilhou comigo de seu conhecimento, foi paciente, atenciosa e extremamente empática em momentos cruciais da nossa trajetória neste projeto.

Aos professores e coordenadores do curso, Dra. Patrícia Coelho de Soárez e Dr. Alessandro Campolina, pelos ensinamentos e apoio metodológico.

Ao Dr. Leonardo da Fonseca, pelas discussões e pelo compartilhamento de informações fundamentais para a realização deste trabalho.

À Rossana Verónica Mendoza López, por compartilhar de seu conhecimento e suporte estatístico.

À Ariane Tays Lopes Veronese, por todo o suporte e empatia durante a condução do projeto.

Às amigas Érida Magaton e Paula Bonilha Fernandes, que compartilharam comigo os desafios da jornada do mestrado, agradeço a amizade, apoio e incentivo na vida e na realização deste projeto.

“E não vos conformeis com este mundo, mas transformai-vos pela renovação do vosso entendimento [...]” (BÍBLIA, 1969)

RESUMO

Csipak AR. Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

INTRODUÇÃO: Em 2020, o câncer hepático representou 4,7% do número de novos casos de câncer, sendo a sexta malignidade mais comum, e terceira principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo. O carcinoma hepatocelular é responsável por cerca de 90% dos casos de câncer hepático. Para os casos de diagnóstico em estágio avançado, é indicada a terapia sistêmica. O primeiro agente a demonstrar benefício em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado foi o sorafenibe, em dados publicados em 2008 a partir de um estudo clínico randomizado que demonstrou a sua eficácia (estudo SHARP). Embora os estudos clínicos randomizados sejam o padrão ouro para avaliar a segurança e eficácia de novos agentes terapêuticos, seus controles restritos podem levar à inclusão de uma população que não seja representativa do perfil de pacientes encontrados na prática clínica. Nesse sentido, os estudos de mundo real são importantes para complementar e expandir as informações obtidas previamente nos estudos clínicos randomizados. Diante disso, o objetivo deste estudo é avaliar, no contexto de mundo real, a efetividade do uso de sorafenibe no tratamento de carcinoma hepatocelular avançado, através de análises de sobrevida global e tempo até a progressão radiológica e clínica / sintomática, em pacientes tratados em uma instituição brasileira. **MÉTODOS:** Foi realizada coleta de dados retrospectivos dos prontuários de pacientes tratados com sorafenibe entre 2009 e 2020. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de *Kaplan Meier* e comparadas usando o teste de *log-rank*. O método de regressão de *Cox* foi utilizado para a estimativa do *hazard ratio* e intervalos de confiança de 95%, para avaliar interação entre potenciais fatores prognósticos e sobrevida. **RESULTADOS:** O estudo incluiu os dados de 368 pacientes. A sobrevida global observada neste estudo (9,6 meses) foi menor do que a encontrada no estudo SHARP (10,7 meses), porém essa diferença não foi considerada significativa. O tempo até a progressão radiológica (5,3 meses) no contexto de mundo real foi semelhante ao observado no estudo

randomizado SHARP (5,5 meses). O tempo até a progressão sintomática / clínica (2,3 meses) foi significativamente inferior ao encontrado no estudo SHARP (4,1 meses), porém essa análise apresenta limitações em um delineamento de estudo retrospectivo. O tipo de progressão, escala de performance ECOG, estágio BCLC, classificação Child-Pugh e etiologia da doença demonstraram influenciar a sobrevida global dos pacientes. Com relação à segurança, 27,4% da população avaliada não apresentou boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe e 24,5% da população total necessitou que o tratamento fosse interrompido devido a toxicidade. **CONCLUSÃO:** Os resultados indicam que o tratamento com sorafenibe foi efetivo na população avaliada. As variáveis sobrevida global e tempo até a progressão radiológica não apresentaram diferença significativa com relação aos resultados do estudo SHARP, demonstrando um alinhamento entre os resultados de mundo real e de um estudo clínico randomizado. O tempo até a progressão sintomática / clínica apresentou diferença significativa com relação ao estudo SHARP, mas essa análise foi realizada com algumas limitações por se tratar de um estudo retrospectivo.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular avançado; sorafenibe; sobrevida.

ABSTRACT

Csipak AR. Real-world, observational, retrospective study to evaluate the effectiveness and safety of treatment with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

INTRODUCTION: In 2020, liver cancer accounted for 4.7% of new cancer cases, being the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer-related death in the world. Hepatocellular carcinoma is responsible for about 90% of liver cancer cases. For cases diagnosed at an advanced stage, systemic therapy is indicated. The first agent to show benefit in patients with advanced hepatocellular carcinoma was sorafenib, in data published in 2008 from a randomized clinical trial that demonstrated its efficacy (SHARP study). Although randomized clinical trials are the gold standard for evaluating the safety and efficacy of new therapeutic agents, their restricted controls can lead to the inclusion of a population that is not representative of the profile of patients encountered in clinical practice. In this sense, real-world studies are important to complement and expand the information previously obtained in randomized clinical trials. Therefore, the objective of this study is to evaluate, in the real world context, the effectiveness of using sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, through analyzes of overall survival and time to radiological and clinical/symptomatic progression, in patients treated in a Brazilian institution.

METHOD: Retrospective data was collected from the medical records of patients treated with sorafenib between 2009 and 2020. Survival curves were estimated using the Kaplan Meier method and compared using the log-rank test. The Cox regression method was used to estimate the hazard ratio and 95% confidence intervals, to evaluate the interaction between potential prognostic factors and survival.

RESULTS: The study included data from 368 patients. The overall survival observed in this study (9.6 months) was lower than that found in the SHARP study (10.7 months), but this difference was not considered significant. The time to radiological progression (5.3 months) in the real-world setting was similar to that observed in the SHARP randomized trial (5.5 months). The time to symptomatic / clinical progression (2.3 months) was significantly shorter than that found in the SHARP study (4.1 months), but this analysis has limitations in a retrospective study design. The type of

progression, ECOG performance scale, BCLC stage, Child-Pugh classification and disease etiology have been shown to influence the overall survival of patients. Regarding safety, 27.4% of the population evaluated did not show good tolerability to treatment with sorafenib and 24.5% of the total population required treatment interruption due to toxicity. CONCLUSION: The results indicate that treatment with sorafenib was effective in the population evaluated. The variables overall survival and time to radiological progression did not show a significant difference in relation to the results of the SHARP study, demonstrating an alignment between the real-world results and randomized clinical trial results. The time to symptomatic / clinical progression showed a significant difference in relation to the SHARP study, but this analysis was carried out with some limitations as it was a retrospective study.

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma; sorafenib; survival.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estadiamento BCLC e estratégias de tratamento	16
Figura 2 – Seleção dos participantes	32
Figura 3 – SG de acordo com o tipo de progressão na descontinuação do tratamento com sorafenibe.....	41
Figura 4 – SG de acordo com o tipo de progressão na descontinuação do tratamento com sorafenibe.....	42
Figura 5 – SG de acordo com o estágio BCLC no início do tratamento com sorafenibe.....	43
Figura 6 – SG de acordo com a classificação Child-Pugh no início do tratamento com sorafenibe.....	44
Figura 7 – SG de acordo com a etiologia da doença	46
Figura 8 – SG de acordo com a tolerabilidade ao tratamento	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação Child-Pugh	17
Tabela 2 – ECOG <i>Performance Status</i>	18
Tabela 3 – Disposição dos participantes	31
Tabela 4 – Características basais dos participantes.....	33
Tabela 5 – Principal motivação para o início do tratamento com sorafenibe	35
Tabela 6 – Duração do tratamento com sorafenibe	35
Tabela 7 – Principal motivo que levou à interrupção do tratamento com sorafenibe	36
Tabela 8 – Tipo de resposta ao tratamento com sorafenibe.....	37
Tabela 9 – Tipo de progressão durante o tratamento com sorafenibe	37
Tabela 10 – Tempo até a progressão radiológica e sintomática/clínica	38
Tabela 11 – Sobrevida global	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1AT: alfa-1-antitripsina

AFP: alfa-fetoproteína

ALBI, albumina-bilirrubina

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer System*

BSC: *best supportive care*

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CHC: carcinoma hepatocelular

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-performance status*

FHSI8: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8*

HR: *hazard ratio*

ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

KPS: *Karnofsky Performance Status*

LT: *liver transplantation* – transplante hepático

MELD: *model of end-stage liver disease* – modelo de doença hepática terminal

NASH: *nonalcoholic steatohepatitis* – esteato-hepatite não alcoólica

RWD: *real world data* – dados de mundo real

RWE: *real world evidence* – evidências de mundo real

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida livre de progressão

TACE: *transarterial chemoembolisation* – quimioembolização transarterial

TTP: *time to progression* – tempo até a progressão

VHB: vírus da hepatite B

VHC: vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos	22
3. MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 Critérios de elegibilidade.....	24
3.1.1 Critérios de inclusão.....	24
3.1.2 Critérios de exclusão.....	24
3.2 Plano de estudo	24
3.3 Plano de análise estatística	26
3.4 Considerações éticas	27
3.5 Avaliação de risco-benefício	29
4. RESULTADOS.....	31
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES	57
7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	60
REFERÊNCIAS ¹	61
APÊNDICES.....	67
APÊNDICE A – Súmula curricular	67
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
APÊNDICE C – Manuscrito em inglês	77

1. INTRODUÇÃO

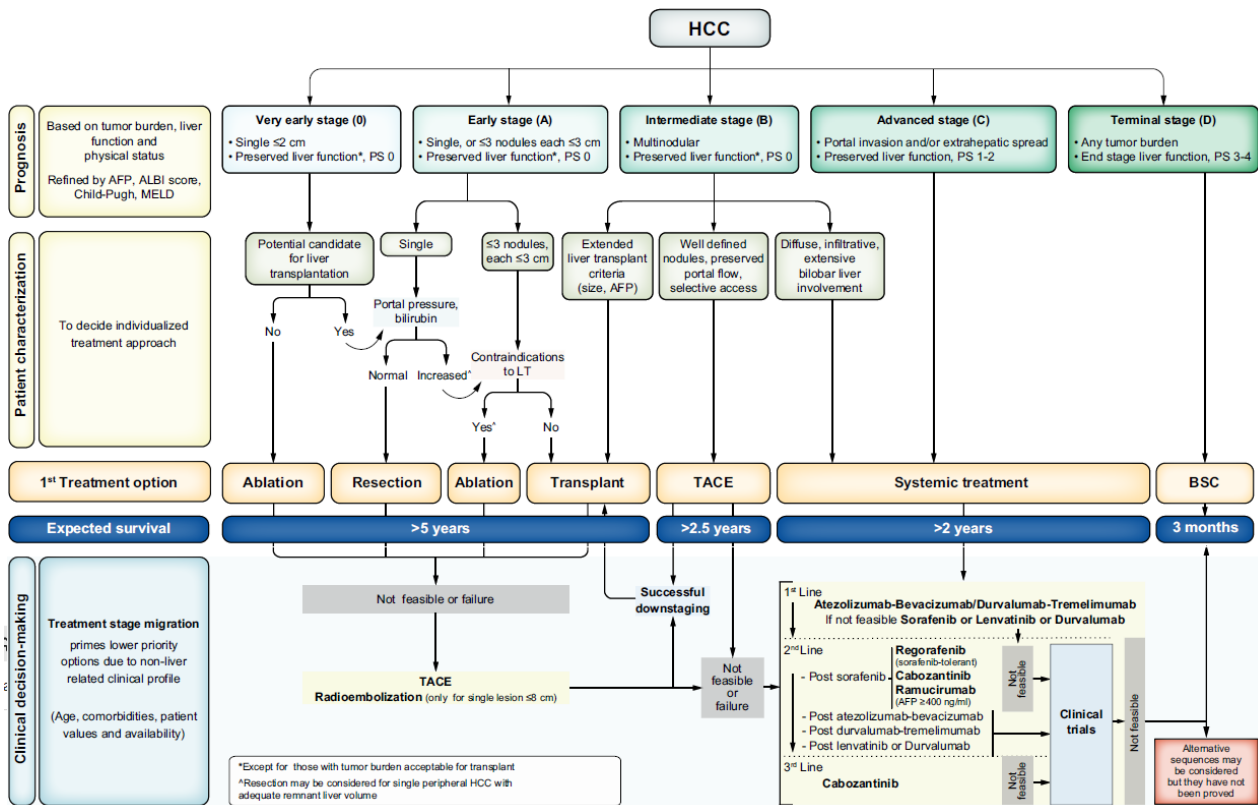
Em 2020, o câncer hepático representou 4,7% (905.677 casos) do número de novos casos de câncer, sendo a sexta malignidade mais comum, e a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer (8,3%) no mundo (IARC, 2023a). No Brasil, o número estimado de novos casos em 2020 foi de 12.674 (IARC, 2023b). Há disparidade de gênero na incidência do câncer hepático em quase todos os países, com taxas entre os homens geralmente sendo duas a três vezes maiores do que as taxas entre as mulheres, dependendo do país avaliado (MCGLYNN, 2015; VILLANUEVA, 2019). No Brasil, a incidência estimada em 2020 também foi maior no sexo masculino, com proporção de cerca de 1,5 : 1 (homens : mulheres) (IARC, 2023b).

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a forma mais comum de câncer hepático e é responsável por cerca de 90% dos casos (LLOVET, 2021). A maioria dos casos de CHC ocorre em pacientes com doença hepática subjacente, sendo que os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de CHC são as infecções causadas pelos vírus da hepatite B (VHB) e hepatite C (VHC), etilismo e esteatose hepática não alcoólica (MORIGUCHI, 2016; VILLANUEVA, 2019). A incidência global de malignidades relacionadas à hepatite tem diminuído nas últimas três décadas, enquanto um aumento contínuo de câncer hepático relacionado à esteatose hepática não alcoólica tem sido observado durante o mesmo período, provavelmente devido à disseminação da obesidade e diabetes (GALLE, 2021).

O sistema de estadiamento mais comumente utilizado tanto em estudos clínicos quanto na prática de mundo real é o *Barcelona Clinic Liver Cancer System* (BCLC), que classifica os pacientes em diferentes estágios, de acordo com a carga tumoral / extensão da doença, função hepática e *escala de performance* (ECOG). A proposta do BCLC constitui uma abordagem em evolução e tem sido regularmente atualizada e refinada, incorporando todos os avanços que surgiram desde a sua publicação original, visando uma orientação na tomada de decisão clínica para pacientes com CHC (GALLE, 2021; TSILIMIGRAS, 2022; MAURO, 2022). De acordo com o BCLC, os pacientes são divididos em 5 estágios: estágio muito inicial (BCLC 0), estágio inicial (BCLC-A), estágio intermediário (BCLC-B), estágio avançado

(BCLC-C) e estágio final (BCLC-D) (REIG, 2021). A Figura 1 ilustra o estadiamento BCLC e estratégias de tratamento.

Figura 1 – Estadiamento BCLC e estratégias de tratamento



AFP, alfa-fetoproteína; ALBI, albumina-bilirrubina; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; LT, liver transplantation – transplante hepático; MELD, modelo de doença hepática terminal; TACE, transarterial chemoembolisation - quimioembolização transarterial

Fonte: Reig, 2021.

Conforme citado na Figura 1, o prognóstico da doença é um dos fatores considerados para o estadiamento BCLC. Utilizado para avaliar o prognóstico da doença hepática, o sistema de pontuação Child-Pugh foi projetado para prever a sobrevida em pacientes com cirrose. Originalmente conceituado por Child e Turcotte em 1964 para orientar a seleção de pacientes que se beneficiariam de cirurgia eletiva para descompressão portal, ele dividiu os pacientes em três categorias: A (5 a 6 pontos) - boa função hepática, B (7 a 9 pontos) - função hepática moderadamente

prejudicada e C (10 a 15 pontos) - disfunção hepática avançada (CHILD, 1964; TSORIS, 2023).

Tabela 1 – Classificação Child-Pugh

Fator	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dL)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada
Encefalopatia	Nenhuma	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4
Tempo de protrombina (segundos de prolongamento)	< 4 segundos	4 – 6 segundos	> 6 segundos
INR	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2

INR: *International Normalized Ratio* – Índice Internacional Normalizado

Fonte: TSORIS, 2023.

A pontuação na escala de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) também é um dos fatores considerados na classificação BCLC, pois indica a condição geral do paciente. É considerada uma ferramenta importante na avaliação da capacidade funcional de pacientes oncológicos, classificando-os em uma escala de 0 a 5, de acordo com a capacidade do paciente para realizar atividades cotidianas (OKEN, 1982; SOK, 2019). A Tabela 2 apresenta a definição de cada grau da escala de performance ECOG.

Tabela 2 – ECOG *Performance Status*

Grau	Definição ECOG <i>Performance Status</i>
0	Totalmente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrições
1	Restrito a atividades fisicamente extenuantes, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e capaz de realizar autocuidado
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado
4	Completamente debilitado, não consegue realizar o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou cadeira
5	Óbito

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Fonte: OKEN, 1982; SOK, 2019

Os pacientes diagnosticados com CHC em estádios iniciais são geralmente tratados com terapias potencialmente curativas (como ressecção cirúrgica, transplante de fígado ou ablação local) que estão associadas a taxas de sobrevida em 5 anos de 50% a 70% (LLOVET, 2008a; LLOVET, 2021). No entanto, grande parte dos pacientes são diagnosticados em estádios intermediários e avançados (LLOVET, 2003; YANG, 2023). Pacientes diagnosticados em estágio intermediário podem ser tratados através de quimioembolização transarterial (TACE) e, em casos específicos pode ser indicado transplante ou terapia sistêmica (LLOVET, 2021; REIG, 2022). Para os casos de diagnóstico em estágio avançado ou com progressão após a terapia locorregional o objetivo do tratamento é retardar a progressão tumoral, aumentar a sobrevida e controlar os sintomas. Para tais pacientes é indicada a terapia sistêmica (LLOVET, 2021; REIG, 2022; YANG, 2023).

O primeiro agente a demonstrar benefício em pacientes com CHC avançado foi o sorafenibe, em dados publicados em 2008. Até então, nenhuma terapia sistêmica havia demonstrado impacto positivo no CHC avançado (LLOVET, 2008b, GALLE, 2021). Durante cerca de uma década, o sorafenibe permaneceu como o único tratamento de primeira linha aprovado e o padrão de tratamento para o carcinoma hepatocelular avançado (LLOVET, 2021). No entanto, o panorama do tratamento tem evoluído recentemente com a aprovação de tratamentos sistêmicos adicionais de primeira e segunda linha (GALLE, 2021). Além do sorafenibe, em 2023 estavam aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a indicação de tratamento sistêmico do carcinoma hepatocelular avançado o atezolizumabe (em combinação com o bevacizumabe), durvalumabe (em combinação com tremelimumabe), lenvatinibe, cabozantinibe, ramucirumabe, regorafenibe e nivolumabe, sendo os quatro últimos indicados somente para pacientes que tenham sido previamente tratados com sorafenibe (TECENTRIQ, 2023; IMFINZI, 2023; LENVIMA, 2023; CABOMETYX, 2023; CYRAMZA, 2022; STIVARGA, 2022; OPDIVO, 2023). Cerca de 50% dos pacientes com CHC recebem terapias sistêmicas, tradicionalmente sorafenibe ou lenvatinibe na primeira linha e regorafenibe, cabozantinibe ou ramucirumabe na segunda linha (LLOVET, 2022).

O sorafenibe é um medicamento oral inibidor de múltiplas quinases intracelulares (c-CRAF, BRAF e BRAF mutado) e da superfície celular (KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-beta), as quais estão envolvidas na ativação de vias de sinalização intracelular, levando ao crescimento e proliferação de células tumorais, na angiogênese e na inibição da apoptose. Atualmente, o sorafenibe está incorporado nos principais guias de recomendação para manejo e tratamento do CHC avançado (MARISI, 2018; NEXAVAR, 2022; GALLE, 2018; HEIMBACH, 2018, REIG, 2022).

A eficácia de sorafenibe foi demonstrada em estudo clínico randomizado, fase III, prospectivo, placebo-controlado que avaliou 602 pacientes com função hepática preservada (Child-Pugh A) e funcionalidade preservada (ECOG 0-2) diagnosticados com CHC irresssecável. O braço experimental consistia em tratamento com sorafenibe 400 mg duas vezes por dia até a ocorrência de progressão radiológica e sintomática. A análise final do estudo mostrou que houve aumento de sobrevida global (SG) mediana de aproximadamente 3 meses a favor do braço tratado com sorafenibe em

comparação aos participantes que receberam placebo (a SG mediana foi de 10,7 meses no grupo de sorafenibe e de 7,9 meses no grupo de placebo; $p < 0,001$) (LLOVET, 2008b). Estes dados foram reproduzidos em outro estudo randomizado de fase III em população asiática, confirmando também aumento de sobrevida a favor do braço tratado com sorafenibe nesta população (CHENG, 2009). Com base nestes dados, o sorafenibe se estabeleceu como o tratamento padrão de primeira linha para pacientes com CHC avançado.

Embora os estudos clínicos randomizados sejam considerados padrão ouro para avaliar a segurança e eficácia de novos agentes terapêuticos, seus critérios de elegibilidade restritos e os padrões utilizados para a eliminação de possíveis vieses, podem levar à inclusão de uma população que não seja representativa do perfil de pacientes encontrados na prática clínica. Nesse sentido, as evidências de mundo real – *real world evidence* – (RWE) são importantes ferramentas, fornecendo informações relevantes que podem complementar e até mesmo expandir as informações obtidas previamente nos estudos clínicos randomizados (BLONDE, 2018).

RWE é a evidência clínica sobre o uso e os potenciais benefícios ou riscos de um produto médico, a partir da análise de dados de mundo real – *real world data* – (RWD) (FDA, 2023). Por sua vez, RWD são dados relativos ao estado de saúde do paciente e/ou à prestação de cuidados de saúde, coletados rotineiramente a partir de uma variedade de fontes, como prontuários eletrônicos, alegações médicas, registros de produtos ou patologias, além de dados recolhidos através de tecnologias digitais de saúde (FDA, 2023).

Nos últimos anos, estudos de mundo real foram realizados ao redor do mundo para avaliação e validação de dados de eficácia/efetividade e segurança de sorafenibe em pacientes com CHC avançado, com achados heterogêneos em função do contexto avaliado. Além disso, questiona-se o benefício em manter este tratamento até a ocorrência de progressão radiológica ou da de deterioração sintomática, tal qual previsto nos estudos iniciais. Na realidade brasileira, são escassas as avaliações referentes ao tempo até a progressão (TTP) radiológica e, especialmente, sintomática.

Diante disso, uma avaliação de dados de vida real em pacientes com CHC avançado tratados com sorafenibe no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) é importante para trazer à luz informações sobre a efetividade dessa intervenção, a fim de avaliar se as evidências encontradas nessa população específica reproduzem as encontradas no estudo clínico randomizado. Nesse sentido, este trabalho teve por finalidade a realização de um estudo de mundo real, observacional, de coleta retrospectiva para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com CHC avançado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança, no contexto de mundo real, do uso de sorafenibe no tratamento de CHC avançado em pacientes tratados no ICESP.

2.2 Objetivos específicos

a) Avaliar o tempo até a progressão da doença (TTP), através de dois diferentes parâmetros:

- Progressão radiológica, de acordo com a avaliação médica presente no prontuário após a realização de exames de imagem;

- Progressão sintomática/clínica, de acordo com a avaliação médica presente no prontuário.

b) Avaliar comparativamente a sobrevida global (SG) dos pacientes tratados até a ocorrência de progressão sintomática versus àqueles tratados até a progressão radiológica.

c) Avaliar a SG do total de pacientes, de acordo com as seguintes características:

- Escala de performance ECOG no início do tratamento com sorafenibe;

- Classificação BCLC no início do tratamento com sorafenibe;

- Classificação *Child-Pugh* no início do tratamento com sorafenibe;

- Etiologia (hepatite C, hepatite B, alcoolismo, NASH, cirrose criptogênica).

d) Comparar a SG do total de pacientes com os resultados disponíveis no estudo clínico randomizado SHARP.

e) Avaliar o principal motivo para a suspensão do tratamento (progressão radiológica, sintomática ou segurança / toxicidade);

f) Avaliação da segurança, com base na aceitabilidade do tratamento, de acordo com a avaliação médica descrita no prontuário.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Critérios de elegibilidade

3.1.1 Critérios de inclusão

- a) Participante de ambos os sexos com idade superior ou igual a 18 anos;
- b) Participante com diagnóstico de CHC avançado;
- c) Participante que tenha recebido tratamento de primeira linha para CHC avançado com sorafenibe no ICESP;
- d) Participante cujos dados necessários a serem utilizados na pesquisa estejam disponíveis no banco de dados da Instituição.

3.1.2 Critérios de exclusão

- a) Participantes que foram diagnosticados com outras neoplasias invasivas nos cinco anos que antecederam o diagnóstico de CHC;
- b) Pacientes que iniciaram o tratamento com sorafenibe em outras instituições e foram encaminhados para dar seguimento ao tratamento no ICESP;
- c) Pacientes que receberam drogas experimentais para o tratamento de CHC e/ou suas complicações.

3.2 Plano de estudo

Estudo de mundo real, observacional, monocêntrico, de coleta retrospectiva para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com sorafenibe em pacientes com CHC avançado. Foram coletados dados retrospectivos de pacientes de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 18 anos na data do início do tratamento com sorafenibe, com diagnóstico de CHC avançado, cujo tratamento

prescrito tenha sido sorafenibe, com início do tratamento entre 2009 e 2020. Tal período foi definido com início em 2009, por ser o ano em que o produto passou a ser prescrito na instituição, e com fim em 2020, por ser o último ano completo antes do início deste estudo, aprovado em 2021.

As informações foram obtidas através dos registros no prontuário eletrônico Tasy (Philips Tasy - Solução de Gestão em Saúde)² do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octavio Frias de Oliveira” (ICESP). Inaugurado em 06 de maio de 2008, localizado na cidade de São Paulo, o ICESP é uma das unidades do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e é considerado referência no tratamento de pacientes com patologias oncológicas. Com atendimento exclusivo para pacientes da rede pública, já atendeu mais de 130 mil pacientes, sendo mais de 36 mil pacientes ativos atualmente (ICESP, 2023).

A obtenção dos dados foi realizada somente após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com o parecer número 4.681.412 de 29 de abril de 2021.

Os dados foram coletados no segundo semestre de 2021. Durante a tabulação dos dados, foram identificadas algumas inconsistências, provavelmente devido a erros de digitação no momento da coleta. Diante disso, em agosto e setembro de 2023, foram coletados novamente especificamente os dados em questão.

Os dados coletados para o presente estudo estão descritos abaixo:

- a) Iniciais;
- b) Número de registro no prontuário;
- c) Data de nascimento;
- d) Sexo;
- e) Etiologia / hepatopatias;
- f) Padrão radiológico / evolução;

- g) Data de início do tratamento com sorafenibe;
- h) Classificação Child Pugh;
- i) Estádio BCLC;
- j) *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG);
- k) Informações sobre progressão (radiológica e clínica/sintomática);
- l) Informações sobre a tolerância/toxicidade ao tratamento com sorafenibe;
- m) Data da interrupção do tratamento com sorafenibe;
- n) Motivo da descontinuação do tratamento com sorafenibe;
- o) Ocorrência de óbito;
- p) Data de óbito;
- q) Status final do participante na data da coleta;
- r) Data do último registro do participante até o momento da coleta.

Após a obtenção e a tabulação dos dados, estes foram analisados estatisticamente.

3.3 Plano de análise estatística

As características clínicas e epidemiológicas foram analisadas por estatística descritiva. As variáveis contínuas foram expressas por médias, medianas, desvio padrão e valor mínimo e máximo; e as variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de *Kaplan Meier* e comparadas usando o teste de *log-rank*. O método de regressão de *Cox* foi utilizado para a estimativa do *hazard ratio* (HR) e intervalos de confiança de 95%, e assim avaliar interação entre potenciais fatores prognósticos e sobrevida. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes de hipóteses. As análises foram realizadas no software SPSS for Windows v.25.

3.4 Considerações éticas

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com a legislação aplicável, por meio da emissão do Parecer Consubstanciado número 4.681.412 de 29 de abril de 2021.

Os dados obtidos através dos prontuários foram incluídos na análise após o consentimento do participante ou de seu representante legal. Conforme aprovado pelo CEP, em virtude do cenário da pandemia pela COVID-19, foi realizado contato telefônico como ferramenta para a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Comunicado da CONEP de 09 de maio de 2020 e Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS).

Dessa forma, foi seguido o roteiro a seguir para a realização do processo de consentimento via telefone:

a) O processo de consentimento foi realizado por meio de contato de áudio (ligação telefônica);

b) A pesquisadora realizou o processo em ambiente que assegurasse o sigilo e a privacidade do participante; ademais, foi esclarecido que quaisquer dúvidas relacionadas a este processo deveriam ser sanadas antes do aceite da participação no estudo;

c) Foi esclarecido ao potencial participante da pesquisa que, caso concordasse em participar do estudo, poderia dar o aceite através da chamada. Foi salientado que a decisão era voluntária, ou seja, que ele estaria livre para decidir se queria ou não participar do estudo. Foi informado ainda ao potencial participante da pesquisa que uma via escrita do TCLE assinada pelo pesquisador seria encaminhada ao endereço eletrônico (e-mail), se houvesse, ou endereço físico informado. Foi esclarecido que a retirada do consentimento poderia ser feita a qualquer momento e sem nenhum prejuízo para o participante;

d) A pesquisadora realizou o contato com o documento do TCLE em mãos para nortear este processo de consentimento e foi obedecido o passo a passo descrito a seguir:

- Apresentar-se como pesquisadora do estudo e trazer as informações do Título do Estudo, Pesquisadores e da Instituição;

- Tratar da introdução e objetivo do estudo;

- Tratar de como este seria conduzido;

- Explicar a coleta de dados do estudo;

- Contextualizar dos riscos e benefícios;

- Da confidencialidade;

- Dos custos, não remuneração e indenização;

- Do direito de se retirar o consentimento em qualquer momento, sem qualquer prejuízo;

- Outras informações importantes como endereços e telefones de contatos para assegurar os direitos e a segurança do participante no estudo;

e) Por fim, esclarecer todas as dúvidas que ainda existissem e perguntar ao potencial participante se ele aceitaria participar de forma voluntária do estudo e se estaria de acordo com todo o conteúdo discutido nos itens acima.

f) Em caso de aceite, a chamada seria finalizada pela pesquisadora;

g) Em caso de necessidade de tempo para pensar ou discutir o tema com amigos e parentes, um novo processo de consentimento deveria ser iniciado futuramente com o potencial participante;

h) Em caso de não aceite, o processo seria finalizado e o pesquisador deveria agradecer o tempo disponibilizado até aquele momento;

i) Todos os contatos deveriam ser registrados, incluindo o nome da pessoa contatada e o consentimento ou não para participação no estudo.

Conforme aprovação do CEP, foi considerada a dispensa do TCLE para a coleta retrospectiva dos dados do estudo em casos em que o participante tenha falecido, encontrava-se em local incerto, não sabido e/ou inacessível, ou já houvesse

no passado (ou na constituição do banco de dados) fornecido consentimento amplo, cobrindo projetos futuros.

Adicionalmente, é importante salientar que:

Este é um estudo observacional, analítico, de coleta retrospectiva, que avaliou somente informações de prontuários médicos através do sistema de dados institucional;

Os dados foram analisados anonimamente, sendo que os participantes foram identificados através de um código numérico e suas iniciais;

Os resultados decorrentes deste estudo estão aqui apresentados de forma agregada, impossibilitando a identificação dos participantes;

Este é um estudo observacional e não intervencional, sem nenhuma influência na rotina e no tratamento dos participantes de pesquisa, consequentemente, sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar do mesmo.

Os dados provenientes deste estudo foram utilizados apenas para fins de pesquisa e foram cumpridas todas as diretrizes aplicáveis e a Resolução Nº 466/12.

3.5 Avaliação de risco-benefício

Como este é um estudo retrospectivo e observacional, não acarretou limitações, ônus ou riscos físicos para os participantes da pesquisa. Porém, há um baixo risco de quebra de sigilo de seus dados, risco inerente a qualquer pesquisa clínica. Para mitigá-lo, os dados dos participantes da pesquisa foram anonimizados através da utilização de um código numérico e suas iniciais durante as análises do banco de dados. A garantia de sigilo, privacidade e confidencialidade das informações dos participantes estão asseguradas de acordo com as legislações brasileiras vigentes.

Este estudo não proporciona nenhum benefício direto para os seus participantes. O benefício esperado está relacionado com a obtenção de informações

pela comunidade, o que pode possibilitar um melhor entendimento sobre o medicamento sorafenibe, colaborando assim com o manejo de tratamento de pacientes que possam utilizá-lo futuramente.

4. RESULTADOS

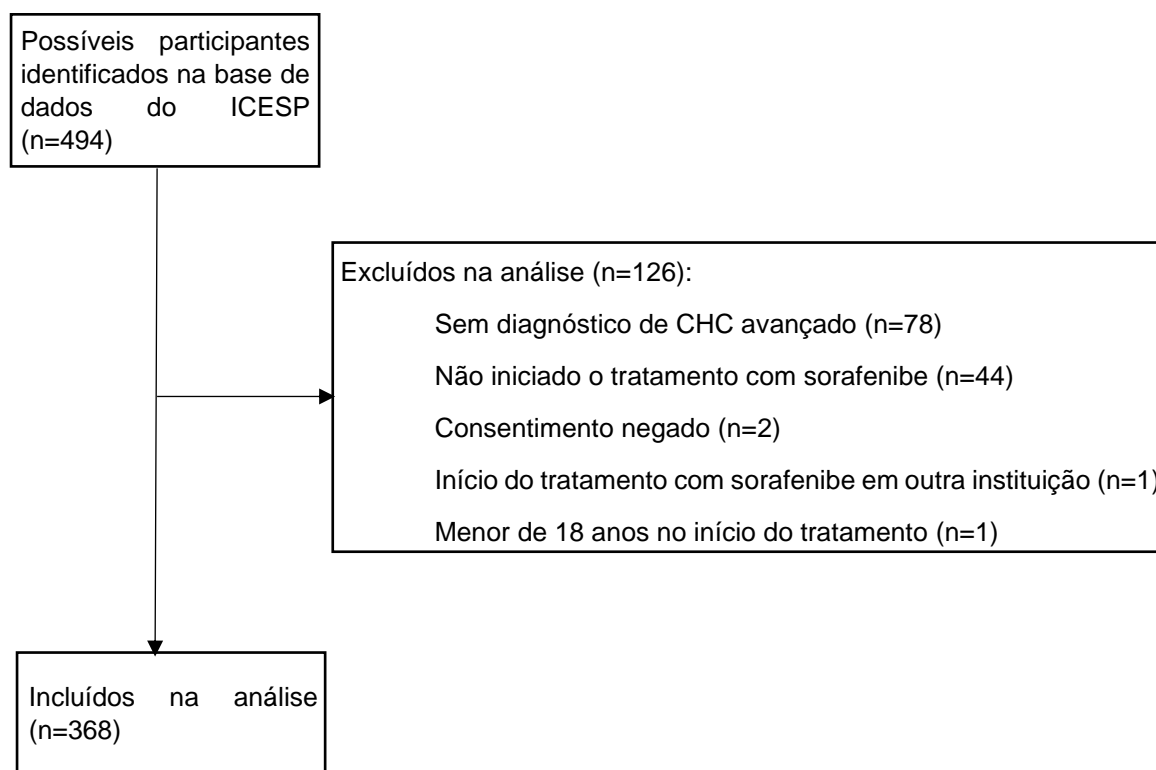
A partir da base de dados da instituição, o levantamento inicialmente realizado identificou 494 pacientes que foram pré-selecionados por terem tido prescrição de sorafenibe no período entre 2009 e 2020. Destes, 126 não foram incluídos na análise, sendo 78 por não terem sido diagnosticados com CHC avançado, 44 por não terem iniciado o tratamento com sorafenibe, 2 por negarem o consentimento de inclusão de seus dados na análise, 1 por ter iniciado o tratamento com sorafenibe em outra instituição que não o ICESP e 1 por ser menor de 18 anos no início do tratamento com sorafenibe (Tabela 3). Dessa forma, foram elegíveis ao estudo os dados de 368 participantes (Figura 2).

Tabela 3 – Disposição dos participantes

Característica	n	%
Triados	494	100%
Excluídos	126	25,5%
<i>Sem diagnóstico de CHC avançado</i>	78	15,8%
<i>Não iniciado o tratamento com sorafenibe</i>	44	8,9%
<i>Consentimento negado</i>	2	0,4%
<i>Início do tratamento com sorafenibe em outra instituição</i>	1	0,2%
<i>Menor de 18 anos no início do tratamento</i>	1	0,2%
Incluídos	368	74,5%

Fonte: autoria própria

Figura 2 – Seleção dos participantes



Fonte: autoria própria

Foram incluídos no estudo 279 participantes do sexo masculino (75,8%) e 89 do sexo feminino (24,2%), uma razão de 3:1 (masculino:feminino). A idade média no início do tratamento com sorafenibe foi 61,5 anos (DP 10,4) e a idade mediana foi 62,3 (19-86,3). Com relação à etiologia, a maioria dos participantes (51,1%) apresentavam infecção por VHC, seguido por infecção por VHB (14,1%), somente histórico de alcoolismo (14,1%), diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica – *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) (9,8%), cirrose criptogênica (3,8%), outras possíveis causas, como reação autoimune, hemocromatose, esquistossomose, deficiência de alfa-1-antitripsina (A1AT) (4,3%) e origem desconhecida ou não informada (2,7%). Caso o participante tenha apresentado mais de uma possível etiologia, foi considerada a primeira de acordo com a ordem em que aparecem na tabela 2. Por exemplo, caso o participante apresentasse VHC e histórico de alcoolismo, a etiologia do mesmo foi considerada como VHC. No momento do início

do tratamento com sorafenibe, 212 participantes (57,6%) apresentavam o *performance status* ECOG 0, 154 (41,8%) ECOG 1, 1 participante (0,3%) apresentava ECOG 2 e 1 (0,3%) ECOG 3. Com relação à Classificação *Child Pugh*, 218 participantes (59,2%) haviam sido classificados como A5, 88 (23,9%) como A6, 43 (11,7%) como B7, 16 (4,3%) como B8 e 3 (0,8%). No início do tratamento sorafenibe, 3 participantes (0,8%) apresentavam estadiamento BCLC A, 88 (23,9%) BCLC B e 277 (75,3%) BCLC C (Tabela 4).

Tabela 4 – Características basais dos participantes

Característica	n	%
Sexo		
Masculino	279	75,8
Feminino	89	24,2
Idade (anos)		
Média (DP)	61,5 (10,4)	
Mediana (mínimo-máximo)	62,3 (19-86,3)	
Etiologia / Fator de risco		
VHC	188	51,1
VHB	52	14,1
Alcoolismo apenas	52	14,1
NASH	36	9,8
Cirrose criptogênica	14	3,8
Outras	16	4,3
Desconhecida / Não informado	10	2,7
ECOG		
0	212	57,6
1	154	41,8

Característica	n	%
2	1	0,3
3	1	0,3
Classificação Child Pugh		
A (5)	218	59,2
A (6)	88	23,9
B (7)	43	11,7
B (8)	16	4,3
B (9)	3	0,8
Estádio BCLC		
A	3	0,8
B	88	23,9
C	277	75,3

DP: desvio padrão; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; NASH: *nonalcoholic steatohepatitis* – esteato-hepatite não alcoólica; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer System*

Fonte: autoria própria

Através das informações coletadas nos prontuários eletrônicos, foi possível entender quais foram as principais motivações para que fosse prescrito o tratamento com sorafenibe para os pacientes. Assim, o início do tratamento com sorafenibe ocorreu, em grande parte dos casos, em pacientes que receberam o diagnóstico de CHC já em estágio avançado. Dessa forma, o tratamento com sorafenibe ocorreu diretamente após o diagnóstico em 173 participantes (47,0%), 62 (16,8%) tiveram o tratamento com sorafenibe motivado pela ocorrência de metástase extra-hepática, 47 (12,8%) devido à invasão vascular, 38 (10,3%) por nova lesão extra-hepática, 27 (7,3%) devido à persistência de lesão pré-tratada e 21 (5,7%) por progressão de lesão pré-tratada (Tabela 5).

Tabela 5 – Principal motivação para o início do tratamento com sorafenibe

Motivo para o início do tratamento com sorafenibe	n	%
Início direto com sorafenibe após o diagnóstico	173	47,0
Metástase extra-hepática	62	16,8
Invasão vascular	47	12,8
Nova lesão intra-hepática	38	10,3
Persistência de lesão pré-tratada	27	7,3
Progressão de lesão pré-tratada	21	5,7

Fonte: autoria própria

A duração média do tratamento com sorafenibe na amostra analisada foi de pouco mais de 7 meses (220,8 dias), com mediana de cerca de 4 meses (123 dias) (Tabela 6).

Tabela 6 – Duração do tratamento com sorafenibe

Duração do tratamento (dias)	
Média (DP)	221 (301,7)
Mediana (mínimo-máximo)	123 (3-3052)

DP: desvio padrão

Fonte: autoria própria

Para os pacientes que já haviam descontinuado o tratamento com sorafenibe no momento da coleta de dados, o motivo mais prevalente que levou à sua interrupção foi a progressão da doença. Um total de 351 participantes (95,4% da amostra analisada) haviam interrompido o tratamento até o momento da coleta dos dados.

Destes, 70,9% tiveram o tratamento descontinuado devido a progressão da doença, 24,5% devido a toxicidade, 4% por perda de seguimento e 0,2% por outras razões (Tabela 7).

Tabela 7 – Principal motivo que levou à interrupção do tratamento com sorafenibe

Motivo principal para a interrupção do tratamento	n	%
Progressão da doença	249	70,9
Toxicidade	86	24,5
Perda de seguimento	14	4,0
Outros	2	0,6

Fonte: autoria própria

O tipo de resposta ao tratamento com sorafenibe foi bem distribuído na amostra analisada, sendo as progressões mais prevalentes metástase / nova lesão extra-hepática 92 (26,7%), crescimento de lesão hepática 78 (22,6%) e progressão clínica sem progressão por imagem 72 (20,9%). Não apresentaram nenhum tipo de progressão durante o tratamento 56 participantes (16,2%). Na tabela 8 estão descritos todos os tipos de resposta encontrados na população do estudo. Caso o participante tenha apresentado mais de um padrão de progressão, foi considerado o primeiro, de acordo com a ordem em que aparecem na tabela 6. Por exemplo, caso o participante tenha tido metástase e nova lesão hepática, o tipo de resposta do mesmo foi considerado como metástase.

Tabela 8 – Tipo de resposta ao tratamento com sorafenibe

Tipo de resposta	n	%
Não progrediu	56	16,2
Metástase / nova lesão extra-hepática	92	26,7
Invasão vascular	14	4,1
Nova lesão hepática	29	8,4
Crescimento de lesão hepática	78	22,6
Crescimento de lesão extra-hepática	4	1,2
Progressão clínica/sintomática, sem progressão por imagem	72	20,9

Fonte: autoria própria

Dentre os participantes que apresentaram progressão durante o tratamento com sorafenibe, a maioria apresentou progressão radiológica detectada através de exames de imagem, 217 (75,1%). Apresentaram progressão sintomática/clínica somente 72 pacientes (24,9%) (Tabela 9).

Tabela 9 – Tipo de progressão durante o tratamento com sorafenibe

Tipo de progressão	n	%
Radiológica	217	75,1
Sintomática/clínica	72	24,9

Fonte: autoria própria

A variável TTP foi definida como o tempo entre o início do tratamento com sorafenibe e a progressão da doença, de acordo com as informações de progressão

descritas nos prontuários dos participantes pelos médicos que os acompanhavam. Assim, o TTP foi avaliado através de dois diferentes parâmetros: TTP radiológica e TTP sintomática/clínica. Na amostra avaliada, foi possível observar que o TTP radiológica foi consideravelmente maior do que o TTP sintomática (Tabela 10).

Tabela 10 – Tempo até a progressão radiológica e sintomática/clínica

Tempo até a progressão (TTP)	Mediana (IC95%) (meses)
TTP Radiológica	5,3 (4,7-6,0)
TTP Sintomática/clínica	2,3 (1,3-3,4)

TTP: *time to progression* – tempo até a progressão

Fonte: autoria própria

Adicionalmente, foi possível comparar os resultados de TTP mediana obtidos neste estudo com os resultados apresentados no estudo clínico randomizado SHARP para o grupo tratado com sorafenibe. O TTP radiológica observado no estudo SHARP foi 5,5 meses (IC95% 4,1-6,9), enquanto no presente estudo foi 5,3 meses (IC95% 4,7-6,0). Dessa forma, os resultados foram semelhantes, não apresentando diferença significativa. O TTP sintomática apresentado no estudo SHARP foi 4,1 meses (IC95% 3,5-4,8) e neste estudo foi 2,3 meses (IC95% 1,3-3,4), demonstrando diferença significativa (LLOVET, 2008b).

A SG foi definida como o tempo entre o início do tratamento com sorafenibe até a ocorrência do óbito por qualquer causa. A SG mediana da população geral do estudo foi de 9,6 meses (IC95% 8,5-10,7). A Tabela 11 apresenta os resultados relacionados a SG da população total do estudo e de acordo com o tipo de progressão, escala de performance (ECOG) no início do tratamento com sorafenibe, estágio BCLC, classificação Child-Pugh e etiologia da doença.

Tabela 11 – Sobrevida global

Sobrevida global (SG)	Mediana (IC95%) (meses)	Valor de p	HR (IC95%)
População geral do estudo			
SG	9,6 (8,5-10,7)		
SG de acordo com o tipo de progressão na descontinuação do tratamento com sorafenibe			
SG – progressão radiológica	11,5 (9,7-13,2)		1
SG – progressão sintomática / clínica	3,6 (2,6-4,7)	<0,001	3,1 (2,3-4,1)
SG de acordo com a escala de performance ECOG no início do tratamento com sorafenibe			
SG – ECOG 0	12,3 (9,9-14,6)		1
SG – ECOG 1	7,0 (5,6-8,4)	<0,001	1,8 (1,4-2,3)
SG – ECOG 2	5,9		3,4 (0,5-24,1)
SG – ECOG 3	8,3		2,2 (0,3-16,3)
SG de acordo com o estágio BCLC no início do tratamento com sorafenibe			
SG – BCLC B (intermediário)	14,5 (10,5-18,5)		1
SG – BCLC C (avançado)	8,5 (7,2-9,8)	<0,001	1,5 (1,2-2,0)
SG de acordo com a classificação Child-Pugh			
SG – Child-Pugh A(5)	13,7 (10,4-17,0)	<0,001	1
SG – Child-Pugh A(6)	7,0 (5,3-8,8)	<0,001	1,8 (1,4-2,4)
SG – Child-Pugh B(7)	3,9 (3,2-4,7)	<0,001	4,0 (2,8-5,7)
SG – Child-Pugh B(8)	3,2 (2,3-4,0)	<0,001	3,1 (1,8-5,3)
SG – Child-Pugh B(9)	6,7 (0-14,5)	0,037	3,3 (1,1-10,7)

Sobrevida global (SG)	Mediana (IC95%) (meses)	Valor de p	HR (IC95%)
SG de acordo com a etiologia/fator de risco			
SG – VHC	10,5 (8,4-12,7)	0,023	1
SG – VHB	7,1 (5,7-8,4)	0,019	1,5 (1,1-2,0)
SG – Alcoolismo apenas	9,9 (6,9-12,9)	0,202	1,2 (0,9-1,7)
SG – NASH	8,0 (7,3-8,7)	0,049	1,5 (1,0-2,1)
SG – Cirrose criptogênica	5,0 (0,0-11,4)	0,040	1,8 (1,0-3,1)
SG – Outras	10,3 (4,1-16,6)	0,719	0,9 (0,5-1,6)
SG – Desconhecida / Não informado	12,0 (3,0-20,9)	0,171	0,6 (0,3-1,2)

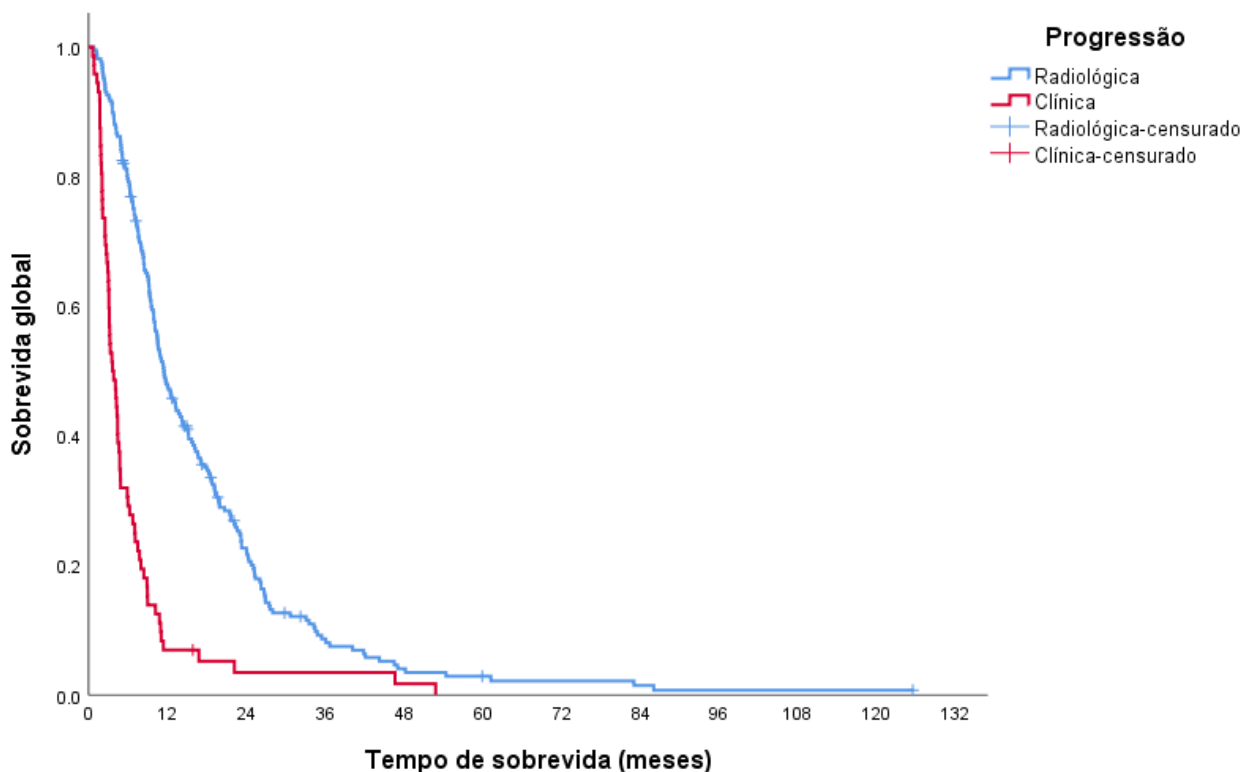
HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; NASH: *nonalcoholic steatohepatitis* – esteato-hepatite não alcoólica; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer System*

Fonte: autoria própria

Adicionalmente, a SG mediana da população geral do estudo foi avaliada em comparação à amostra tratada com sorafenibe no estudo clínico randomizado SHARP. Conforme já apresentado na Tabela 11, a amostra deste estudo apresentou SG mediana de 9,6 meses (IC95% 8,5-10,7), enquanto o grupo tratado com sorafenibe no estudo SHARP apresentou SG mediana de 10,7 meses (IC95% 9,4-13,3). Apesar do presente estudo demonstrar uma SG mediana de cerca de 1 mês a menos do que o encontrado no estudo randomizado, o cruzamento de seus intervalos de confiança indica uma sobreposição nas estimativas. Dessa forma, a diferença encontrada não foi considerada estatisticamente significativa. Todavia, também não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na comparação da SG mediana entre a população deste estudo [9,6 meses (IC95% 8,5-10,7)], e o grupo tratado com placebo [7,9 meses (IC95% 6,8-9,1)] no estudo SHARP (LLOVET, 2008b).

Foi avaliada comparativamente a SG mediana dos participantes que apresentaram progressão radiológica *versus* àqueles com progressão sintomática/clínica no momento da descontinuação do tratamento com sorafenibe. A amostra com progressão radiológica apresentou maior tempo de SG mediana [11,5 meses (IC95% 9,7-13,2)] com relação ao grupo com progressão sintomática/clínica [3,6 meses (IC95% 2,6-4,7)], com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$). Assim, pacientes com progressão sintomática/clínica apresentaram 3,1 vezes risco de morte com relação àqueles com progressão radiológica [HR 3,1 (IC95% 2,3-4,1)] (Tabela 11 e Figura 3).

Figura 3 – SG de acordo com o tipo de progressão na descontinuação do tratamento com sorafenibe

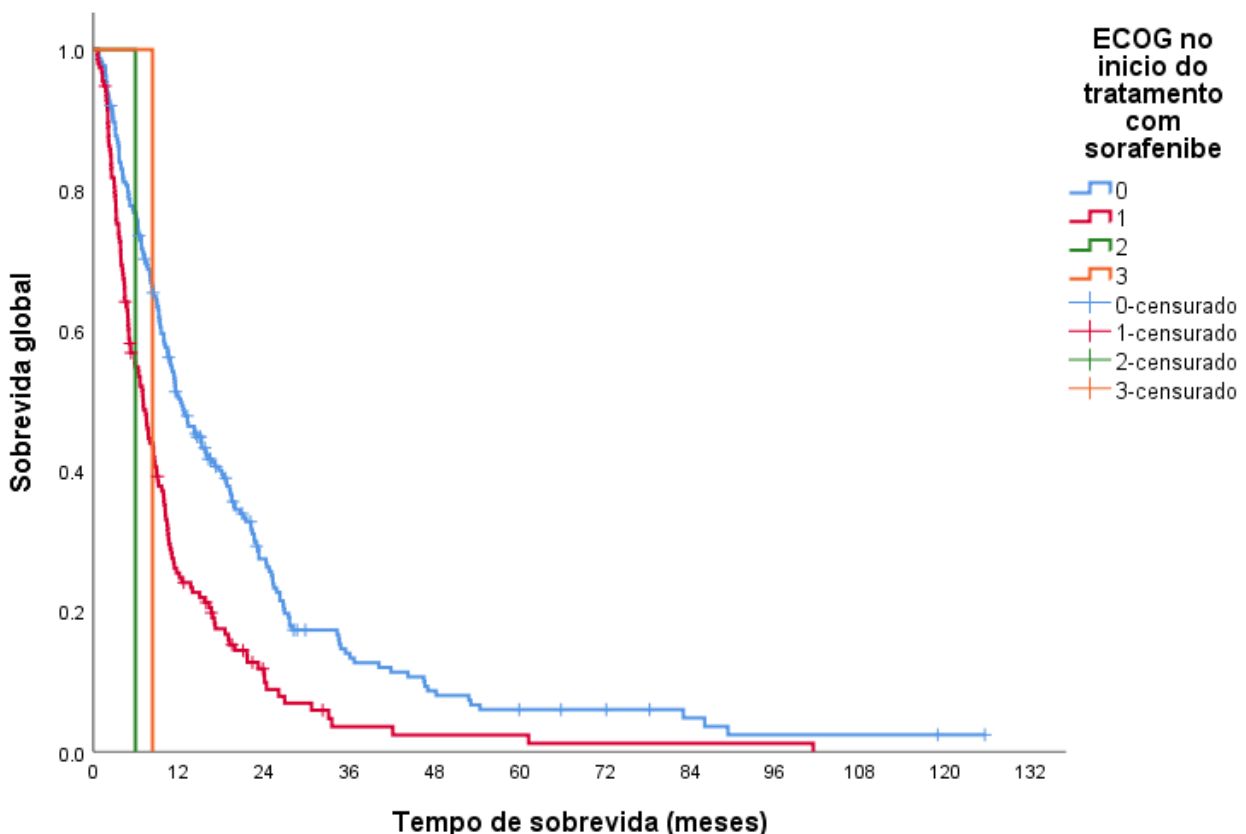


Fonte: autoria própria

A SG foi comparada levando em consideração a classificação na escala de performance ECOG no início do tratamento com sorafenibe. Devido ao baixo número de participantes cujo ECOG inicial havia sido classificado como 2 e 3, não foi possível

correlacionar essas classificações com a SG, dessa forma, foi comparada nessa análise a SG dos participantes com ECOG 0 *versus* aqueles com ECOG 1. Assim, pacientes cujo ECOG no início do tratamento havia sido classificado como 0, ou seja, àqueles com melhor capacidade funcional, apresentaram maior SG mediana [12,3 (IC95% 9,9-14,6)] com relação aos pacientes classificados como ECOG 1 no início do tratamento [7,0 (IC95% 5,6-8,4)] ($p < 0,001$). Adicionalmente, pacientes com ECOG 1 apresentaram 1,8 vezes risco de morte com relação àqueles com ECOG 0 [HR 1,8 (IC95% 1,4-2,3)] (Tabela 11 e Figura 4).

Figura 4 – SG de acordo com o tipo de progressão na descontinuação do tratamento com sorafenibe

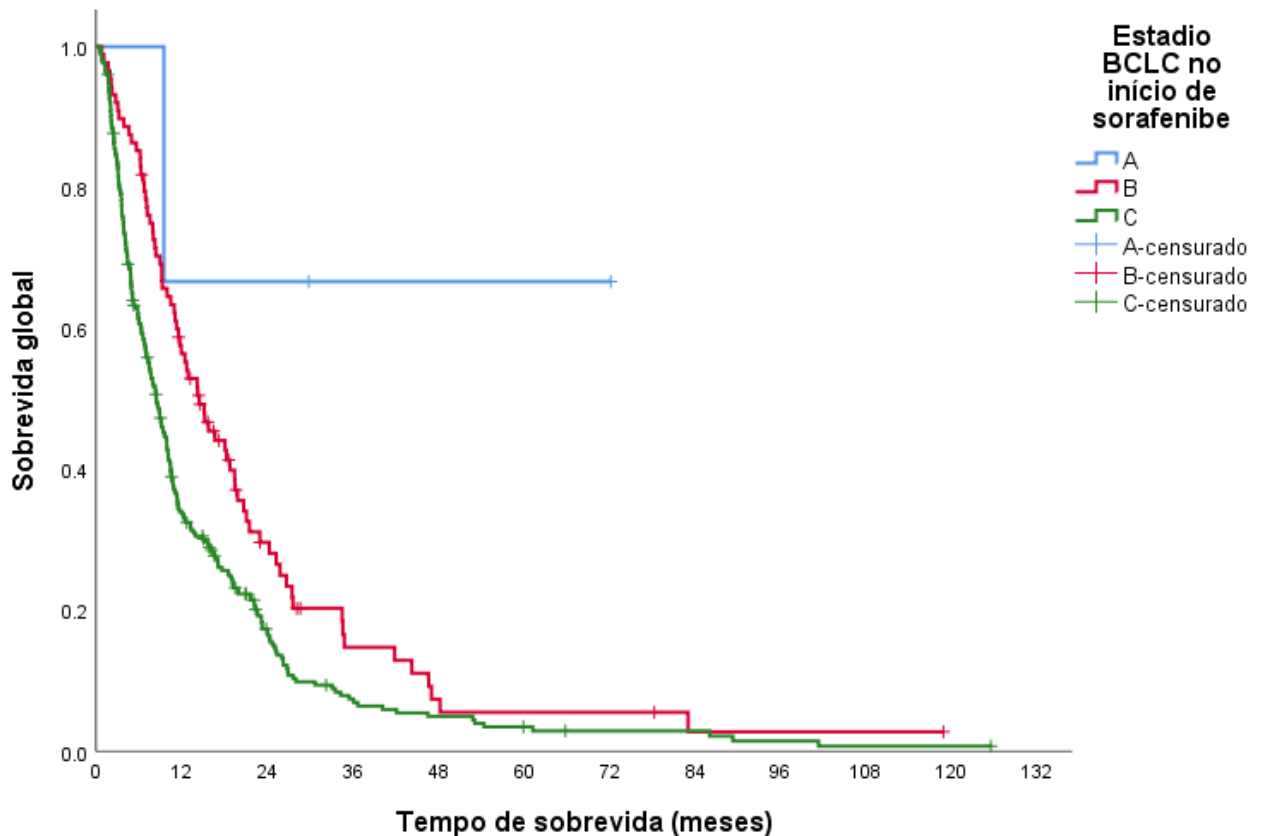


ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

Fonte: autoria própria

Foi avaliada a SG de acordo com o estágio BCLC no início do tratamento com sorafenibe. A comparação foi possível somente entre os estádios B e C, devido ao baixo número de pacientes classificados nos demais estádios. Foi demonstrada diferença ($p < 0,001$) entre os grupos classificados como estágio B e C, respectivamente, com SG mediana de 14,5 (IC95% 10,5-18,5) e 8,5 (IC95% 7,2-9,8), HR 1,5 (IC95% 1,2-2,0) (Tabela 11 e Figura 5).

Figura 5 – SG de acordo com o estágio BCLC no início do tratamento com sorafenibe



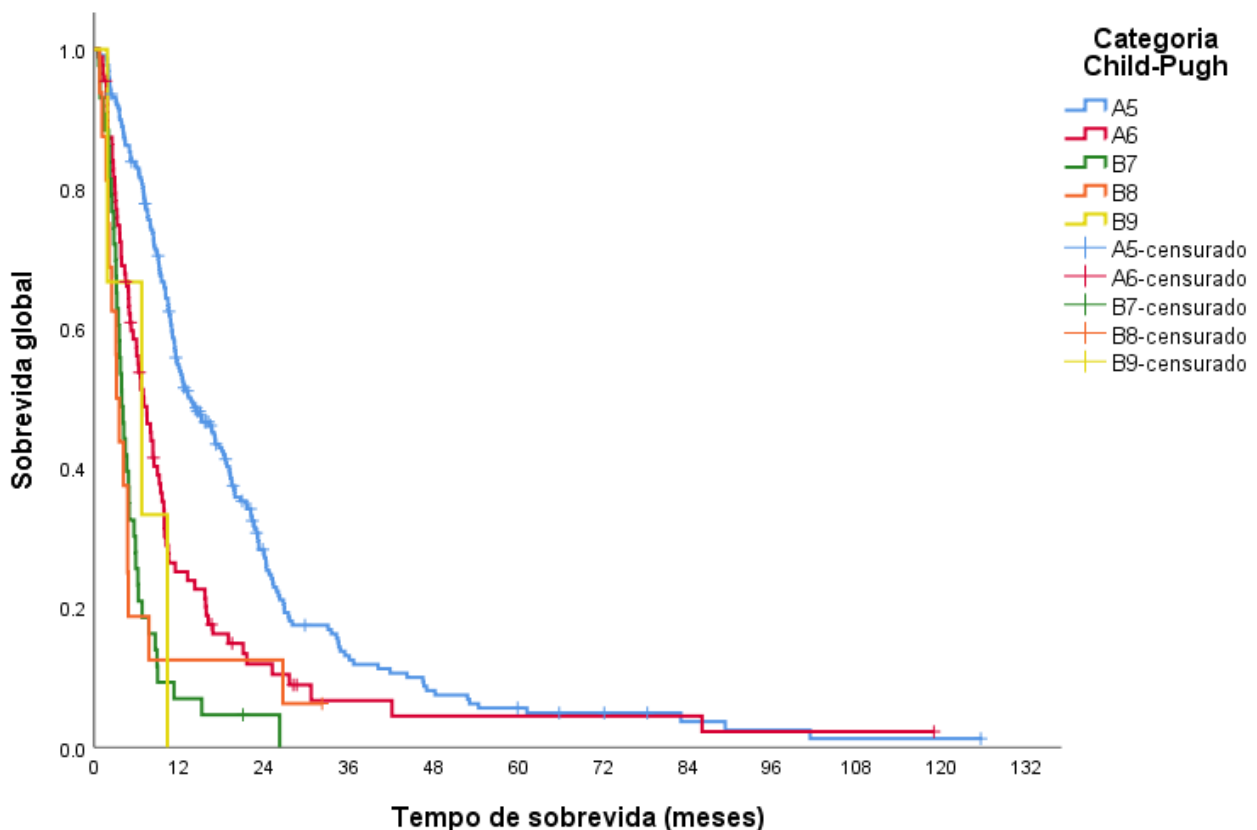
BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer System

Fonte: autoria própria

A SG mediana foi avaliada levando em consideração a classificação Child-Pugh dos participantes no início do tratamento com sorafenibe. Na amostra do estudo, foi

observado que quanto melhor a classificação Child-Pugh, maior a SG mediana, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A única exceção com relação à diminuição da SG mediana de acordo com as maiores pontuações no escore se deu com relação à categoria B(9), provavelmente devido ao baixo número de indivíduos da amostra que apresentavam essa categoria (n=3), não possibilitando assim uma análise fidedigna desse subgrupo. Foi demonstrado também que os pacientes classificados como A(6) [HR 1,8 (IC95% 1,4-2,4)], B(7) [HR 4,0 (IC95% 2,8-5,7)], B(8) [HR 3,1 (IC95% 1,8-5,3)] e B(9) [HR 3,3 (IC95% 1,1-10,7)] apresentaram maior risco de morte com relação àqueles classificados como A(5) (Tabela 11 e Figura 6).

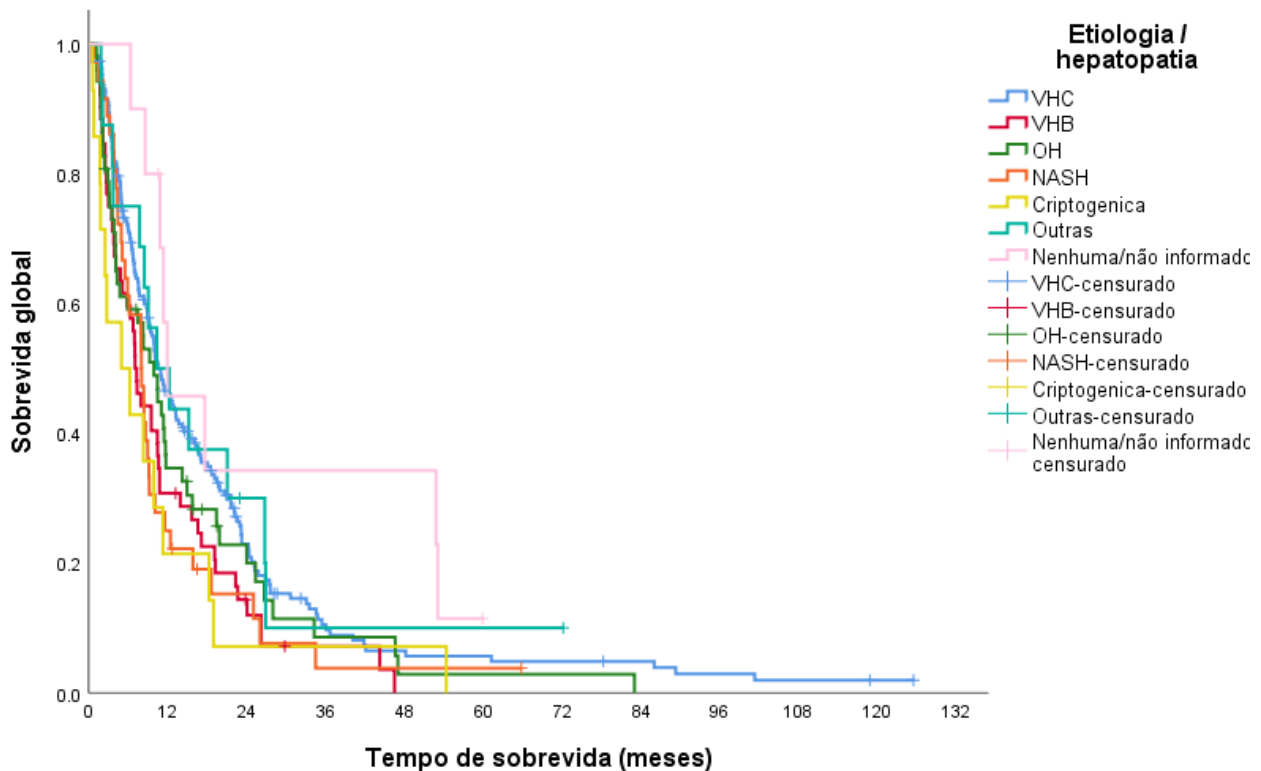
Figura 6 – SG de acordo com a classificação Child-Pugh no início do tratamento com sorafenibe



Fonte: autoria própria

Foi avaliada a SG mediana de acordo com as diferentes etiologias relacionadas à ocorrência do CHC. A SG mediana observada nos participantes com VHC foi de 10,5 meses (IC95% 8,4-12,7). Os subgrupos com as demais etiologias foram comparados ao subgrupo com VHC, visto que tal etiologia foi a mais frequente na amostra analisada, correspondendo a mais de 50% dos pacientes avaliados. Quando comparado ao grupo com VHC, os participantes com VHB ($p=0,019$), NASH ($p=0,049$) e cirrose criptogênica ($p=0,040$) demonstraram diferença significativa na SG mediana, com 7,1 (IC95% 5,7-8,4), 8,0 (IC95% 7,3-8,7) e 5,0 (IC95% 0-11,4) meses, respectivamente. Adicionalmente, os pacientes desses mesmos subgrupos apresentaram maior risco de morte com relação àqueles com VHC [VHB - HR 1,5 (IC95% 1,1-2,0), NASH - HR 1,5 (IC95% 1,0-2,1) e cirrose criptogênica – HR 1,8 (IC95% 1,0-3,1)]. Comparado ao VHC, não foi observada diferença significativa para os grupos com histórico de alcoolismo, outras etiologias (como reação autoimune, hemocromatose, esquistossomose, deficiência de A1AT) e de origem desconhecida ou não informada, com SG mediana de 9,9 (IC95% 6,9-12,9), 10,3 (IC95% 4,1-16,6) e 12,0 (IC95% 3,0-20,9) meses, respectivamente (Tabela 11 e Figura 7).

Figura 7 – SG de acordo com a etiologia da doença



VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B; OH: alcoolismo; NASH: *nonalcoholic steatohepatitis* – esteato-hepatite não alcoólica

Fonte: autoria própria

A avaliação de segurança com relação ao tratamento com sorafenibe foi realizada de acordo com duas variáveis. A primeira, conforme já apresentado na Tabela 7, avaliou a porcentagem de participantes que necessitaram interromper o tratamento devido à toxicidade. Assim, dentre os 351 pacientes que já haviam interrompido o tratamento até o momento da coletas dos dados, 86 (24,5%) o fizeram devido à toxicidade.

Adicionalmente, na Tabela 12 foi avaliada a proporção de participantes que apresentaram boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe, pelo menos, conforme sua recomendação mínima em bula (400 mg – 2 comprimidos – ao dia), de acordo com avaliação médica disponível no prontuário.

Tabela 12 – Tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe

O tratamento com sorafenibe foi bem tolerado?	n	%
Sim	267	72,6
Não	101	27,4

Fonte: autoria própria

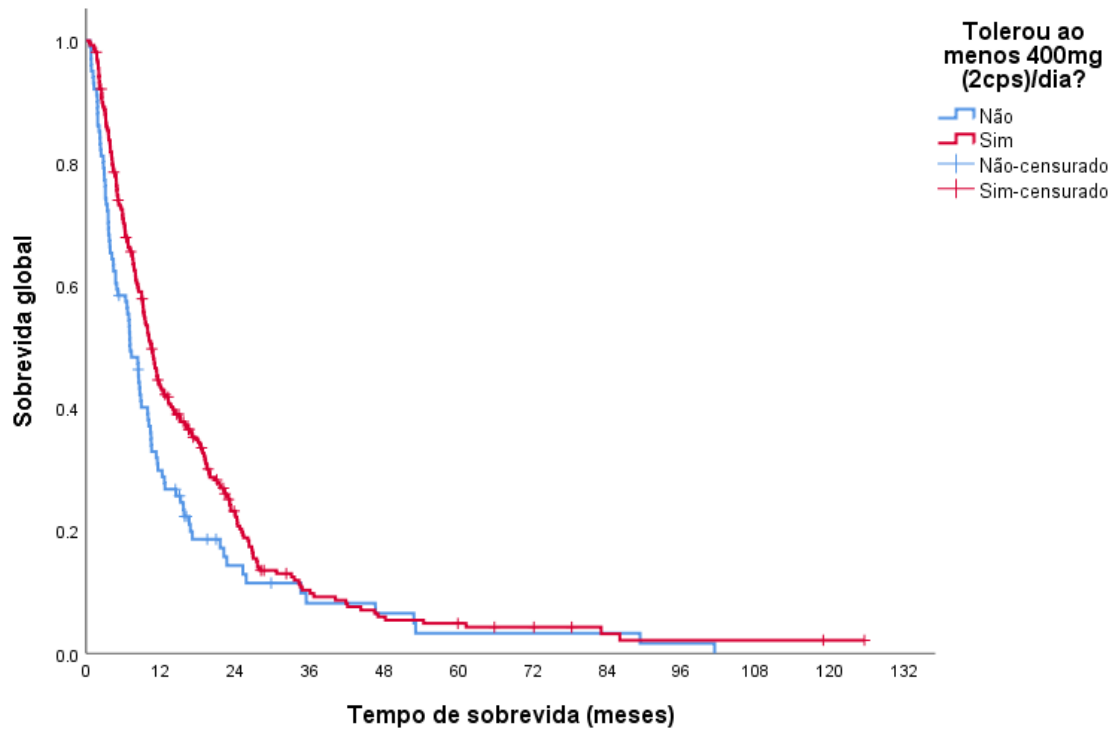
Complementarmente, foi avaliada a influência da boa tolerabilidade ao tratamento na SG dos participantes. Assim, os participantes que tiveram boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe apresentaram maior SG mediana [10,5 meses (IC95% 9,2-11,8) com relação àqueles que não tiveram boa tolerabilidade [7,1 meses (5,5-8,7)] ($p=0,011$) (Tabela 13 e Figura 8).

Tabela 13 – SG de acordo com a tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe

SG – O tratamento com sorafenibe foi bem tolerado?	SG Mediana (IC95%) (meses)	Valor de p
Sim	10,5 (9,2-11,8)	0,011
Não	7,1 (5,5-8,7)	

Fonte: autoria própria

Figura 8 – SG de acordo com a tolerabilidade ao tratamento



Fonte: autoria própria

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados de forma retrospectiva os dados de 368 pacientes diagnosticados com CHC avançado e tratados com sorafenibe no ICESP.

Alinhado com a literatura mundial, que indica disparidade de gênero na incidência do câncer hepático em quase todos os países, com taxas entre os homens geralmente sendo duas a três vezes maiores do que as taxas entre as mulheres (MCGLYNN, 2015; VILLANUEVA, 2019), a população deste estudo também foi predominantemente masculina, em uma razão de 3:1 (masculino:feminino). Embora a incidência de câncer hepático estimada no Brasil em 2020 tenha sido na proporção de cerca de 1,5:1 (masculino:feminino) (IARC, 2023b), é possível que a incidência em homens no presente estudo tenha sido ainda maior devido ao tamanho amostral ser relativamente limitado e ao estudo ser monocêntrico, ocasionando um possível viés de seleção. Além disso, o estudo clínico randomizado referência (estudo SHARP) que avaliou a eficácia e segurança de sorafenibe no CHC, também exclusivamente estágio avançado, demonstrou uma disparidade de gênero ainda maior dentre seus participantes, na proporção de mais de 6:1 (masculino:feminino) (LLOVET, 2008b).

A idade média encontrada na amostra deste estudo, 61,5 anos (DP 10,4) foi similar ao encontrado no estudo SHARP (64.9 ± 11.2) (LLOVET, 2008b) e em estudos que avaliaram o CHC avançado no contexto de mundo real na população sul-americana e brasileira (LEATHERS, 2019; CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, 2019).

As etiologias presentes na amostra avaliada neste estudo também estão alinhadas com a literatura e com a população do estudo SHARP. A etiologia predominante na população do presente estudo foi a infecção pelo VHC, seguida por infecção pelo VHB e alcoolismo, ambos na mesma proporção, NASH e cirrose criptogênica. No estudo SHARP, VHC, VHB e alcoolismo também foram as três etiologias mais prevalentes (LLOVET, 2008b).

A classificação Child-Pugh da amostra deste estudo apresentou uma diferença relevante com relação à amostra do estudo SHARP. Embora a classificação Child-Pugh A tenha sido a mais prevalente em ambos os estudos, a amostra do presente projeto foi composta de 16,8% de pacientes Child-Pugh B, enquanto no

estudo SHARP somente 5% da população alocada no tratamento com sorafenibe apresentava a classificação Child-Pugh B (LLOVET, 2008b).

Como este estudo se trata de uma avaliação no contexto de mundo real, é esperado que sua população seja composta por pacientes também com pior prognóstico, uma vez que na prática clínica não são utilizados tantos critérios como em um estudo randomizado para a inclusão do paciente em um tratamento específico. Nesse sentido, outros estudos observacionais também apresentaram maiores proporções de pacientes incluídos classificados como Child-Pugh B (CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, 2019; LONGO, 2018; DOYLE, 2016). No caso do estudo SHARP, por exemplo, a inclusão de participantes classificados somente como Child-Pugh A foi definida já nos critérios de elegibilidade do estudo clínico (LLOVET, 2008b). Como a classificação Child-Pugh é um importante fator prognóstico no CHC, tal diferença pode influenciar significativamente as avaliações de efe do sorafenibe.

A distribuição dos participantes entre os estágios BCLC na amostra deste estudo foi similar à do estudo SHARP, ambas as populações com predomínio de participantes no estágio BCLC C (LLOVET, 2008b). Como a população alvo do tratamento com sorafenibe é de pacientes com CHC avançado, tal predominância era esperada na amostra do estudo.

Os pacientes que compõem a amostra deste estudo apresentavam, quase em sua totalidade, a escala de performance ECOG classificada como 0 ou 1. Tal característica também foi encontrada na população do estudo randomizado SHARP e em um estudo de mundo real para avaliação da efetividade do sorafenibe em pacientes com CHC, ambos os estudos com cerca de 90% da amostra classificada com 0-1 (LLOVET, 2008b; DOYLE, 2016).

A efetividade do tratamento com sorafenibe foi avaliada através das variáveis tempo até a progressão e sobrevida global. O tempo até a progressão foi dividido em duas variáveis, TTP radiológica e TTP sintomática. Esses resultados foram comparados com os obtidos no estudo clínico randomizado SHARP, que levou a aprovação do sorafenibe para o tratamento de CHC avançado. Tais comparações foram realizadas com a finalidade de verificar se os resultados deste estudo de mundo real reproduziriam os mesmos obtidos através de um estudo clínico randomizado.

Assim, o TTP radiológica observado no grupo tratado com sorafenibe no estudo clínico randomizado SHARP foi 5,5 meses (IC95% 4,1-6,9), enquanto neste estudo de mundo real foi 5,3 meses (IC95% 4,7-6,0) (LLOVET, 2008b). Assim, os resultados demonstraram grande semelhança, indicando reprodutibilidade nos resultados dessa variável. Já o TTP sintomática apresentado no estudo SHARP foi 4,1 meses (IC95% 3,5-4,8) e neste estudo foi 2,3 meses (IC95% 1,3-3,4), demonstrando diferença significativa entre os resultados obtidos para essa análise (LLOVET, 2008b).

Desse modo, foi demonstrada semelhança entre os resultados obtidos para a variável TTP radiológica, mas uma diferença significativa com relação a comparação dos resultados encontrados para TTP sintomática / clínica. Diante disso, é possível inferir que para uma análise objetiva como TTP radiológica, cuja resultado está atrelado a uma ferramenta como exame de imagem, o viés de avaliação é minimizado.

Já com relação ao TTP sintomática, além de ser uma análise subjetiva, não foi possível implementar neste estudo a mesma ferramenta utilizada no estudo SHARP para direcionar tal avaliação. No estudo SHARP, a definição da progressão sintomática se deu através da variação da pontuação na aplicação do questionário padronizado *Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8* (FHSI8) ou da classificação 4 na escala ECOG. No presente estudo, devido ao seu delineamento retrospectivo, não haveria a possibilidade de aplicação de questionário para essa finalidade. Além disso, com relação à escala ECOG, na instituição em que os dados foram coletados não havia campo estruturado para a coleta dessa informação no passado. Ainda sobre a escala ECOG, foi verificado durante a coleta dos dados que grande parte dos pacientes não tinham a escala atualizada a cada consulta, em muitos casos, inclusive, o paciente se mantinha classificado como 0 ou 1 desde o diagnóstico até a ocorrência de óbito. Por esse motivo, não seria possível considerar essa informação para definir o momento da progressão clínica / sintomática.

Além disso, por se tratar de um estudo de mundo real e retrospectivo, as informações sobre progressão sintomática / clínica foram extraídas das descrições médicas realizadas nos prontuários dos participantes. Nesse sentido, tal avaliação

não foi padronizada, uma vez que os dados coletados se referem a um período extenso de atendimento (de 2009 a 2021) e os pacientes foram acompanhados por diferentes médicos, que podem ter utilizado critérios distintos para a determinação e registro da progressão clínica / sintomática. Dessa forma, não foi possível a utilização de critérios mais objetivos que permitissem maior acurácia na determinação desse tipo de progressão.

Diante das limitações discutidas, o resultado de TTP sintomática neste estudo foi obtido de maneira muito distinta da obtenção dessa informação no estudo SHARP. Assim, possivelmente, esse seja o motivo da discrepância do resultado dessa variável entre os estudos.

Também foram comparados os resultados de sobrevida entre este estudo de mundo real e o estudo clínico randomizado SHARP. Embora as diferenças não tenham sido consideradas estatisticamente significantes, a SG mediana observada neste estudo [9,6 meses (IC95% 8,5-10,7)] foi menor do que a encontrada na amostra do estudo SHARP tratada com sorafenibe [10,7 meses (IC95% 9,4-13,3)] e maior do que a amostra alocada no grupo placebo [7,9 meses (IC95% 6,8-9,1)] (LLOVET, 2008b). Possivelmente, a diferença encontrada entre a população deste estudo e do grupo tratado com sorafenibe no estudo SHARP seja devida às diferentes metodologias entre um estudo de mundo real *versus* um estudo clínico randomizado.

Conforme discutido anteriormente, estudos clínicos randomizados são considerados padrão ouro para a comprovação de eficácia de uma nova molécula justamente devido a todos os controles que visam a redução de vieses que possam influenciar a análise de eficácia, como critérios de elegibilidade e descontinuação restritos, controle de adesão ao tratamento etc. Diante disso, estudos clínicos randomizados apresentam alta validade interna. Em contrapartida, esses estudos podem apresentar uma baixa generabilidade externa, uma vez que no contexto real da prática clínica não é viável a utilização de tantos controles na escolha do tratamento e no acompanhamento do paciente.

Nos estudos de mundo real é possível verificar a efetividade de um tratamento exatamente no contexto real da prática clínica. Isso inclui uma amostra de pacientes heterogênea, com diferentes patologias concomitantes e com possíveis falhas na

adesão ao tratamento. Por esse motivo, o fato de a SG neste estudo ter sido menor do que a do grupo tratado com sorafenibe no estudo SHARP já era esperada.

No contexto de mundo real, existem algumas publicações de estudos que também avaliaram a efetividade do sorafenibe no CHC ao redor do mundo. No entanto, não há uma consistência entre seus resultados de efetividade. A análise de SG, por exemplo, varia de aproximadamente 5 a 32 meses dentre esses estudos. Um fator que parece provocar essa variação nos resultados é a diferença do contexto e prática clínica em cada estudo / instituição. Os resultados com maiores sobrevidas, no geral, são originados de estudos que avaliaram uma amostra com inclusão de pacientes em diversos estágios, e não só aqueles em estágio avançado. Dentre os estudos de mundo real, também varia a prática clínica com relação à manutenção da medicação mesmo em pacientes que demonstrem intolerância / toxicidade ao tratamento (CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, 2019; LONGO, 2018; DOYLE, 2016; LEATHERS, 2019; BRANCO, 2017).

A SG mediana dos pacientes com progressão radiológica na descontinuação do tratamento com sorafenibe foi significativamente maior do que a SG daqueles com progressão sintomática (HR 3,1). Adicionalmente, dentre os participantes que apresentaram progressão da doença durante o tratamento com sorafenibe, 75,1% apresentaram progressão radiológica e 24,9% tiveram progressão sintomática / clínica. No entanto, esses resultados devem ser analisados com cautela devido às limitações com relação à análise de progressão sintomática / clínica, conforme já discutido anteriormente.

A SG também foi avaliada de acordo com a escala de performance ECOG no início do tratamento com sorafenibe. Assim, foi observado neste estudo que os pacientes classificados como ECOG 0 no início do tratamento apresentaram SG mediana significativamente maior do que os que haviam sido classificados com ECOG 1 (HR 1,8). Embora, conforme já discutido anteriormente, as informações coletadas sobre a escala ECOG podem não ter sido completamente fidedignas com a realidade, o resultado obtido nesta análise está condizente com o esperado, uma vez que os pacientes com melhor capacidade funcional no início do tratamento tenderam a apresentar maior tempo de SG mediana.

Nesse mesmo sentido, pacientes com estádio BCLC B (intermediário) no início do tratamento com sorafenibe apresentaram SG mediana significativamente maior do que àqueles com estádio BCLC C (avançado) [(HR 1,5 (IC95% 1,2-2,0)]. O resultado obtido na referida análise está alinhado com a literatura (LEATHERS, 2019; BRANCO, 2017; DOYLE, 2016) e de acordo com o esperado, já que pacientes em estadiamento mais avançado apresentaram menor tempo de SG mediana.

Conforme esperado, pacientes com melhores escores na classificação Child-Pugh de gravidade da doença hepática apresentaram maiores SG medianas. Assim, pacientes classificados como Child-Pugh A(5), A(6), B(7), B(8) e B(9) apresentaram, respectivamente, SG em meses de 13,7 (HR 1); 7,0 (HR 1,8); 3,9 (HR 4,0); 3,2 (HR 3,2) e 6,7 (HR 3,3). A única exceção com relação à diminuição da SG mediana de acordo com as maiores pontuações no escore se deu com relação à categoria B(9), provavelmente devido ao baixo número de indivíduos da amostra que apresentavam essa categoria (n=3), não possibilitando assim uma análise fidedigna desse subgrupo.

Com relação à etiologia da doença, o subgrupo diagnosticado com VHC apresentou a maior SG mediana observada, seguido de alcoolismo, NASH, VHB e cirrose criptogênica. Não há um racional que explique essa diferença entre as etiologias na SG, havendo a possibilidade de que as diferenças entre os subgrupos podem ter sido encontradas ao acaso.

A duração mediana do tratamento com sorafenibe na população analisada foi de cerca de 4 meses e o principal motivo para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença (70,9%), seguido de toxicidade ao tratamento (24,5%). No estudo randomizado SHARP a duração mediana do tratamento foi em torno de 5 meses e o principal motivo para descontinuação foi a ocorrência de eventos adversos tanto no grupo tratado com sorafenibe (38,05%), quanto no grupo que recebeu placebo (37,19%) (LLOVET, 2008b). A maior proporção de interrupção do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos / toxicidade é esperada em estudos clínicos randomizados, uma vez que a busca de eventos adversos é comumente realizada de forma ativa nesse tipo de estudo, através de perguntas direcionadas e frequentes, aumentando assim a chance de captação dessa informação e detecção da necessidade de interrupção do tratamento devido a possível toxicidade. Adicionalmente, como a alta descontinuação por evento adverso ocorreu em ambos

os grupos (ativo e placebo) no estudo clínico randomizado, há a possibilidade de que sintomas relacionados à progressão da doença tenham sido considerados como eventos adversos, levando à interrupção do tratamento possivelmente devido a critérios de descontinuação restritos, comuns em estudos clínicos de fase 3.

Adicionalmente, foi observado que 27,4% dos pacientes avaliados não apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe, embora nem todos tenham necessitado de interrupção do tratamento por esse motivo.

Uma limitação do presente estudo com relação a avaliação de segurança/tolerabilidade é que, por se tratar de um delineamento de coleta retrospectiva, não foi possível captar exatamente quais eventos adversos foram responsáveis pela descontinuação do tratamento ou pela sua toxicidade identificada, já que muitas vezes a descrição no prontuário não entrava em detalhes com relação aos eventos adversos específicos que haviam sido determinantes para definir que o participante não havia tolerado bem o tratamento.

Adicionalmente, foi avaliado o impacto da segurança na sobrevida dos pacientes da amostra avaliada. Assim, os participantes que tiveram boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe apresentaram SG mediana significativamente maior do que àqueles que não tiveram. Tal resposta era esperada, uma vez que os pacientes que não apresentam boa tolerabilidade podem necessitar de diminuição de dose, descontinuação temporária do tratamento até a recuperação com relação aos eventos adversos ou a interrupção permanente do tratamento. Assim, é possível inferir que a ocorrência de eventos adversos pode impactar direta e negativamente a efetividade do tratamento.

Nos últimos anos, tem havido uma crescente conscientização e aceitação de estudos de mundo real por parte de diferentes *stakeholders*, incluindo médicos, empresas farmacêuticas, reguladores e pacientes. Diversas autoridades regulatórias têm elaborado guias e diretrizes para a utilização de estudos e dados de mundo real, ao mesmo tempo que reconhecem vários desafios na coleta e análise dos dados de mundo real (DANG, 2023).

Um desafio importante na realização de estudos de mundo real retrospectivos é contornar as limitações com relação à padronização, disponibilização e maior

detalhamento dos dados. Por esse motivo, no presente estudo ocorreram limitações com relação às análises referentes a progressão sintomática e segurança.

No presente estudo, foi possível observar a importância dos dados de mundo real para complementar as informações obtidas através de estudos clínicos randomizados. No caso em questão, foi possível verificar uma queda, embora não significativa, na sobrevida dos pacientes tratados com sorafenibe, além de um alinhamento entre os tempos até progressão radiológica.

6. CONCLUSÕES

A partir dos resultados deste estudo de mundo real, é possível concluir que:

a) O TTP sintomática / clínica [2,3 meses (IC95% 1,3-3,4)] no contexto de mundo real foi inferior ao encontrado no estudo randomizado SHARP [4,1 meses (IC95% 3,5-4,8)], porém essa análise apresenta limitações em um delineamento de estudo retrospectivo;

b) O TTP radiológica [5,3 meses (IC95% 4,7-6,0)] no contexto de mundo real foi semelhante ao observado no estudo randomizado SHARP [5,5 meses (IC95% 4,1-6,9)];

c) A SG observada neste estudo [9,6 meses (IC95% 8,5-10,7)] foi menor do que a encontrada no estudo SHARP [10,7 meses (IC95% 9,4-13,3)], mas essa diferença não foi considerada significativa;

d) O tipo de progressão ao tratamento com sorafenibe demonstrou ter influência na SG mediana na amostra avaliada. A SG mediana do grupo com progressão radiológica foi de 11,5 meses (IC 95% 9,7-13,2), enquanto a SG do grupo com progressão sintomática / clínica foi de 3,6 meses (IC95% 2,6-4,7) [HR 3,1 (IC95% 2,3-4,1)];

e) A escala de performance ECOG no início do tratamento com sorafenibe também demonstrou influenciar a SG. A SG mediana da amostra classificada com ECOG 0 foi de 12,3 meses (IC95% 9,9-14,6) e daqueles classificados com ECOG 1 foi de 7,0 meses (IC95% 5,6-8,4) [HR 1,8 (IC95% 1,4-2,3)];

f) O estágio BCLC no início do tratamento com sorafenibe também parece ter influência na SG, já que o grupo classificado como BCLC B apresentou SG mediana de 14,5 meses (IC95% 10,5-18,5) e do grupo BCLC C apresentou SG de 8,5 meses (IC95% 7,2-9,8) [HR 1,5 (1,2-2,0)];

g) A classificação Child-Pugh também demonstrou influência na SG mediana, sendo que aqueles classificados como A(5) apresentaram maior SG [13,7 meses (IC95% 10,4-17,0)] do que as demais classificações [A6: 7,0 meses (IC95% 5,3-8,8)]

e HR 1,8 (IC95% 1,4-2,4); B7: 3,9 meses (3,2-4,7) e HR 4,0 (2,8-5,7); B8: 3,2 meses (2,3-4,0) e HR 3,1 (1,8-5,3); B9: 6,7 meses (0-14,5) e HR 3,3 (1,1-10,7);

h) A influência da etiologia na SG também foi demonstrada para alguns subgrupos. A etiologia mais frequente na amostra foi VHC, que apresentou a maior sobrevida com relação aos demais subgrupos, com SG mediana de 10,5 meses (IC95% 8,4-12,7). Os subgrupos com VHB [7,1 meses (IC95% 5,7-8,4) e HR 1,5 (IC95% 1,1-2,0)], NASH [8,0 meses (IC95% 7,3-8,7) e HR 1,5 (IC95% 1,0-2,1)] e cirrose criptogênica [5,0 meses (IC95% 0-11,4) e HR 1,8 (IC95% 1,0-3,1)] demonstraram diferença significativa com relação à amostra com VHC. Já os subgrupos com alcoolismo [9,9 meses (IC95% 6,9-12,9), outras etiologias (como reação autoimune, hemocromatose, esquistossomose, deficiência de A1AT) [10,3 meses (IC95% 4,1-16,6)] e de origem desconhecida ou não informada [12,0 meses (IC95% 3,0-20,9)] não apresentaram diferença significativa com relação à amostra com VHC;

i) O principal motivo para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença;

j) 27,4% da população avaliada não apresentou boa tolerabilidade ao tratamento com sorafenibe e 24,5% da população total necessitou que o tratamento fosse interrompido devido a toxicidade. Foi demonstrado também que o subgrupo de participantes que não tolerou o tratamento apresentou SG mediana significativamente inferior [7,1 meses (IC95% 5,5-8,7)] com relação aos que tiveram boa tolerabilidade [10,5 meses (IC95% 9,2-11,8)];

k) Portanto, os resultados das análises de efetividade indicam que o tratamento com sorafenibe foi efetivo na população avaliada. SG e TTP radiológica não apresentaram diferença significativa com relação aos resultados do estudo SHARP, demonstrando um alinhamento entre os resultados de mundo real e de um estudo clínico randomizado. O TTP sintomática / clínica apresentou diferença significativa com relação ao estudo SHARP, mas tal resultado deve ser avaliado com cautela, pois a análise foi realizada com diversas limitações. Todos os fatores analisados (tipo de progressão, ECOG, BCLC, Child-Pugh e etiologia) demonstraram influência na SG mediana da amostra. Com relação à segurança, uma parcela

significativa da amostra não tolerou bem o tratamento com sorafenibe, necessitando de descontinuação precoce do tratamento, o que influenciou negativamente a SG.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Devido às limitações ocasionadas pelo delineamento retrospectivo, especialmente com relação à definição de progressão sintomática e dados de segurança, seria interessante a realização de trabalhos futuros considerando a realização de estudo de mundo real no mesmo contexto do presente estudo, porém com coleta prospectiva, visando a minimização da falta de padronização das informações, além da redução de dados faltantes.

Além disso, a realização de estudo de mundo real multicêntrico poderia aumentar a heterogeneidade da população avaliada e das práticas clínicas de cada instituição de saúde, permitindo uma generabilidade ainda maior dos resultados.

REFERÊNCIAS¹

BÍBLIA. Romanos. In: **A Bíblia Sagrada**. Tradução de João Ferreira de Almeida. Edição Revista e Corrigida. Brasília: Sociedade bíblica do Brasil, 1969.

BLONDE, Lawrence et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Advances in therapy*, v. 35, p. 1763-1774, 2018.

BRANCO, Fernanda et al. The impact of early dermatologic events in the survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. ***Annals of Hepatology***, v. 16, n. 2, p. 263-268, 2017.

CABOMETYX: comprimido revestido. Responsável técnico Heloisa Zeringota. São Paulo: Ipsen, 2023. Bula de remédio.

CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, Rogério et al. Experience with Sorafenib in 3 Hospitals in Sao Paulo. ***Annals of Hepatology***, v. 18, n. 1, p. 172-176, 2019.

CHENG, Ann-Lii et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. ***The lancet oncology***, v. 10, n. 1, p. 25-34, 2009.

CHILD, Charles Gardner. Surgery and portal hypertension. ***Major Probl Clin Surg.***, p. 1-85, 1964.

CYRAMZA: Solução para diluição injetável. Responsável técnico Felipe B. Z. da Silva. São Paulo: Eli Lilly, 2022. Bula de remédio.

¹ De acordo com ABNT NBR 6023

DANG, Amit. Real-World Evidence: A Primer. **Pharmaceutical Medicine**, v. 37, n. 1, p. 25-36, 2023.

DOYLE, Adam et al. Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multi-centre real-world study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 51, n. 8, p. 979-985, 2016.

FDA. Real-World Evidence. Disponível em: <<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>>. Acesso em: 05 de outubro de 2023.

GALLE, Peter R. et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Journal of hepatology**, v. 69, n. 1, p. 182-236, 2018.

GALLE, Peter R. et al. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. **Future oncology**, v. 17, n. 10, p. 1237-1251, 2021.

HEIMBACH, Julie K. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 358-380, 2018.

IARC. Cancer fact sheets: stomach cancer. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>. Acesso em: 06 de setembro de 2023]a.

IARC. Cancer today. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1>. Acesso em: 06 de setembro de 2023]b.

ICESP. Disponível em: <<https://icesp.org.br/o-icesp/>>. Acesso em: 05 de outubro de 2023.

IMFINZI: solução injetável para infusão intravenosa. Responsável técnico Mauricio Rivas Marante. São Paulo: AstraZeneca, 2023. Bula de remédio.

LEATHERS, James S. et al. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 53, n. 6, p. 464-469, 2019.

LENVIMA: cápsula dura. Responsável técnico Gladys Tiemi Morishita Silva. São Paulo: United Medical, 2023. Bula de remédio.

LLOVET, Josep M.; BRUIX, Jordi. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. **Hepatology**, v. 37, n. 2, p. 429-442, 2003.

LLOVET, Josep M. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 10, p. 698-711, 2008a.

LLOVET, Josep M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 378-390, 2008b.

LLOVET, Josep M. et al. Hepatocellular carcinoma. **Nature reviews. Disease primers**, v. 7, n. 1, p. 6, 2021.

LLOVET, Josep M. et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 19, n. 3, p. 151-172, 2022.

LONGO, Larisse et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a real-life experience. **Digestive Diseases**, v. 36, n. 5, p. 377-384, 2018.

MARISI, Giorgia et al. Ten years of sorafenib in hepatocellular carcinoma: Are there any predictive and/or prognostic markers?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 36, p. 4152, 2018.

MAURO, Ezequiel; FORNER, Alejandro. Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 update: Linking prognosis prediction and evidence-based treatment recommendation with multidisciplinary clinical decision-making. **Liver International**, v. 42, n. 3, p. 488-491, 2022.

MCGLYNN, Katherine A.; PETRICK, Jessica L.; LONDON, W. Thomas. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **Clinics in liver disease**, v. 19, n. 2, p. 223-238, 2015.

MORIGUCHI, Michihisa; UMEMURA, Atsushi; ITOH, Yoshito. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. **Clinical journal of gastroenterology**, v. 9, n. 4, p. 184-190, 2016.

NEXAVAR: Comprimido revestido. Responsável técnico Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer, 2022. Bula de remédio.

OKEN, Martin M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **American journal of clinical oncology**, v. 5, n. 6, p. 649-656, 1982.

OPDIVO: solução injetável. Responsável técnico Tais Helena Daronco Conti. São Paulo: Bristol-Myers Squibb, 2023. Bula de remédio.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British journal of surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

REIG, Maria et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. **Journal of hepatology**, v. 76, n. 3, p. 681-693, 2022.

SOK, Miha et al. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, p. 3793-3798, 2019.

STIVARGA: comprimido revestido. Responsável técnico Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer, 2022. Bula de remédio.

TECENTRIQ: solução para diluição para infusão. Responsável técnica Liana Gomes de Oliveira. São Paulo: Roche, 2023. Bula de remédio.

TSILIMIGRAS, Diamantis I.; AZIZ, Hassan; PAWLIK, Timothy M. Critical analysis of the updated Barcelona clinic liver cancer (BCLC) group guidelines. **Annals of Surgical Oncology**, v. 29, n. 12, p. 7231-7234, 2022.

TSORIS, Andrea; MARLAR, Clinton A. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2023.

VILLANUEVA, Augusto. Hepatocellular carcinoma. reply. **The New England journal of medicine**, v. 381, n. 1, p. e2, 2019.

YANG, Chen et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 4, p. 203-222, 2023.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Súmula curricular

FORMAÇÃO ACADÊMICA

- Mestrado em andamento - Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Fevereiro/2020 – Atualmente

- Especialização em Pesquisa Clínica – Principles and Practice of Clinical Research

Harvard Medical School

Fevereiro/2015 – Outubro/2015

- Graduação em Farmácia-Bioquímica

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – São Paulo – Brasil

Março/2006 – Junho/2012

HISTÓRICO PROFISSIONAL

- Libbs Farmacêutica

Agosto/2021 – atualmente: Gerente de Pesquisa Clínica

Principais atividades: Gerenciamento da equipe de Pesquisa Clínica, contemplando os núcleos de Desenvolvimento/Concepção, Ético/Regulatório e Monitoria; avaliação da viabilidade clínica de novos projetos; realização de discussões/reuniões junto à

ANVISA sobre o caminho clínico proposto para novos projetos e sobre os delineamentos e planos clínicos propostos para novos produtos, avaliação da documentação clínica e aplicabilidade às normas regulatórias brasileiras em processos de Due Diligence para possíveis projetos a serem realizados em parcerias externas.

Agosto/2016 – Jul/2021: Especialista em Pesquisa Clínica

Principais atividades: Desenvolvimento clínico e elaboração de protocolos de estudos clínicos fases 1, 2, 3 e 4, de acordo com ICH-GCP e regulamentações aplicáveis (ANVISA e CNS); - Avaliação de dossiê não-clínico, clínico e clínico-regulatório em processos de due diligence para possíveis parcerias de novos projetos; - Preparação de dossiê não clínico e clínico para registro de medicamentos, biossimilares, produtos para a saúde, suplementos alimentares e cosméticos; - Discussões junto à ANVISA sobre delineamento clínico e estratégia clínico-regulatório de novos projetos; - Avaliação de literatura científica relacionada à patologia e indicação terapêutica dos produtos investigacionais; - Avaliação da viabilidade clínica de novos projetos; - Revisão e auxílio no delineamento estatístico e cálculo de tamanho amostral, realizado por bioestatístico; - Definição do comparador do estudo clínico, através de subsídios farmacológicos; - Definição e validação do modelo experimental a ser utilizado em cada estudo clínico; - Seleção das variáveis primárias e secundárias, através de suporte por literatura científica, para confirmação das hipóteses dos estudos clínicos; - Definição do tipo e método para mascaramento dos estudos clínicos simples-cegos ou duplo-cegos; - Elaboração de Termo de Consentimento; - Elaboração das ferramentas de estudos, como Diário do Participante; - Suporte no delineamento de Case Report Form (CRF); - Elaboração de orçamento de estudos clínicos; - Avaliação dos resultados e elaboração do relatório final de estudo clínico (CSR); - Elaboração de Procedimento Operacional Padrão (POP) relacionado à Pesquisa Clínica. Áreas terapêuticas de experiência: doença de Parkinson; oncologia; hipertensão; dermatite; intolerância à lactose; contracepção; atrofia vaginal; reposição hormonal; diabetes; anti-sinais de envelhecimento; artrite reumatoide; rinite; insônia; obesidade; biossimilares.

- Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Julho/2014 – Julho/2016: Analista de Pesquisa Clínica Pleno

Abril/2012 – Junho/2014: Analista de Pesquisa Clínica Júnior

Principais atividades: Desenvolvimento clínico e elaboração de protocolos de estudos clínicos fases 1, 2, 3 e 4, de acordo com ICH-GCP e regulamentações aplicáveis (ANVISA e CNS); - Avaliação de literatura científica relacionada à patologia e indicação terapêutica dos produtos investigacionais; - Avaliação da viabilidade clínica de novos projetos; - Revisão e auxílio no delineamento estatístico e cálculo de tamanho amostral, realizado por bioestatístico; - Definição do comparador do estudo clínico, através de subsídios farmacológicos; - Definição e validação do modelo experimental a ser utilizado em cada estudo clínico; - Seleção das variáveis primárias e secundárias, através de suporte por literatura científica, para confirmação das hipóteses dos estudos clínicos; - Definição do tipo e método para mascaramento dos estudos clínicos simples-cegos ou duplo-cegos; - Participação em reuniões junto à ANVISA para discussão sobre delineamento clínico e estratégia clínico-regulatório de novos projetos; - Elaboração de Termo de Consentimento; - Elaboração das ferramentas de estudos, como Diário do Participante; - Suporte no delineamento de Case Report Form (CRF); - Elaboração de orçamento de estudos clínicos; - Avaliação dos resultados e elaboração do relatório final de estudo clínico (CSR); - Elaboração de Procedimento Operacional Padrão (POP) relacionado à Pesquisa Clínica. Áreas terapêuticas de experiência: enxaqueca, epilepsia, osteoartrite, vaginose, asma, alopecia, rinite, micose, insônia, obesidade

- Eurofarma Laboratórios S.A

Agosto/2011 – Abril/2012: Estagiária em Assuntos Regulatórios

Principais atividades: Auxílio na elaboração de dossiês de registro e pós-registro de medicamentos, suplementos alimentares e cosméticos; - Manutenção dos documentos legais; - Monitoramento da situação de registro dos produtos da empresa junto à ANVISA; - Assistência nas atividades administrativas relacionadas ao Departamento de Assuntos Regulatórios.

QUALIFICAÇÕES

- 10th Annual IMPACCT Real World Evidence

Real World Evidence Conference

Outubro/2022 – United States

- DIA 2022 Annual Meeting

Drug Information Association

Junho/2022 – United States

- DIA 2020 Annual Meeting

Drug Information Association

Junho/2020 – Online

- II Curso sobre desenvolvimento de medicamentos com foco em estudos não clínicos

Ministério da Saúde / CIEnP

Novembro/2019 – Brasil

- 25th International Conference on Advanced Clinical Research and Clinical Trials

Conference Series Ilc LTD

Setembro/2019 – Italy

- DIA 2018 Annual Meeting

Drug Information Association

Junho/2018 – United States

- Bioequivalência

Wissen Consultores Associados

Junho/2017 – Brasil

- Treinamento Continuado em Boas Práticas Clínicas

Invitare Pesquisa Clínica

Maiο/2014 – Junho/2014 (60 horas) – Brasil

- English – Program Study Abroad

Berlitz Corporation

Dezembro/2013 (45 hours) – United States

- Profissionalização em Pesquisa Clínica

CEPIC Pesquisa Clínica

Agosto/2013 – Novembro/2013 (100 hours) – Brasil

IDIOMAS

- English: Advanced

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO DE MUNDO REAL, OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM SORAFENIBE EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATÓCELULAR AVANÇADO.

2. PESQUISADOR : Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

CARGO/FUNÇÃO: Médica oncologista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM/SP 44972

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Coleta retrospectiva – até 12 meses para a coleta.

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Você está sendo convidado a participar voluntariamente (segundo a sua própria vontade) de um estudo que tem como objetivo avaliar a resposta de segurança e eficácia ao tratamento com sorafenibe em um grupo de participantes que, assim como você, receberam esse tratamento para o câncer no fígado.

Rubrica Paciente _____



Rubrica Responsável pelo Consentimento _____





Assim, os resultados poderão ser utilizados no futuro para auxílio nas decisões de tratamento de outros pacientes que possam apresentar essa mesma doença no futuro.

2 – Descrição dos procedimentos

Este estudo é observacional e retrospectivo, ou seja, iremos apenas coletar os seus dados que já estão no prontuário médico, aqueles que já estão guardados no Hospital e são referentes ao seu tratamento e às suas consultas de acompanhamento já realizadas. Caso aceite participar, a sua participação neste estudo será consentir (permitir), através deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a avaliação das suas informações que já foram coletadas no Hospital. Portanto, você não precisará utilizar medicamento algum, nem realizar nenhum exame ou consulta adicional devido à sua participação nesse estudo.

Para responder aos objetivos desse estudo, será necessária a coleta de algumas informações sobre você que estão presentes no seu prontuário médico, como idade, sexo, peso, altura, resultados dos exames realizados, doenças prévias, tratamentos recebidos, efeitos colaterais/adversos, sintomas descritos, possíveis internações e dados sobre a sua resposta ao tratamento e relacionados ao andamento da doença em tratamento. Após a coleta dessas informações de cerca de 400 a 500 participantes, será realizada uma avaliação do conjunto desses dados, para que seja possível obter informações sobre o tratamento com sorafenibe.

Se você concordar em participar deste estudo, os dados descritos acima serão analisados em conjunto com o de outros pacientes, não sendo divulgada, em momento nenhum, a sua identificação e de nenhum outro participante desse estudo.

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados:

A participação nesse estudo não implica em nenhum desconforto ou risco à sua saúde, porém você poderá se sentir constrangido ao permitir o acesso do pesquisador às informações que estão presentes no seu prontuário. Os seus dados pessoais serão anonimizados, ou seja, sem identificação do seu nome. Contudo, os pesquisadores envolvidos nesse estudo terão acesso aos seus dados pessoais contidos no prontuário do hospital, existindo um risco mínimo de quebra de sigilo dos dados coletados. Para diminuir esse risco, os registros dos dados coletados de cada participante da pesquisa serão inseridos em um banco de dados criado especificamente para esse estudo. Todas os pesquisadores que poderão ter acesso aos seus dados coletados nesse estudo têm o dever de manter as suas informações

Rubrica Paciente _____



Rubrica Responsável pelo Consentimento _____





em sigilo (segredo). Os resultados desse estudo poderão ser apresentados em eventos e/ ou publicados em revistas médicas/científicas nacionais e internacionais. No entanto, seus dados pessoais de identificação nunca serão publicados ou divulgados juntamente com esses resultados. Assim, os seus dados serão confidenciais, e os resultados da pesquisa que serão divulgados não apresentarão a sua identificação e de nenhum outro participante, garantindo a manutenção de seu sigilo e privacidade. Em caso de qualquer dano pessoal decorrente dessa pesquisa de coleta de dados, você poderá ser indenizado.

4 – Benefícios para o participante:

Embora não haja um benefício direto a você nessa pesquisa, espera-se que com os dados obtidos seja possível avaliar informações importantes sobre o sorafenibe, levando a um melhor entendimento sobre esse medicamento, e colaborando assim com o tratamento de novos pacientes que venham a apresentar essa mesma doença e que necessitem de tratamento futuramente.

5 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador responsável se compromete, caso houver uma nova informação que altere o que foi previsto durante a obtenção deste consentimento informado, a avisar imediatamente a você, aos demais participantes do estudo e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), providenciando uma nova versão deste termo de consentimento. A pesquisadora principal é a Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz que pode ser encontrada no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, telefone (11) 3893-2686, horário de atendimento 8:00h às 17:00h. A pesquisadora executante é a Angélica Richart Csipak, telefone (11) 3893-2686. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq- FMUSP): Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração Telefones: 2661-7585/ 1548/ 1549. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

6 – Garantia de liberdade de retirada do consentimento:

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Rubrica Paciente _____



Rubrica Responsável pelo Consentimento _____





7 – Direito de confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Além disso, os dados obtidos com essa pesquisa poderão fazer parte de uma publicação científica para divulgação dos resultados obtidos agregados aos de outros participantes. Garantimos que não haverá a sua identificação em nenhuma publicação.

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa:

Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados da pesquisa.

9 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante nesse estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados somente para esta pesquisa:

O Pesquisador do estudo se compromete a utilizar os seus dados coletados somente para a pesquisa explicada acima. Seus dados coletados para essa pesquisa não poderão ser compartilhados para utilização em estudos futuros.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ESTUDO DE MUNDO REAL, OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO TRATAMENTO COM BORAFENIBE EM PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO". Eu discuti com a pesquisadora Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz ou a pesquisadora Angélica Csipak sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica Paciente _____

Rubrica Responsável pelo Consentimento _____





Assino 2 (duas) vias deste documento, as quais uma ficará com o médico e sua equipe e a outra via será entregue para mim.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo ou
pessoa por ele delegada Data ____/____/____

Rubrica Paciente _____



Rubrica Responsável pelo Consentimento _____



APÊNDICE C – Manuscrito em inglês

Real-world, observational, retrospective study to evaluate the effectiveness and safety of treatment with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma

Angélica Richart Csipak¹

Leonardo da Fonseca²

Rossana Verónica Mendoza López³

Maria Del Pilar Estevez Diz⁴

¹ Angélica Richart Csipak, Oncology, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. ORCID 0000-0002-3740-5517

² Leonardo da Fonseca, Oncology, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. ORCID 0000-0002-0216-3618

³ Rossana Verónica Mendoza López, Translational Research in Oncology Center, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. ORCID 0000-0001-7993-767X

⁴ Maria Del Pilar Estevez Diz, Oncology, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo. ORCID 0000-0003-3176-9747

SUMMARY

INTRODUCTION: In 2020, liver cancer accounted for 4.7% of new cancer cases, being the sixth most common malignancy and the third leading cause of cancer-related death globally. Hepatocellular carcinoma (HCC) is responsible for about 90% of liver cancer cases. For cases diagnosed at an advanced stage, systemic therapy is indicated. The first agent to show survival benefit in advanced HCC was sorafenib, in data published in 2008 from a randomized clinical trial that demonstrated its efficacy (SHARP study). Although randomized clinical trials are the gold standard for evaluating the safety and efficacy of new therapeutic agents, the included population may be not representative of the clinical practice. In this sense, real-world studies are important to complement and expand the information previously obtained in randomized clinical trials. Therefore, the objective of this study is to evaluate, in the real-world context, the effectiveness of using sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma, through analyzes of overall survival and time to radiological and clinical/symptomatic progression, in patients treated in a Brazilian Cancer Center.

METHOD: Retrospective data was collected from the medical records of patients treated with sorafenib between 2009 and 2020. Survival curves were estimated using the Kaplan Meier method and compared using the log-rank test. The Cox regression method was used to estimate the hazard ratio and 95% confidence intervals, to evaluate the interaction between potential prognostic factors and survival.

RESULTS: The study included data from 368 patients. The overall survival observed in this study (9.6 months) was comparable to that found in the SHARP study (10.7 months). The time to radiological progression (5.3 months) in the real-world setting was similar to that observed in the SHARP randomized trial (5.5 months). The time to symptomatic progression (2.3 months) was significantly shorter than that found in the SHARP study (4.1 months), but this analysis has limitations in a retrospective study design. The pattern of progression, ECOG performance scale, BCLC stage, Child-Pugh classification and disease etiology have been shown to influence the overall survival of patients. Regarding safety, 27.4% of the population evaluated did not show good tolerability to treatment with sorafenib and 24.5% of the total population required treatment interruption due to toxicity.

CONCLUSION: The results indicate that treatment with sorafenib was effective in the population evaluated. Overall survival and

time to radiological progression did not show a significant difference in relation to the results of the SHARP study, demonstrating an alignment between the real-world results and randomized clinical trial results. The time to symptomatic / clinical progression showed a significant difference in comparison to the SHARP study, but this analysis was carried out with several limitations as it was a retrospective study.

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma; sorafenib; survival.

INTRODUCTION

In 2020, liver cancer accounted for 4.7% (905,677 cases) of new cancer cases, being the sixth most common malignancy, and the third leading cause of cancer-related deaths (8.3%) worldwide (IARC, 2023a). In Brazil, the estimated number of new cases in 2020 was 12,674 (IARC, 2023b). There is a gender unbalance in the incidence of liver cancer in almost all countries, with a 2-3 fold higher rates among men than women, depending on the country assessed (MCGLYNN, 2015; VILLANUEVA, 2019). In Brazil, the estimated incidence in 2020 was also higher in males, with a proportion of about 1.5: 1 (men: women) (IARC, 2023b).

The most common type of primary liver cancer is hepatocellular carcinoma (HCC) representing approximately 90% of cases. (LLOVET, 2021). The main risk factors associated with the development of HCC are chronic infection by the hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) viruses, alcohol abuse and metabolic-associated steatotic liver disease (MORIGUCHI, 2016; VILLANUEVA, 2019).

For cases of diagnosis at an advanced stage or with progression after locoregional therapy, systemic treatment is indicated aiming at slowing tumor progression, increasing survival and controlling symptoms (LLOVET, 2021; REIG, 2022; YANG, 2023).

The first agent to show benefit in patients with advanced HCC was sorafenib, in data published in 2008. Until then, no systemic therapy had demonstrated a positive impact on advanced HCC (LLOVET, 2008b). For about a decade, sorafenib remained the only approved first-line treatment and the standard of care for advanced hepatocellular carcinoma (LLOVET, 2021). However, the treatment landscape has recently evolved with the approval of additional first and second-line systemic

treatments (GALLE, 2021). In addition to sorafenib, atezolizumab (in combination with bevacizumab), durvalumab (in combination with tremelimumab), lenvatinib, cabozantinib, ramucirumab, regorafenib and nivolumab are currently approved by the Brazilian regulatory agency for HCC, the last four being indicated only for patients who have previously been treated with sorafenib (FINN, 2020; ABOU-ALFA, 2022; KUDO, 2018; ABOU-ALFA, 2018; ZHU, 2019; BRUIX, 2017; YAU, 2020).

Sorafenib is an oral drug that inhibits multiple intracellular kinases (c-CRAF, BRAF and mutated BRAF) and cell surface (KIT, FLT-3, RET, RET / PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 and PDGFR-beta), which are involved in the activation of intracellular signaling pathways, leading to the growth and proliferation of tumor cells, in angiogenesis and in the inhibition of apoptosis. (MARISI, 2018; NEXAVAR, 2020; EASL, 2018; HEIMBACH, 2018; REIG, 2022).

Sorafenib was shown to provide survival benefit in a randomized, phase III, prospective, placebo-controlled study that evaluated 602 patients with preserved liver function (Child-Pugh A) and preserved functionality [*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-2] diagnosed with unresectable HCC.

Although randomized clinical trials are considered the gold standard for evaluating the safety and efficacy of new therapeutic agents, their strict eligibility criteria and the standards used to eliminate possible biases, may lead to the inclusion of a population that is not representative of the profile of patients found in clinical practice. In this sense, real-world studies are important tools, providing relevant information that can complement and even expand the information previously obtained in randomized clinical studies (BLONDE, 2018).

According to Food and Drug Administration (FDA), “*real-world evidence is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of real-world data*” (FDA, 2023). In recent years, real-world studies have been carried out around the world to evaluate and validate data on the efficacy / effectiveness and safety of sorafenib in patients with advanced HCC, with heterogeneous findings depending on the assessed context. In addition, the benefit of maintaining this treatment after radiological progression is questioned in the absence of symptomatic deterioration, as predicted in the initial studies. In the Brazilian reality,

assessments regarding to the radiological and, especially, symptomatic time to progression (TTP) are scarce.

In this sense, we proposed a real-world, observational, retrospective collection study to assess the effectiveness and safety of treatment with sorafenib in patients with advanced HCC.

Thus, the general objective of the study is to evaluate the effectiveness and safety, in the real-world context, of the use of sorafenib in the advanced HCC in patients treated at Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo (ICESP). In this study, the objectives are to evaluate time to progression (TTP), to evaluate comparatively the overall survival (OS) of patients treated until the occurrence of symptomatic progression versus those treated until the radiological progression; to assess the OS according to ECOG performance status, *Barcelona Clinic Liver Cancer System* (BCLC) classification, Child-Pugh classification, all at the beginning of treatment with sorafenib and etiology [HCV, HBV, alcoholism, *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), cryptogenic cirrhosis]; to compare the OS of the total sample with the results available in the SHARP study (the main randomized clinical trial with sorafenib); to assess the main reason for discontinuing treatment (radiological progression, symptomatic progression or safety) and safety.

PATIENTS AND METHODS

Retrospective data were collected from patients of both sexes, aged 18 years or older at the time of starting treatment with sorafenib, diagnosed with advanced HCC, whose prescribed treatment was sorafenib, with treatment starting between 2009 (year in which the use of sorafenib began in the institution) and 2020. Information was obtained through a database of medical records from ICESP. The data were obtained only after approval of the project by the Research Ethics Committee, in accordance with opinion number 4,681,412 of April 29, 2021. Data collection started in 2021.

OS was defined as the time between the start of treatment with sorafenib and the occurrence of death from any cause, according to the medical records.

TTP was defined as the time between the start of treatment with sorafenib and disease progression, according to the progression information described in the

participants' medical records by the doctors accompanying them. Thus, TTP was evaluated using two different parameters: Time to radiological progression and time to symptomatic/clinical progression.

The safety assessment regarding treatment with sorafenib was evaluated according to two variables: percentage of participants who needed to interrupt treatment due to toxicity and proportion of participants who showed good tolerability to treatment with sorafenib, according to medical evaluation available in the medical record.

Clinical and epidemiological characteristics were analyzed using descriptive statistics. Continuous variables were expressed as means, medians, standard deviation and minimum and maximum values; and categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Survival curves were estimated using the Kaplan Meier method and compared using the log-rank test. The Cox regression method was used to estimate the hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals, and thus evaluate the interaction between potential prognostic factors and survival. The significance level adopted was 5% for all hypothesis tests. The analyzes were carried out using SPSS for Windows v.25 software.

RESULTS

From the institution's database, the initial survey identified 494 patients who were pre-selected because they had been prescribed sorafenib in the period between 2009 and 2020. Of these, 126 were not included in the analysis, 78 of which because they had not been diagnosed with Advanced HCC, 44 for not having started treatment with sorafenib, 2 for denying consent to include their data in the analysis, 1 for having started treatment with sorafenib in an institution other than ICESP and 1 for being under 18 years old at the initiation of treatment with sorafenib. Therefore, data from 368 participants were eligible for the study (Figure 1).

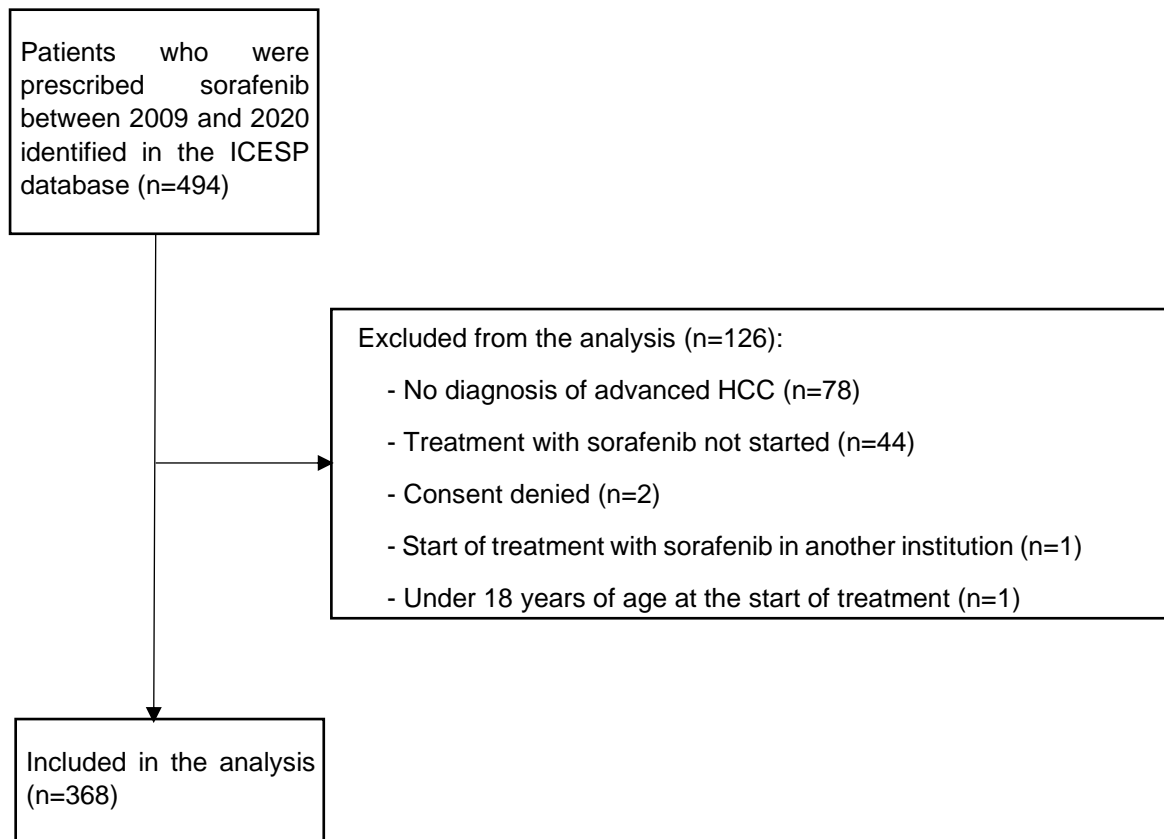


Figure 1: Flowchart: screening of patients.

In total, 279 male participants (75.8%) and 89 female participants (24.2%) were included in the study, a ratio of 3:1 (male:female). The average age at the start of sorafenib treatment was 61.5 years. Regarding etiology, most participants (51.1%) had HCV infection. At the time of starting treatment with sorafenib, most participants (57.6%) presented ECOG-PS 0, (83.1%) had a preserved liver function (Child-Pugh A) and BCLC stage C (75.3%) (Table 1).

Table 1 – Baseline characteristics of participants. ICESP, 2009-2020.

Characteristic (n = 368)	n	%
Sex		
Male	279	75.8
Female	89	24.2
Age (years)		
Mean (SD)	61.5 (10.4)	
Median (minimum-maximum)	62.3 (19-86.3)	
Etiology		
HCV	188	51.1
HBV	52	14.1
Alcohol only	52	14.1
NASH	36	9.8
Cryptogenic cirrhosis	14	3.8
Other	16	4.3
Unknown / Uninformed	10	2.7
ECOG		
0	212	57.6
1	154	41.8
2	1	0.3
3	1	0.3
Child–Pugh class		
A (5)	218	59.2
A (6)	88	23.9
B (7)	43	11.7
B (8)	16	4.3
B (9)	3	0.8
BCLC stage		

Characteristic (n = 368)	n	%
A	3	0.8
B	88	23.9
C	277	75.3

SD: standard deviation; HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer System

The mean duration of treatment with sorafenib in the sample analyzed was just over 7 months (220.8 days), with a median of around 4 months (123 days). For patients who had already discontinued sorafenib treatment at the time of data collection, the most prevalent reason for discontinuation was disease progression. A total of 351 participants (95.4% of the analyzed sample) had discontinued treatment at the time of data collection. Of these, 70.9% had treatment discontinued due to disease progression, 24.5% due to toxicity, 4% due lost to follow-up and 0.2% for other reasons.

Among the participants who showed progression during treatment with sorafenib, the majority had radiological progression detected through imaging exams, 217 (75.1%). Only 72 patients (24.9%) showed symptomatic/clinical progression, according to the medical records.

Patients who presented radiological progression had a longer time-to-progression comparing to patients who presented symptomatic / clinical progression (Table 2).

Table 2 – Time to radiological and symptomatic / clinical progression

Time to progression (TTP)	Median (95%CI) (months)
Time to radiological progression	5.3 (4.7-6.0)
Time to symptomatic / clinical progression	2.3 (1.3-3.4)

Table 3 presents the results related to the OS of the total study population and according to the type of progression, performance status (ECOG), BCLC stage, Child-Pugh classification and etiology.

Table 3 – Overall survival

Overall survival (OS)	Median (95%CI) (months)	P value	HR (95%CI)
General study population			
OS	9.6 (8.5-10.7)		
OS according to the type of progression at the time of treatment discontinuation			
OS – radiological progression	11.5 (9.7-13.2)		1
OS – symptomatic / clinical progression	3.6 (2.6-4.7)	<0.001	3.1 (2.3-4.1)
OS according to the ECOG performance status			
OS – ECOG 0	12.3 (9.9-14.6)		1
OS – ECOG 1	7.0 (5.6-8.4)	<0.001	1.8 (1.4-2.3)
OS – ECOG 2	5.9		3.4 (0.5-24.1)
OS – ECOG 3	8.3		2.2 (0.3-16.3)
OS according to BCLC stage			
OS – BCLC B (intermediate)	14.5 (10.5-18.5)		1
OS – BCLC C (advanced)	8.5 (7.2-9.8)	<0.001	1.5 (1.2-2.0)
OS according to Child-Pugh class			
OS – Child-Pugh A(5)	13.7 (10.4-17.0)	<0.001	1
OS – Child-Pugh A(6)	7.0 (5.3-8.8)	<0.001	1.8 (1.4-2.4)
OS – Child-Pugh B(7)	3.9 (3.2-4.7)	<0.001	4.0 (2.8-5.7)

Overall survival (OS)	Median (95%CI) (months)	P value	HR (95%CI)
OS – Child-Pugh B(8)	3.2 (2.3-4.0)	<0.001	3.1 (1.8-5.3)
OS – Child-Pugh B(9)	6.7 (0-14.5)	0.037	3.3 (1.1-10.7)
OS according to etiology			
OS – HCV	10.5 (8.4-12.7)	0.023	1
OS – HBV	7.1 (5.7-8.4)	0.019	1.5 (1.1-2.0)
OS – Alcohol only	9.9 (6.9-12.9)	0.202	1.2 (0.9-1.7)
OS – NASH	8.0 (7.3-8.7)	0.049	1.5 (1.0-2.1)
OS – Cryptogenic cirrhosis	5.0 (0.0-11.4)	0.040	1.8 (1.0-3.1)
OS – Other	10.3 (4.1-16.6)	0.719	0.9 (0.5-1.6)
OS – Unknown / Uninformed	12.0 (3.0-20.9)	0.171	0.6 (0.3-1.2)

HR: hazard ratio; OS: overall survival; HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer System

It was possible to observe greater survival in the subgroup of participants with radiological progression versus those with symptomatic/clinical progression at the time of discontinuation of sorafenib treatment (Table 3 and Figure 2).

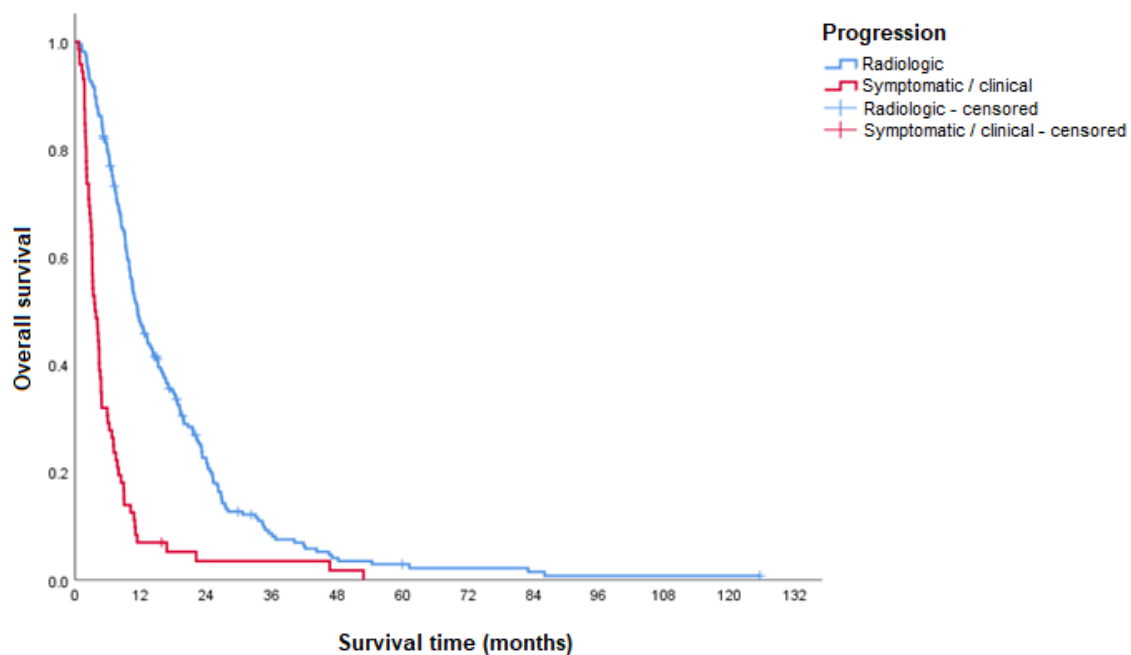
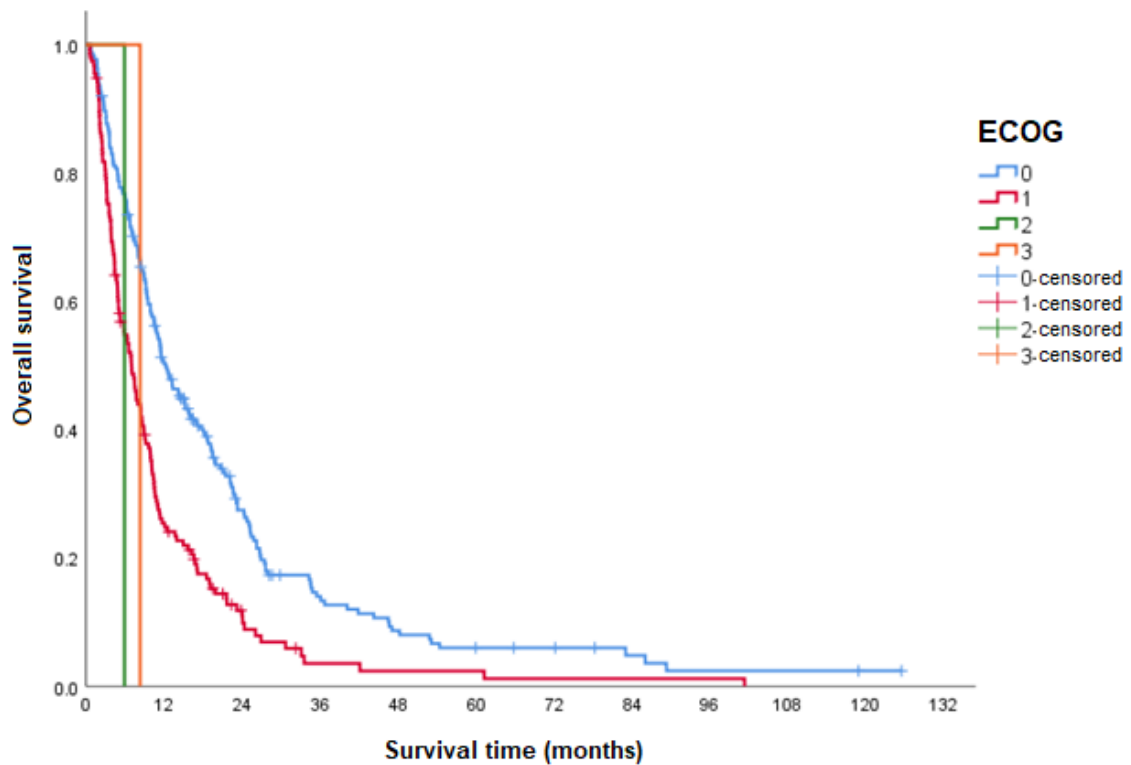


Figure 2 – OS according to the type of progression at the time of treatment discontinuation

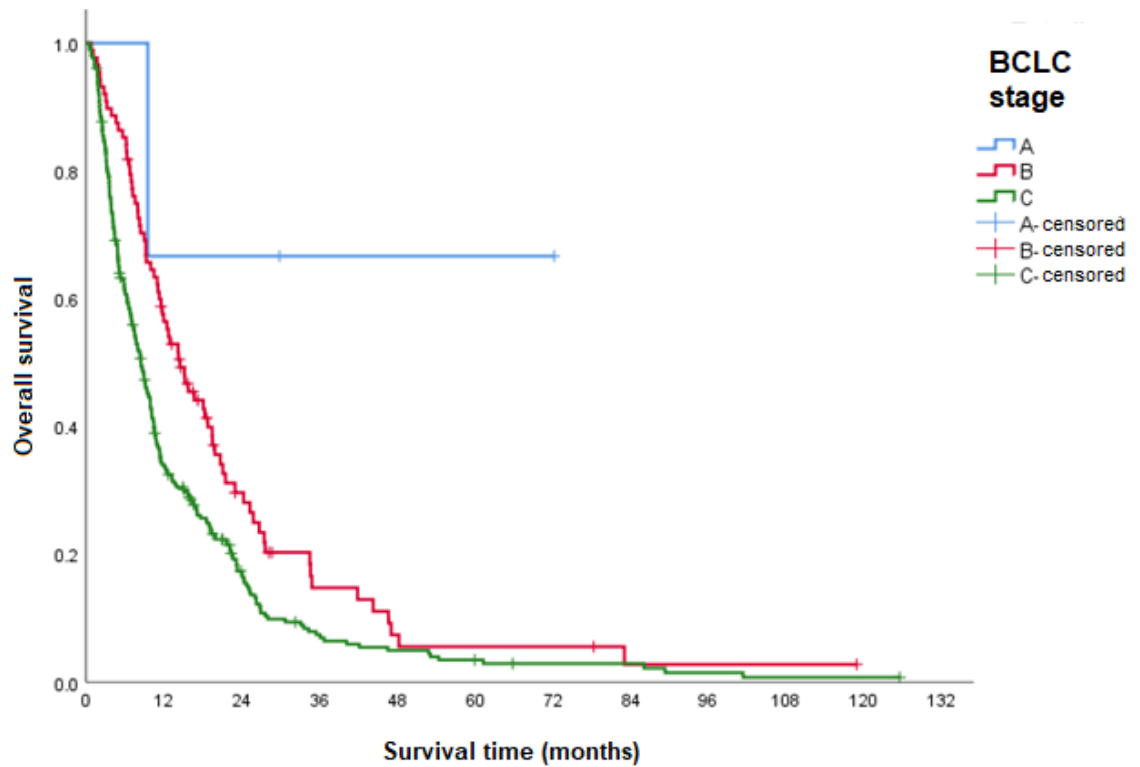
Patients whose had been classified as ECOG 0, that is, those with better functional capacity, had a higher median OS compared to patients classified as ECOG 1 at the beginning of treatment (Table 3 and Figure 3).



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Figure 3 - OS according to the ECOG performance status

OS was assessed according to BCLC stage at the start of sorafenib treatment. Comparison was only possible between stages B and C, due to the low number of patients classified in the other stages. A higher median OS was demonstrated for patients who were in stage B than those classified as stage C (Table 3 and Figure 4).



BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer System

Figure 4 – OS according to BCLC stage

In the study sample, it was observed that the better the Child-Pugh classification, the higher the median OS, with a statistically significant difference between the groups. The only exception was in relation to B(9) category, probably due to the low number of individuals in the sample who presented this category (n=3), not allowing thus a reliable analysis of this subgroup (Table 3 and Figure 5).

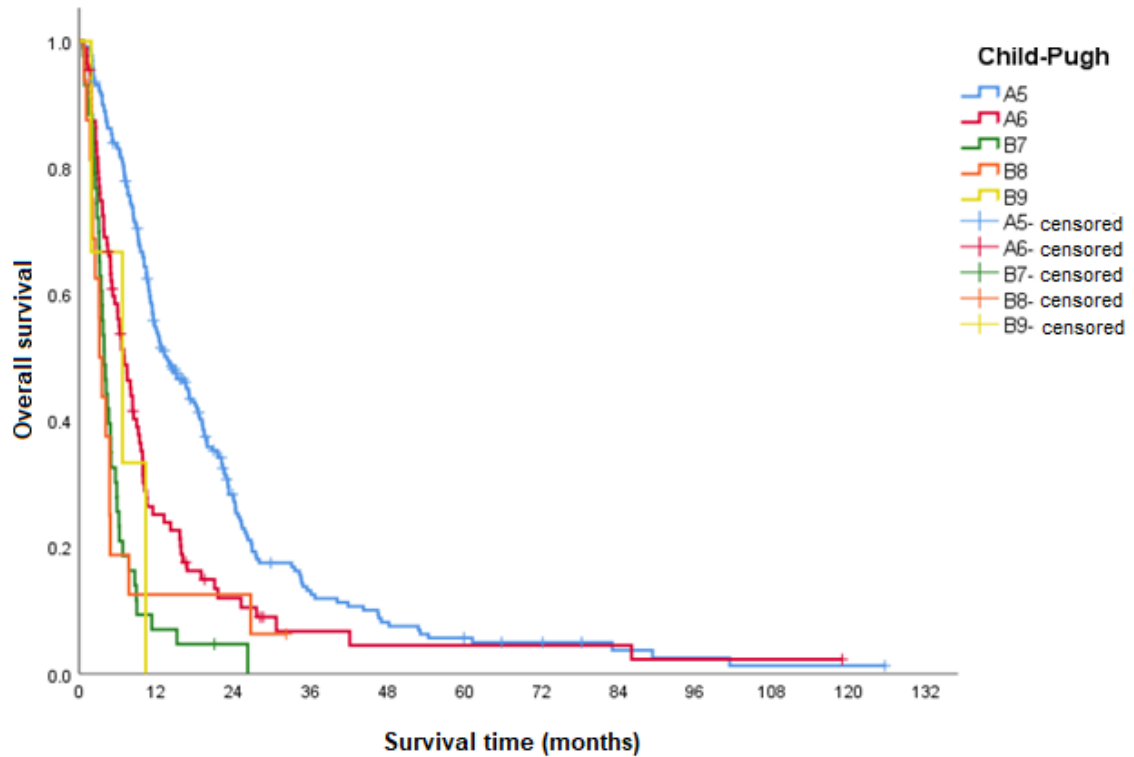
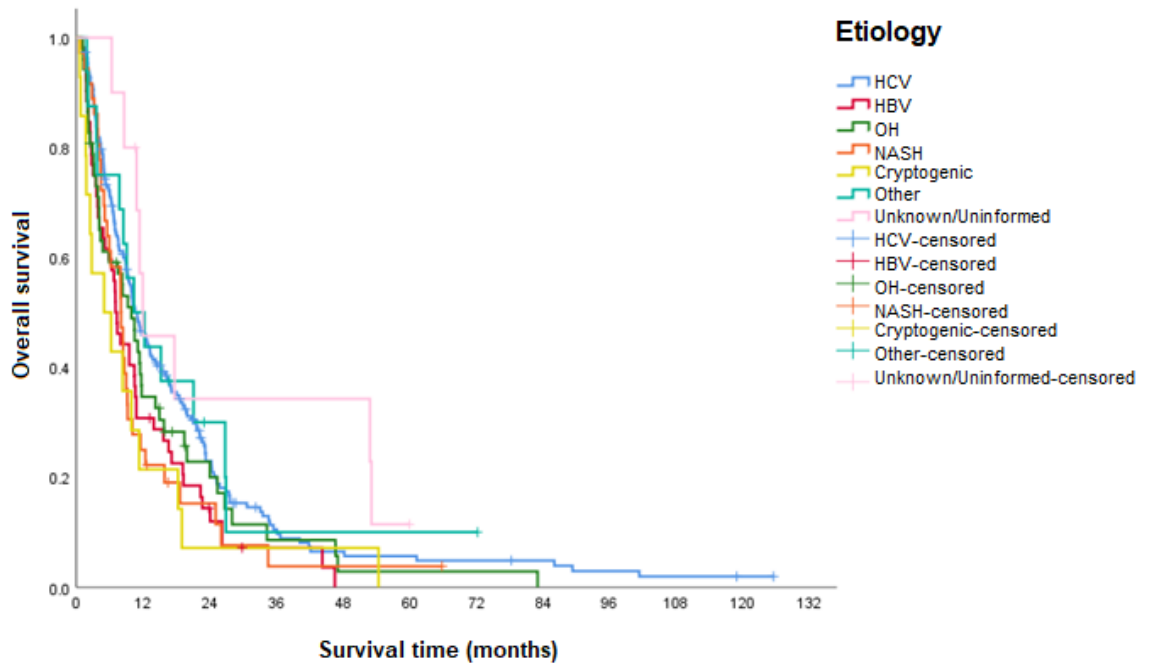


Figure 5 – OS according to Child-Pugh class

Patients with HCV had higher survival compared to the other etiologies evaluated. When compared to the HCV group, participants with HBV, NASH and cryptogenic cirrhosis demonstrated a significant difference in median OS (Table 3 and Figure 6).



HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; OH: alcohol; NASH: nonalcoholic steatohepatitis

Figure 6 – OS according to etiology

Regarding safety, according to the information in the medical records, 267 participants tolerated treatment with sorafenib, while 101 did not demonstrate good tolerability (considering the use of at least 400mg – 2 tablets per day). Additionally, the influence of good tolerability of the treatment on the participants' OS was evaluated. Thus, participants who had good tolerability to sorafenib treatment had a higher median OS [10.5 months (95%CI 9.2-11.8)] compared to those who did not have good tolerability [7.1 months (95%CI 5.5-8.7)] ($p=0.011$) (Figure 7).

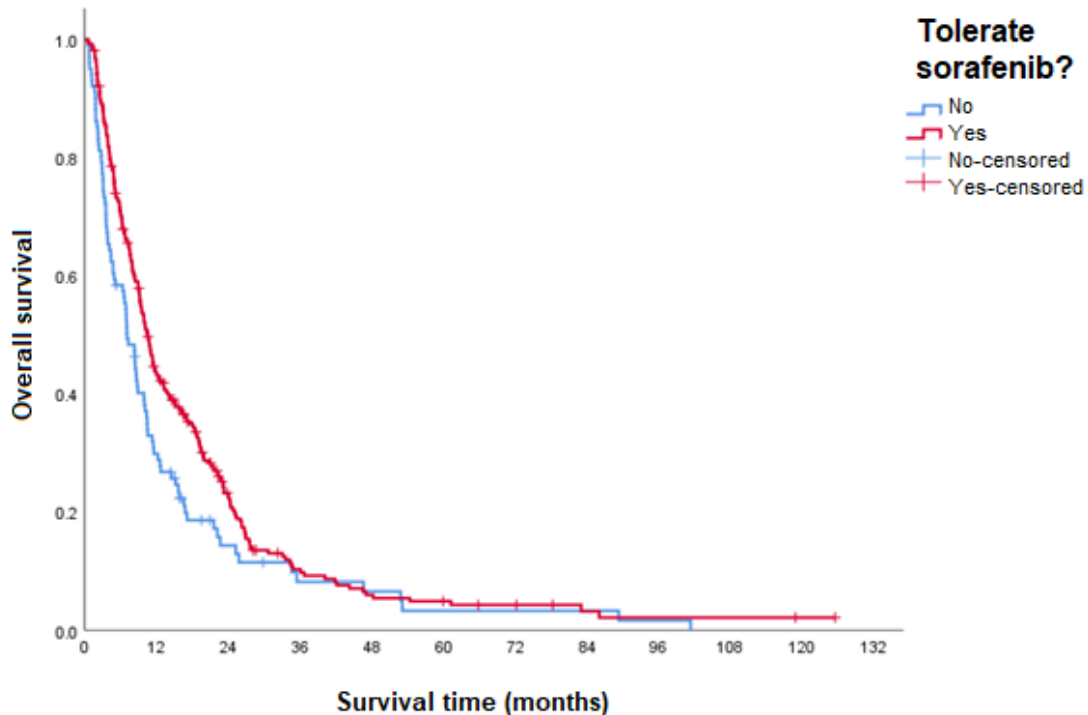


Figure 7 – OS according to sorafenib tolerability

DISCUSSION

The effectiveness of sorafenib treatment was assessed using the variables time to progression and overall survival. The results were compared with those obtained in the SHARP randomized clinical trial, which led to the approval of sorafenib for the treatment of advanced HCC. Such comparisons were carried out with the purpose of verifying whether the results of this real-world study would reproduce the same results obtained through a randomized clinical trial.

Thus, the time to radiological progression observed in the sorafenib-treated group in the SHARP randomized clinical trial was 5.5 months (95%CI 4.1-6.9), whereas in this real-world study it was 5.3 months (95% CI 4.7 -6.0) (LLOVET, 2008b). So, the results demonstrated great similarity, indicating reproducibility in the results of this variable. The time to symptomatic/clinical progression presented in the SHARP study was 4.1 months (95%CI 3.5-4.8) and in this study it was 2.3 months (95%CI 1.3-3.4), demonstrating a significant difference between the results obtained for this analysis (LLOVET, 2008b).

Thus, similarity was demonstrated between the results obtained for the time to radiological progression, but a significant difference in relation to the comparison of the results found for time to symptomatic/clinical progression. Given this, it is possible to infer that for an objective analysis such as time to radiological progression, whose result is linked to a tool such as an imaging exam, the evaluation bias is minimized.

Regarding time to symptomatic/clinical progression, in addition to being a subjective analysis, it was not possible to implement in this study the same tool used in the SHARP study to direct such assessment. In the SHARP study, symptomatic progression was defined by varying scores when applying the standardized Functional Assessment of Cancer Therapy–Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8) questionnaire or classification 4 on the ECOG scale. In the present study, due to its retrospective design, there would be no possibility of applying a questionnaire for this purpose. For this reason, it would not be possible to consider this information to define the moment of clinical/symptomatic progression.

Given the limitations discussed, the result of time to symptomatic progression in this study was obtained in a very different way from obtaining this information in the SHARP study. Therefore, this is possibly the reason for the discrepancy in the results of this variable between studies.

The median OS of the overall study population was evaluated in comparison to the sorafenib-treated sample in the SHARP randomized clinical trial. As already shown in Table 3, the sample in this study had a median OS of 9.6 months (95%CI 8.5-10.7), while the group treated with sorafenib in the SHARP study had a median OS of 10.7 months (95%CI % 9.4-13.3) (LLOVET, 2008b). Although the present study demonstrates a median OS of approximately 1 month less than that found in the randomized study, crossing their confidence intervals indicates an overlap in the estimates. Therefore, the difference found was not considered statistically significant. Possibly, the difference found between the population of this study and the group treated with sorafenib in the SHARP study is due to the different methodologies between a real-world study versus a randomized clinical trial.

Randomized clinical studies are considered the gold standard for proving the efficacy of a new molecule precisely due to all the controls that aim to reduce biases that could influence the efficacy analysis, such as strict eligibility and discontinuation

criteria, control of adherence to treatment, etc. Therefore, randomized clinical trials have high internal validity. On the other hand, these studies may have low external generalizability, since in the real context of clinical practice it is not feasible to use so many controls when choosing treatment and monitoring the patient.

In real-world studies, it is possible to verify the effectiveness of a treatment exactly in the real context of clinical practice. This includes a heterogeneous sample of patients, with different concomitant pathologies and possible failures in adherence to treatment. For this reason, the fact that OS in this study was lower than that of the group treated with sorafenib in the SHARP study was expected.

In the real-world context, there are some study publications that also evaluated the effectiveness of sorafenib in HCC around the world. However, there is no consistency between its effectiveness results. OS analysis, for example, varies from approximately 5 to 32 months across these studies. One factor that seems to cause this variation in results is the difference in baseline characteristics, context and clinical practice in each study/institution. Among real-world studies, clinical practice also varies regarding medication maintenance even in patients who demonstrate treatment intolerance/toxicity (CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, 2019; LONGO, 2018; DOYLE, 2016; LEATHERS, 2019; BRANCO, 2017).

The median OS of patients with radiological progression on discontinuation of sorafenib treatment was significantly higher than the OS of those with symptomatic progression (HR 3.1). Clinical deterioration in HCC is usually associated with liver dysfunction and cirrhosis complications, highlighting the poor prognosis associated with symptomatic progression.

OS was also assessed according to the ECOG performance scale at the beginning of sorafenib treatment. Thus, it was observed in this study that patients classified as ECOG 0 at the beginning of treatment had a significantly higher median OS than those who had been classified as ECOG 1 (HR 1.8). Although, as previously discussed, the information collected on the ECOG scale may not have been completely reliable with reality, the result obtained in this analysis is consistent with what was expected, since patients with better functional capacity at the beginning of treatment tended to have a longer median OS time.

Patients with BCLC stage B (intermediate) at the beginning of sorafenib treatment had a significantly higher median OS than those with BCLC stage C (advanced) [(HR 1.5 (95%CI 1.2-2.0)]. The result obtained in this analysis is in line with the literature (LEATHERS, 2019; BRANCO, 2017; DOYLE, 2016) and as expected, since patients in more advanced stages had a shorter median OS.

As expected, patients with better scores on the Child-Pugh classification of liver disease severity had higher median OS. Thus, patients classified as Child-Pugh A(5), A(6), B(7), B(8) and B(9) had, respectively, an OS in months of 13.7 (HR 1); 7.0 (HR 1.8); 3.9 (HR 4.0); 3.2 (HR 3.2) and 6.7 (HR 3.3). The only exception regarding the decrease in median OS according to the highest scores in the score was in relation to category B(9), probably due to the low number of individuals in the sample who presented this category (n=3), not allowing thus a reliable analysis of this subgroup.

Regarding the etiology, the subgroup diagnosed with HCV had the highest observed median OS, followed by alcoholism, NASH, HBV and cryptogenic cirrhosis. There is no rationale that explains this difference between the etiologies in GS, with the possibility that the differences between the subgroups may have been found by chance.

The median duration of treatment with sorafenib in the population analyzed was approximately 4 months and the main reason for discontinuation of treatment was disease progression (70.9%), followed by treatment toxicity (24.5%). In the randomized SHARP study, the median duration of treatment was around 5 months and the main reason for discontinuation was the occurrence of adverse events both in the group treated with sorafenib (38.05%) and in the group that received placebo (37.19 %) (LLOVET, 2008b). The highest proportion of treatment interruption due to the occurrence of adverse events/toxicity is expected in randomized clinical trials, since the search for adverse events is commonly carried out actively in this type of study, through targeted and frequent questions, thus increasing the chance of capturing this information and detecting the need to interrupt treatment due to possible toxicity. Additionally, as the high discontinuation due to adverse events occurred in both groups (active and placebo) in the randomized clinical study, there is the possibility that symptoms related to disease progression were considered as adverse events, leading to treatment interruption possibly due to strict discontinuation criteria common in phase 3 clinical trials.

Additionally, it was observed that 27.4% of the patients evaluated did not show good tolerability to treatment with sorafenib, although not all of them required interruption of treatment for this reason.

A limitation of the present study in relation to safety/tolerability assessment is that, as it is a retrospective collection design, it was not possible to capture exactly which adverse events were responsible for the discontinuation of treatment or its identified toxicity, as they often the description in the medical record did not go into detail regarding the specific adverse events that had been decisive in determining that the participant had not tolerated the treatment well.

Additionally, the impact of safety on the survival of patients in the evaluated sample was evaluated. Thus, participants who had good tolerability to sorafenib treatment had a significantly higher median OS than those who did not. Such a response was expected, since patients who do not have good tolerability may require dose reduction, temporary discontinuation of treatment until recovery from adverse events or permanent interruption of treatment. Thus, it is possible to infer that the occurrence of adverse events can directly and negatively impact the effectiveness of the treatment.

In recent years, there has been a growing awareness and acceptance of real-world studies by different stakeholders, including doctors, pharmaceutical companies, regulators and patients. Several regulatory authorities have developed guides and guidelines for the use of real-world studies and data, while recognizing several challenges in collecting and analyzing real-world data (DANG, 2023).

An important challenge in carrying out retrospective real-world studies is to overcome limitations regarding standardization, availability and greater detail of data. For this reason, in the present study there were limitations regarding the analyzes regarding symptomatic progression and safety.

In the present study, it was possible to observe the importance of real-world data to complement the information obtained through randomized clinical studies. In the case in question, it was possible to verify a decrease, although not significant, in the survival of patients treated with sorafenib, in addition to an alignment between the times until radiological progression.

CONCLUSION

The results of the effectiveness analysis indicate that treatment with sorafenib was effective in the population evaluated. OS and time to radiological progression showed no significant difference from the results of the SHARP study, demonstrating an alignment between real-world results and those from a randomized clinical trial in case of sorafenib treatment. The time to symptomatic/clinical progression showed a significant difference in relation to the SHARP study, but this result must be evaluated with caution, as the analysis was carried out with several limitations. All factors analyzed (type of progression, ECOG, BCLC, Child-Pugh and etiology) demonstrated an influence on the sample's median OS. Regarding safety, a significant portion of the sample did not tolerate treatment with sorafenib well, requiring early discontinuation of treatment, which negatively influenced OS.

DISCLOSURE STATEMENT

The first author, Angélica Richart Csipak, works in a pharmaceutical industry but affirms that it did not influence the conduct of this study. The other authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

ABOU-ALFA, Ghassan K. et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 1, p. 54-63, 2018.

ABOU-ALFA, Ghassan K. et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. **NEJM Evidence**, v. 1, n. 8, p. EVIDo2100070, 2022.

BLONDE, Lawrence et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Advances in therapy*, v. 35, p. 1763-1774, 2018.

BRANCO, Fernanda et al. The impact of early dermatologic events in the survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. **Annals of Hepatology**, v. 16, n. 2, p. 263-268, 2017.

BRUIX, Jordi et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 56-66, 2017.

CAMARGO-PINHEIRO-ALVES, Rogério et al. Experience with Sorafenib in 3 Hospitals in Sao Paulo. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 1, p. 172-176, 2019.

CHENG, Ann-Lii et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The lancet oncology**, v. 10, n. 1, p. 25-34, 2009.

CHILD, Charles Gardner. Surgery and portal hypertension. **Major Probl Clin Surg.**, p. 1-85, 1964.

DANG, Amit. Real-World Evidence: A Primer. **Pharmaceutical Medicine**, v. 37, n. 1, p. 25-36, 2023.

DOYLE, Adam et al. Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multi-center real-world study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 51, n. 8, p. 979-985, 2016.

FDA. Real-World Evidence. Available in: <<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>>. Accessed on: October 5, 2023.

FINN, Richard S. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. 1894-1905, 2020.

GALLE, Peter R. et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **Journal of hepatology**, v. 69, n. 1, p. 182-236, 2018.

GALLE, Peter R. et al. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. **Future oncology**, v. 17, n. 10, p. 1237-1251, 2021.

HEIMBACH, Julie K. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 358-380, 2018.

IARC. Cancer fact sheets: stomach cancer. Available in:

<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>>.

Accessed on: September 6, 2023]a.

IARC. Cancer today. Available in: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1>. Accessed on: September 6, 2023]b.

KUDO, Masatoshi et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 391, n. 10126, p. 1163-1173, 2018.

LEATHERS, James S. et al. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 53, n. 6, p. 464-469, 2019.

LLOVET, Josep M.; BRUIX, Jordi. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. **Hepatology**, v. 37, n. 2, p. 429-442, 2003.

LLOVET, Josep M. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 10, p. 698-711, 2008a.

LLOVET, Josep M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 4, p. 378-390, 2008b.

LLOVET, Josep M. et al. Hepatocellular carcinoma. **Nature reviews. Disease primers**, v. 7, n. 1, p. 6, 2021.

LLOVET, Josep M. et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 19, n. 3, p. 151-172, 2022.

LONGO, Larisse et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a real-life experience. **Digestive Diseases**, v. 36, n. 5, p. 377-384, 2018.

MARISI, Giorgia et al. Ten years of sorafenib in hepatocellular carcinoma: Are there any predictive and/or prognostic markers?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 36, p. 4152, 2018.

MAURO, Ezequiel; FORNER, Alejandro. Barcelona Clinic Liver Cancer 2022 update: Linking prognosis prediction and evidence-based treatment recommendation with multidisciplinary clinical decision-making. **Liver International**, v. 42, n. 3, p. 488-491, 2022.

MCGLYNN, Katherine A.; PETRICK, Jessica L.; LONDON, W. Thomas. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **Clinics in Liver Disease**, v. 19, n. 2, p. 223-238, 2015.

MORIGUCHI, Michihisa; UMEMURA, Atsushi; ITOH, Yoshito. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. **Clinical Journal of Gastroenterology**, v. 9, n. 4, p. 184-190, 2016.

OKEN, Martin M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 6, p. 649-656, 1982.

PUGH, R. N. H. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

REIG, Maria et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. **Journal of Hepatology**, v. 76, n. 3, p. 681-693, 2022.

SOK, Miha et al. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, p. 3793-3798, 2019.

TSILIMIGRAS, Diamantis I.; AZIZ, Hassan; PAWLIK, Timothy M. Critical analysis of the updated Barcelona clinic liver cancer (BCLC) group guidelines. **Annals of Surgical Oncology**, v. 29, n. 12, p. 7231-7234, 2022.

TSORIS, Andrea; MARLAR, Clinton A. Use of the Child Pugh score in liver disease. **StatPearls Publishing**, 2023.

VILLANUEVA, Augusto. Hepatocellular carcinoma. reply. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 1, p. e2, 2019.

YANG, Chen et al. Evolving therapeutic landscape of advanced hepatocellular carcinoma. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 4, p. 203-222, 2023.

YAU, Thomas et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. **JAMA oncology**, v. 6, n. 11, p. e204564-e204564, 2020.

ZHU, Andrew X. et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 2, p. 282-296, 2019.