



## **Microesferas de resina SIR-Spheres® Y-90 não apresentaram diferença significativa na sobrevivência global (OS) em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado em comparação ao Sorafenibe, com redução significativa de efeitos adversos, conclusões do novo estudo Ásia Pacífico**

### **Resultados finais do estudo SIRveNIB apresentados no encontro da Sociedade Americana de Oncologia Clínica 2017**

Chicago, IL, EUA (5 de junho de 2017) -- Pela segunda vez em menos de dois meses um importante estudo comparativo mostrou que as microesferas de resina SIR-Spheres Y-90 administradas uma única vez diretamente no fígado oferecem importantes benefícios de tratamento em comparação com duas doses diárias orais de sorafenibe, o atual tratamento padrão para o carcinoma hepatocelular avançado (câncer primário do fígado CHC).<sup>1</sup>

Os resultados do estudo SIRveNIB com 360 pacientes foram apresentados na ASCO pelo investigador principal, Prof. Pierce Chow, cirurgião consultor sênior no Centro Nacional de Câncer em Singapura e no Hospital Geral de Singapura. “Descobrimos que os pacientes asiáticos com CHC avançado localmente, que foram tratados com microesferas de resina Y-90 tiveram uma taxa de resposta do tumor significativamente melhor de 16,5% em comparação com 1,7% para sorafenibe ( $p < 0,001$ ) com finalidade de tratamento ou análise ITT, e 23,1% para SIRT em comparação com 1,9% ( $p < 0,001$ ) na população tratada, que representa os pacientes que realmente receberam o seu tratamento alocado. Eles também tiveram a redução quase pela metade em efeitos adversos severos (grau  $\geq 3$ ; 27,7% contra 50,6%;  $p < 0,0001$ ) em comparação aos que foram tratados com sorafenibe., declarou o Prof. Chow

“Não foi alcançado o desfecho primário do estudo, sobrevivência global (OS),” disse o Prof. Chow. “Ao observar os pacientes alocados a cada terapia na análise ITT, a sobrevivência média da análise clínica do estudo de microesferas de resina Y-90 foi de 8,84 contra 10,02 meses para o grupo sorafenibe ( $p = 0,360$ ). Esta diferença não é estatisticamente significativa. Entretanto, esta análise não leva em consideração que mais de um quarto dos pacientes (28,6%; 52 pacientes) que estavam programados para receber a terapia Y-90 na verdade não receberam tratamento. Analisando os dados de sobrevivência baseados somente nos pacientes que realmente receberam microesferas de resina Y-90, a sobrevivência global média foi de 11,3 meses em comparação com 10,4 meses para aqueles tratados com sorafenibe, uma tendência oposta, a qual também não é significativa estatisticamente.”

“Os dados comparativos sobre efeitos colaterais relatados no estudo SIRveNIB sem dúvida favorecem as microesferas de resina Y-90 em relação ao sorafenibe”, disse o Prof. Chow. “Além dos efeitos adversos duas vezes menos severos, observamos em torno de um quarto da quantidade de efeitos adversos (60,0% *contra* 84,6%  $p < 0,0001$ ) bem como efeitos adversos menos graves [SAEs] (20,8% *contra* 35,2%;  $p = 0,009$ ). Especificamente os pacientes tratados com microesferas de resina Y-90 relataram bem menos fadiga (3,8% *contra* 15,4%), diarreia (1,5% *contra* 29,6%), reações na pele das mãos e dos pés (0,8% *contra* 54,9%), alopecia (0% *contra* 9,9%) bem como hipertensão (0% *contra* 14,8%) do que aqueles tratados com sorafenibe.”

Os efeitos colaterais especificamente associados com microesferas de resina Y-90 foram pouco frequentes e controláveis. A taxa de incidência de úlcera gástrica foi de 0,8%, hemorragia gastrointestinal superior foi de 1,5% (*contra* 1,9% para sorafenibe), icterícia foi de 1,5% (*contra* 1,9%) e hipertensão portal foi de 0% no braço SIRT (*contra* 0,6%), as quais não foram significativamente diferentes do grupo sorafenibe. A taxa de incidência de hepatite de radiação (1,5%) foi consistente com os estudos previamente publicados.<sup>2</sup>

Apesar dessas diferenças não serem significativas na população prevista para o tratamento, os pacientes que realmente receberam microesferas de resina Y-90 no estudo SIRveNIB experimentaram benefícios adicionais do tratamento em relação a outros desfechos secundários, incluindo a sobrevivência de progressão livre global [PFS, 6,3 *contra* 5,2 meses, razão de risco (HR = 0,73,  $p = 0,013$ ), PFS no fígado (6,7 *contra* 5,2 meses, HR = 0,71,  $p = 0,09$ ), tempo de progressão global (TTP, 6,4 *contra* 5,4 meses, HR = 0,73,  $p = 0,019$ ) e TTP no fígado (6,8 *contra* 5,5 meses, HR=0,72,  $p = 0,013$ ).

As conclusões do SIRveNIB, relatadas na ASCO<sup>1</sup> essencialmente refletem as conclusões sobre o estudo SARAH Europeu com 459 pacientes, os resultados reportados pelo Prof. Valerie Vilgrain, chefe da radiologia do Hôpital Beaujon, Clichy, França, no congresso internacional do fígado 2017 (International Liver Congress™), em Amsterdã, em 23 de abril de 2017.<sup>3</sup>

A taxa de resposta do tumor [TRR] no SARAH foi de 19,0% para SIRT *contra* 11,6% para sorafenibe ( $p = 0,042$ ).<sup>3</sup> No SIRveNIB, a taxa de resposta do tumor foi de 16,5% *contra* 1,7%;  $p < 0,001$ .<sup>1</sup> Os perfis de segurança também foram bem similares. No SARAH, significativamente menos pacientes (76,5% *contra* 94,0%;  $p < 0,001$ ) tratados com esferas SIR-Spheres tiveram qualquer efeito colateral relacionado ao tratamento; e estes também foram bem menos severos (grau  $\geq 3$ ; 40,7% *contra* 63,0%;  $p < 0,001$ ).<sup>3</sup> No SIRveNIB, menos pacientes (60,0% *contra* 84,6.0%;  $p < 0,0001$ ) tratados com esferas SIR tiveram qualquer efeito colateral, efeitos colaterais severos (grau  $\geq 3$ ; 27,7% *contra* 50,6%;  $p < 0,0001$ ) ou SAEs (20,8% *contra* 35,2%;  $p = 0,009$ ).<sup>1</sup>

No SARAH, os pacientes do braço de esferas SIR-Spheres também sustentaram uma QoL ao longo do tempo pelo estado de saúde global significativamente melhor, usando o questionário EORTC QLQ-C30 em comparação aos que usaram sorafenibe, que experimentaram um declínio significativo e constante na QoL em comparação à linha inicial (efeito de grupo:  $p = 0,005$ ; efeito do tempo:  $p < 0,001$ ; diferença entre grupos ao longo do tempo:  $p = 0,045$ ).<sup>3</sup>

Em nenhum dos grupos as diferenças de sobrevivência foram significativas, seja pela ITT ou por análise de protocolo.<sup>1,3</sup> O estudo SIRveNIB foi um estudo de iniciativa do investigador, conduzido pelo grupo de testes de carcinoma hepatocelular da Ásia-Pacífico (AHCC) em colaboração com o National Cancer Centre Singapore e o Singapore Clinical Research Institute (SCRI) e suportado pelo National Medical Council Singapore e Sirtex Medical Limited.<sup>1</sup>

O estudo SARAH foi um estudo patrocinado pelo investigador Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) e apoiado pela Sirtex Medical Limited.<sup>3</sup>

### **O que é Carcinoma Hepatocelular (CHC)?**

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) atinge 90% das pessoas diagnosticadas com câncer primário do fígado, é o sexto tipo de câncer mais comum no mundo e a segunda causa principal de morte relacionada ao câncer. O CHC afeta, principalmente, pacientes com cirrose por qualquer origem, incluindo hepatite viral, uso indevido de álcool e doença hepática gordurosa, resultando em mais de 670.000 mortes a nível global a cada ano.<sup>4</sup> Entre o grupo de risco para o desenvolvimento de CHC, a incidência da doença aumenta progressivamente com o avanço da idade, atingindo o pico perto dos 70 anos.<sup>5</sup>

Em geral, um terço dos pacientes com cirrose hepática desenvolverá CHC durante a vida.<sup>6</sup>

- Em todo o mundo, cerca de 54% dos casos de CHC pode ser atribuído à infecção do vírus da hepatite B (HBV) (afetando 400 milhões de pessoas), enquanto 31% pode ser atribuída à infecção do vírus da hepatite C (HCV) (afetando a 170 milhões de pessoas).<sup>5</sup>
- Na África e Sudeste Asiático, a maior fração atribuível é devido a infecção pelo HBV (60%) considerando que, no mundo ocidental desenvolvido, a infecção crônica do HCV parece ser o grande fator de risco.<sup>7,8</sup>

Além destas causas, agora acredita-se que um em cada oito (12,8%) pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica (NASH) com cirrose progredirá para o CHC.<sup>9</sup> NASH – amplamente desencadeada pela diabetes tipo II, com resistência à insulina, obesidade, hiperlipidemia e hipertensão arterial – tem se tornado a principal causa de doença hepática nos países ocidentais. O progresso de NASH aumenta drasticamente o risco de cirrose, insuficiência hepática e CHC. Isto é relacionado com a epidemia mundial de diabetes e obesidade.<sup>10</sup>

O CHC ocorre mais frequentemente em homens do que mulheres, exceto na África, onde mais mulheres são afetadas.<sup>4</sup>

### **O que é SIRT com microesferas de resina de ítrio-90 SIR-Spheres?**

O SIRT com microesferas de resina de ítrio-90 SIR-Spheres é um tratamento aprovado para tumores hepáticos inoperáveis. O tratamento é minimamente invasivo e fornece altas doses de radiação beta de alta energia diretamente aos tumores. O SIRT é administrado nos pacientes por radiologistas intervencionistas, que infundem milhões de microesferas de resina radioativa (entre 20-60 microns de diâmetro) através de um cateter nas artérias hepáticas que fornecem sangue aos tumores. Usando o

suprimento de sangue dos tumores, as microesferas, seletivamente, alvejam os tumores hepáticos com uma dose de radiação que é até 40 vezes maior do que a radioterapia convencional, preservando, dessa forma, o tecido saudável.

As microesferas de resina de ítrio-90 SIR-Spheres são aprovadas para uso na Argentina, Austrália, Brasil, União Europeia (Marca CE), Suíça, Turquia e em vários outros países dentro e fora da Ásia para o tratamento de pacientes com tumores avançados de fígado irressecáveis. Nos EUA, as microesferas de resina de ítrio-90 SIR-Spheres têm a Aprovação Pré-Mercado (PMA) total da FDA e são indicadas para o tratamento de tumores de fígado metastáticos irressecáveis de câncer colorretal primário com quimioterapia da artéria hepática intra adjuvante (IHAC) de FUDR ( fluoridina).

– fim –

**Para obter mais informações, contate:**

Bianca Lippert, PhD, Sirtex Medical: [blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com) +49 175 9458089  
Ken Rabin, PhD, Sirtex Medical: [krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com) +48 50227 9244

**Referências:**

1. Chow PKH *et al.* 2017 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 2017; **35** (Suppl): Abs 4002.
2. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M *et al.* *Hepatology* 2013; **57**(3): 1078-87.
3. Vilgrain V *et al.* *The International Liver Congress™ 2017 – 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), J Hepatol* 2017; **66** (Suppl 1): Abs. GS-012.
4. Extrapolated from Ferlay J *et al.* *Globocan 2012. v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 14 April 2017.
5. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; **56**: 908–43.
6. Sangiovanni A *et al.* *Hepatology* 2006; **43**: 1303–10.
7. Di Bisceglie AM. *Hepatology* 2009; **49** (Suppl 5): S56–60.
8. Davis GL *et al.* *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008; **21**: 266–80.
9. White DL *et al.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1342–59.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

SIR-Spheres® é uma marca registrada de Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

755-EUA-0617