

**Dossiê ANS – LENVIMA® (lenvatinibe) em  
combinação com everolimo para o tratamento de  
carcinoma de células renais avançado após tratamento  
prévio com terapia anti-angiogênica**

**Dr. Renan Orsati Clara**

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

São Paulo  
2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Análise de Custo-Efetividade – LENVIMA® (lenvatinibe) em  
combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células  
renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica**

**Comentado [LM(1)]:** Mariana, esse documento não tem a parte de Análise de custo-efetividade. Poderia confirmar se seria esse título mesmo?

Análise de Custo-Efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

São Paulo  
2019

---

## SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS .....	5
Abreviaturas .....	6
1. SUMÁRIO executivo.....	7
2. INTRODUÇÃO.....	10
2.1. OBJETIVO.....	11
2.2. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS.....	11
2.3. EPIDEMIOLOGIA .....	11
2.4. DESCRIÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO .....	12
2.5. TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS .....	16
2.5.1. Cirurgia .....	17
2.5.2. Casos avançados - terapias .....	17
2.5.3. Lenvatinibe .....	21
2.6. CUSTOS.....	22
3. MÉTODOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	23
3.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	23
3.1.1. Definição da pergunta a ser respondida .....	23
3.1.2. Bases de Dados .....	24
3.1.3. Elegibilidade .....	24
3.1.4. Termos de Pesquisa Propostos.....	25
3.1.5. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS .....	26
3.2. RECUPERAÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	26
3.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	27
4. MÉTODOS PARA REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	28
5. RESULTADOS .....	29
5.1. REVISÃO SISTEMÁTICA.....	29
5.2. Resumo das evidências – ensaios clínicos.....	34
5.1.2. Motzer <i>et al.</i> , 2016 (29) .....	44
5.2. Resumo das evidências – revisões sistemáticas .....	46
5.2.1. El Rassy <i>et al.</i> , 2017 (16) .....	46
5.2.2. Zhu <i>et al.</i> , 2016 (17) .....	49
5.3. REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS .....	50
6. DISCUSSÃO.....	51
7. CONCLUSÕES.....	54

REFERÊNCIAS .....	55
-------------------	----

---

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação TNM para CCR.....	14
Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de CCR.....	16
Tabela 3. Acrônimo PICOS para revisão sistemática sobre lenvatinibe .....	23
Tabela 4. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados .....	25
Tabela 5. Ensaio clínico avaliando o uso de lenvatinibe pacientes com CCR avançado.....	31
Tabela 6. Características clínicas basais dos pacientes incluídos no ensaio clínico. ....	31
Tabela 7. Revisões sistemáticas ou metanálises avaliando o uso de lenvatinibe .....	33
Tabela 8. Pontuação das revisões sistemáticas ou metanálises de acordo com R-AMSTAR33	
Tabela 9. Descrição dos resultados dos estudos e sub-análises sobre o uso lenvatinibe em pacientes com CCR em fase avançada ou metastático. ....	35
Tabela 10. Características basais dos pacientes incluídos no ensaio clínico .....	38
Tabela 11. Principais resultados de eficácia do estudo clínico.....	41
Tabela 12. Principais resultados de segurança reportados no ensaio clínico .....	43
Tabela 13. Principais resultados de eficácia avaliados por IRR (análise post-hoc) .....	44
Tabela 14. Descrição dos resultados das revisões sistemáticas sobre o uso lenvatinibe em CCR avançado após falha com terapia prévia .....	46
Tabela 15. Perfil de segurança das terapias avaliadas no estudo de El Rassy <i>et al.</i> , 2017 ..	49

---

## ABREVIATURAS

ACS: *American Cancer Society*  
ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar  
CCR: carcinoma de células renais  
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*  
EMA: *European Medicines Agency*  
FDA: *Food and Drugs Agency*  
HR: *hazard ratio*  
IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IC: intervalo de confiança  
IL-2: interferon  
INF: interferon  
IRR: *independent radiological review*  
LILACS: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin*).  
NA: não aplicável  
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*  
OMS: Organização Mundial da Saúde  
ORR: taxa de resposta global (*overall response rate*)  
PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)  
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*  
RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*  
SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia  
SG: sobrevida global  
SLP: sobrevida livre de progressão  
UCLA: Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles  
VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

---

## 1. SUMÁRIO EXECUTIVO

### Carcinoma das células renais (CCR)

- O carcinoma das células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer renal em adultos. Ele corresponde a 90-95% dos tumores renais primários malignos e a 2-3% de todos os cânceres. Ainda, apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores geniturinários (1-3).
- O CCR é um tumor altamente agressivo, com aproximadamente um terço dos pacientes apresentando metástases no diagnóstico, e entre eles, 30-40% são submetidos à nefrectomia (4, 5).
- No mundo inteiro, estima-se que aproximadamente 423.739 novos casos de CCR serão diagnosticados em 2020 (6). Do total de portadores da doença, 93.000 mortes foram registradas. No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes/ano (1, 3, 7).
- A sobrevida em cinco anos para pacientes com doença restrita ao rim é de 70-90% (1, 3, 7).

**Comentado [FS2]:** Tem estatística nova do Globocan. Talvez valesse a pena atualizar.

**Comentado [LM(3R2)]:** Atualizado com a estimativa para 2020.

### Tratamentos atualmente utilizados para CCR no Brasil

- A principal intervenção curativa (e primária) para CCR descrita em diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais é a cirurgia (2, 4, 7-9).
- Em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo (drogas inibidoras da angiogênese, como sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, axitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe e bevacizumabe) têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença (2, 9).
- Para CCR avançado, a resistência à terapia continua sendo um desafio na maioria dos pacientes. Uma das possíveis abordagens para superar ou pelo menos retardar o surgimento de resistência é associar terapias com diferentes mecanismos de ação. Combinações de inibidores de VEGF e mTOR foram investigadas anteriormente (tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe), porém apresentaram baixas taxas de eficácia além de elevada toxicidade (10, 11).
- No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para CCR, publicado em 2014, recomenda o uso de antiangiogênicos ou inibidores da via de sinalização mTOR para

pacientes com doença avançada: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe, everolimo, tensiolimo. Não há um algoritmo claro para o tratamento da doença (7). Desde então, novas opções de antiangiogênicos foram também aprovadas pela ANVISA, incluindo axitinibe, cabozantinibe e lenvatinibe (12-14).

Lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo constitui um novo regime de tratamento de segunda linha para pacientes com CCR avançado

- Lenvatinibe (Lenvima®; E7080) é um novo e potente inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase, incluindo receptor do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR) VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\alpha$ , receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) FGFR 1, 2, 3, e 4, RET e KIT. Esse fármaco liga-se de maneira única ao VEGFR-2, o que o diferencia de outros agentes da classe. Apresenta uma potente atividade antitumoral contra várias linhagens celulares de câncer, baseado principalmente na inibição da angiogênese, que continua sendo o fator-chave no desenvolvimento do CCR.
- O lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo (Afinitor®) surge como uma terapia promissora para o tratamento de alguns tumores. A combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo (Afinitor®) foi recentemente aprovada (maio de 2016) pelo FDA como terapia de segunda linha em pacientes com CCR avançado que falharam previamente a outro inibidor de angiogênese (10, 11, 15).
- A dose diária recomendada é de 18 mg de lenvatinibe (Lenvima®) junto com 5 mg de everolimo (Afinitor®) uma vez ao dia (10, 11, 15).
- As evidências clínicas do uso de lenvatinibe (Lenvima®) no tratamento de CCR foram sintetizadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram avaliados o ECR de fase II, aberto, com 153 pacientes, conduzido por Motzer et al., 2015 (NCT01136733), assim como uma análise post-hoc deste estudo. Observou-se que lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo aumentou de forma significativa a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes com CCR avançado, quando comparado com everolimo isoladamente, com uma diferença mínima de pelo menos sete meses na mediana da SLP (14,6 meses versus 5,5 meses; HR = 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; p=0,0005 para as análises originais e de 12,8 versus 5,5 meses; HR = 0,45; IC 95%: 0,26-0,79; p=0,003 para análises *post-hoc*).
- As duas revisões sistemáticas com metanálises incluídas em nossa avaliação (El Rassy et al., 2017 e Zhu et al., 2016) também se referiam somente ao NCT01136733 como ECR de fase II para avaliar lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo em pacientes com CCR avançado (16, 17).

**Comentado [FS4]:** Talvez retirar Lenvatinibe daqui, visto que está sendo discutido abaixo.

**Comentado [LM(5R4)]:** Inclui as referências.

Mantive o lenvima pois achei que seria interessante tê-lo citado antes no texto como tratamento já disponível no Brasil.

**Comentado [FS6]:** Importante colocar também que inibe o FGFR, que é um dos potenciais mecanismos de resistência dos anti-angiogênicos de primeira geração.

**Comentado [LM(7R6)]:** Incluído



Os resultados confirmaram que a combinação apresenta um bom perfil de eficácia (SLP e sobrevida global [SG]) quando comparada a diferentes terapias como everolimo axitinibe, nivolumabe, tensirolimo cabozantinibe, sunitinibe e sorafenibe. Dados do ECR confirmam que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo causou mais eventos adversos do que everolimo isolado, sendo 55% de eventos considerados sérios e aproximadamente 73% de eventos de grau 3 ou superior. A combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo também apresentou uma taxa de descontinuação por toxicidade em torno de 17%

- Desta forma, as evidências sugerem que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é capaz de elevar a sobrevida dos pacientes se comparada ao everolimo isolado, e apresenta perfil de toxicidade conhecido e tolerável (2, 8).

---

## 2. INTRODUÇÃO

O carcinoma das células renais (CCR) é o tipo mais comum de câncer renal em adultos. Ele corresponde a 90-95% dos tumores renais primários malignos e a 2-3% de todos os cânceres. Ainda, apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores geniturinários (1-3).

As causas para o desenvolvimento de CCR ainda não foram completamente esclarecidas, porém destacam-se alguns fatores de risco, como idade avançada, tabagismo, obesidade e hipertensão. As técnicas de imagem, como a ecografia e a tomografia axial computadorizada, possibilitou um aumento na detecção dos casos da doença, que geralmente é diagnosticada incidentalmente durante exames de imagem realizados por outras causas (7, 9).

Ao contrário da maioria dos tumores, o CCR responde muito mal aos tratamentos oncológicos convencionais (quimioterapia e radioterapia). Em geral, a remoção completa do CCR pela nefrectomia radical é o padrão terapêutico curativo para tumores não metastáticos. Em CCR de menores proporções, sempre que possível, recomenda-se a nefrectomia parcial preservadora dos néfrons. Entretanto, para os pacientes com câncer em estado avançado ou metastático, tem sido indicados tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou uso de drogas inibidoras da angiogênese. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença (2, 9).

Entre essas novas terapias destaca-se o lenvatinibe (Lenvima®; E7080), um potente inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase ligados à angiogênese, e o everolimo, um inibidor da via de sinalização proteica da via do mTOR. Em 2015, o lenvatinibe (Lenvima®) foi aprovado pela agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do câncer diferenciado de tireoide refratário à terapia com Iodo-131. Em maio de 2016 a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi aprovado pelo FDA como segunda linha de tratamento em pacientes com CCR avançado que tenham falhado previamente com outro inibidor da angiogênese (15). Esse aprovação é um fato importante, já que a resistência à terapia continua sendo um desafio para o tratamento da maioria dos pacientes com CCR avançando. Desta forma, a associação de terapias com diferentes mecanismos de ação é uma das abordagens mais promissoras para superar ou pelo menos retardar o surgimento da resistência (18, 19).

O presente documento reúne uma explicação breve do CCR em termos clínicos e epidemiológicos e apresenta uma revisão qualitativa da literatura sobre a eficácia e a segurança do lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo em pacientes adultos com a doença avançada ou metastática com uso prévio de inibidor da angiogênese, discutindo as evidências publicadas em ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais.

## 2.1. OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia e a segurança do lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo para o tratamento de pacientes adultos com CCR avançado ou metastático que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese. A avaliação foi realizada por meio da identificação e síntese qualitativa de evidências científicas disponíveis provenientes de ensaios clínicos de fases II-III e de revisões sistemáticas (com ou sem metanálise). Além disso, uma revisão narrativa simples de estudos observacionais publicados sobre o tema também foi conduzida para reunir evidências de mundo real sobre o tema.

A revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e a *Cochrane Collaboration* (20, 21).

## 2.2. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS

O CCR é uma família de carcinomas derivados do epitélio tubular, exibindo aspectos morfológicos distintos resultantes de diferentes anormalidades genéticas. É a terceira neoplasia mais comum do trato geniturinário, atrás apenas dos tumores de próstata e bexiga. Apesar de ser responsável por cerca de 3% dos tumores, apresenta as taxas mais elevadas de mortalidade (cerca de 40-50% dos casos) dentro dos tumores geniturinários (4, 5).

O prognóstico está associado ao estadiamento clínico. Doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metástases à distância (frequentemente envolvendo linfonodos, pulmões, glândulas adrenais, fígado, ossos, cérebro) está associada a baixas taxas de sobrevida em cinco anos.

(8, 9).

(8,

9).

**Comentado [FS8]:** Eu retiraria isso. Não vejo como relevante no dossiê.

**Comentado [LM(9R8):** Ok, retirado. Removemos, ainda, a ref associada.

## 2.3. EPIDEMIOLOGIA

O CCR é um tumor altamente agressivo, com aproximadamente um terço dos pacientes apresentando metástases no diagnóstico. Sabe-se, ainda, que aproximadamente 20-40% dos pacientes com CCR submetidos à ressecção cirúrgica para tratamento de doença localizada desenvolverão metástases (22) Segundo a análise SEER, cerca de 45% dos pacientes com CCR metastático foram submetidos à nefrectomia citorrredutora (23)

A distribuição da doença é variável ao redor do mundo, com taxas mais elevadas na Europa e América do Norte, sendo mais prevalente entre os homens (2 homens: 1 mulher) e em pacientes entre 50 a 70 anos (4, 5).

No mundo inteiro, estima-se que aproximadamente 423.739 novos casos de CCR serão diagnosticados em 2020 (6)

Do total de portadores da doença, 93.000 mortes foram registradas. No Brasil, a incidência é de cerca de 3-5 casos a cada 100.000 habitantes/ano. De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), apenas em 2018, mais de 63 mil casos de CCR são esperados nos Estados Unidos, sendo 67% deles em homens, dos quais 23% são fatais. A sobrevida em cinco anos para pacientes com doença restrita ao rim é de 70-90%. Já a doença com extensão extra renal, invasão ganglionar ou metastização está associada a baixas taxas de sobrevida em cinco anos (15-25%) (1, 3, 7).

#### 2.4. DESCRIÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

Apesar das causas do CCR ainda não estarem completamente elucidadas, sabe-se que o tumor tem início com a mutação de algumas células renais. Além disso, existem fatores de risco que se destacam, como o tabagismo, obesidade, hipertensão, doença cística renal adquirida em pacientes em diálise, exposição a certas substâncias (corantes radiopacos, cádmio), e síndromes familiares (mutações germinativas no gene VHL [doença de von Hippel-Lindau], FH [leiomiomatose hereditária e CCR], foliculina [síndrome de Birt-Hogg-Dube]) (5).

O CCR é uma doença silenciosa, sendo que os sintomas em geral surgem em uma fase tardia, quando o tumor está aumentado e/ou metastático. Alguns sinais e sintomas mais comuns incluem hematúria micro ou macroscópica, dor no flanco, massa palpável, e febre de origem indeterminada. Algumas vezes (20-30% dos casos) o paciente apresenta síndromes paraneoplásicas (hipertensão, perda de peso, neuromiopia, anemia, policitemia, amiloidose) (5, 7).

Nos dias atuais, nos Estados Unidos, a maioria dos casos de CCR é diagnosticada de forma incidental no momento da avaliação de algum outro problema de saúde ou *check-up* de rotina. Em geral, um conjunto de exames podem ser aplicados para a detecção da doença, como exames de sangue e de urina, exames de imagem, ou biópsia. A classificação histológica do CCR é de extrema importância para determinação dos subtipos, tendo implicações prognósticas e terapêuticas (4, 5). Uma das classificações mais utilizadas é a UICC TNM para o estadiamento da doença, que é um sistema de base anatômica que registra a extensão nodal primária e regional do tumor e a ausência ou presença de metástases (Tabela 1) (24).

**Comentado [FS10]:** Checa estes números, pois acredito que até 80% dos casos de câncer de rim metastáticos são submetidos a nefrectomia citorrredutora (que é o que acho que você quis dizer aqui). Mas, se quis dizer que 30-40% dos que são submetidos a nefrectomia com intenção curativa de doença localizada aí sim eu concordo. De qualquer forma, acho que precisa de referência aqui.

**Comentado [LM(11R10)]:** Incluído!

**Comentado [FS12]:** Tem estatística nova do Globocan. Talvez valesse a pena atualizar.

**Comentado [LM(13R12)]:** Atualizado!

**Comentado [FS14]:** Isto é verdade, mas na prática ninguém mais usa fenacetina, que era um anti-inflamatório antigo. Acho que eu retiraria daqui.

**Comentado [LM(15R14)]:** Ok!



**Tabela 1. Sistema de classificação TNM para CCR**

<b>Tumor Primário (T)</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não existe evidência do tumor primário
T1	O tumor tem até 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1a	O tumor tem até 4 cm de diâmetro e está contido no rim.
T1b	O tumor tem entre 4 cm e 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2	O tumor tem mais do que 7 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2a	O tumor tem entre 7 cm e 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T2b	O tumor tem mais do que 10 cm de diâmetro e está contido no rim.
T3	O tumor está invadindo a veia principal ou o tecido em torno do rim, mas não atingiu a glândula adrenal ou a fáscia de Gerota (camada fibrosa que envolve o rim e o tecido adiposo nas proximidades)
T3a	O tumor invadiu a veia principal ou o tecido adiposo em torno do rim.
T3b	O tumor invadiu a veia cava (que leva sangue ao coração) dentro do abdome.
T3c	O tumor invadiu a veia cava dentro do tórax e está invadindo a parede da veia cava.
T4	O tumor se disseminou para além da fáscia de Gerota. O tumor pode ter invadido a glândula adrenal.
<b>Linfonodos regionais (N)</b>	
NX	Os linfonodos próximos não podem ser avaliados.
N0	Não disseminou para os linfonodos próximos.
N1	O câncer se disseminou para os linfonodos próximos.
<b>Metástase à Distância (M)</b>	
M0	O câncer não disseminou para os linfonodos, órgãos ou tecidos distantes.
M1	O câncer se disseminou para os linfonodos e outros órgãos, como pulmões, ossos, fígado ou cérebro.

Categoria T: descreve o local do tumor primário.

Categoria N: descreve o envolvimento dos linfonodos regionais.

Categoria M: descreve a presença ou não de metástase distante.

A partir dessa classificação, o CCR é agrupado em quatro estágios principais, que variam conforme a extensão e malignidade do tumor (4, 24):

- Estágio I (T1, N0, M0): o tumor pode ter cerca de 7 cm de diâmetro e está confinado ao rim.
- Estágio II (T2, N0, M0): o tumor é maior (>7 cm), mas ainda está confinado ao rim.
- Estágio III (T3, N0, M0 ou T3, N1, M0): o tumor se expande para além do rim, atinge o tecido que circunda o órgão, podendo se propagar até nódulo linfático próximo.
- Estágio IV (T4, qualquer N, M0 ou qualquer T, qualquer N, M1): o tumor invade tecidos adjacentes, se espalha para múltiplos nódulos linfáticos ou, ainda, para partes distantes do corpo com metástase.

Outro sistema de estadiamento utilizado é o Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles (UCLA), um pouco mais complexo do que o anterior. Para além do estágio do câncer, esse sistema leva em consideração o estado de saúde geral do paciente e a graduação Fuhrman do tumor (sistema de classificação histopatológica nuclear mais comum e utilizado mundialmente, que

O estadiamento da doença é um importante fator prognóstico da sobrevida para todos os estágios da doença. Em relação à doença avançada ou metastático, há outros fatores que também estão relacionados com um menor tempo de sobrevida, dentre eles: altos níveis de lactato desidrogenase sanguínea (LDH), altos níveis de cálcio no sangue, anemia, menos de um ano desde o diagnóstico até a necessidade de um tratamento sistêmico, estado geral de saúde ruim. Pacientes que não têm nenhum desses fatores são considerados com bom prognóstico. Aqueles que têm um ou dois fatores são considerados de prognóstico intermediário e os que têm três ou mais fatores são considerados com um prognóstico reservado (5, 7).

O CCR inclui quatro subtipos histológicos geneticamente diferentes e mais frequentes:

- Convencional (células claras) (75-90%).
- Papilar ou papilífero (10-15%).
- Cromofóbico (4-5%).
- Carcinoma de tubo ou ducto coletor (1%).

A Tabela 2 apresenta informações resumidas sobre os subtipos histológicos de CCR (5, 8).

**Comentado [FS16]:** Eu tiraria esta parte. Acho que adiciona pouca coisa (ou nada) ao dossie para Lenvima + Everolimo.

**Comentado [LM(17R16):** Ok, retirado!

**Comentado [FS18]:** Sei que isso pode ser prognóstico também, mas não entra nos critérios do MSKCC / Motzer que colocou na mesma lista. Eu retiraria.

**Comentado [LM(19R18):** Ok!

**Tabela 2. Informações sobre os principais subtipos histológicos de CCR**

Subtipo	Incidência	Origem, Histologia	Idade	Padrão de sinal/ Densidade	Comportamento biológico	Padrão hemodinâmico após contraste	Associações e predisposições
Células claras	75%	Néfron proximal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Densidade/ sinal heterogêneos	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipervascular	Von Hippel-Lindau (25-45%), esclerose tuberosa (25%)
Papilífero	10%	Néfron distal, epitélio tubular	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, hipodenso	Agressivo, de acordo com o estágio, grau de Furhman e alterações sarcomatoides	Hipovascular	CCR papilífero hereditário
Cromóforo	5%	Néfron distal, células intercalares dos túbulos distais	Acima de 50 anos	Hipodenso: sinal intermediário	Baixa mortalidade (10%)	Hipovascular	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (em associação com oncocitomas)
Cístico-sólido	1-4%	Semelhantes ao células claras, sem nódulos sólidas	Quarta e quinta décadas de vida	Alto sinal T2, densidade líquida	Indolente (sem metástases)	Realce de porções sólidas e septos	Predomínio no gênero masculino
Dutos coletores (Bellini)	1%	Túbulos coletores	Acima de 50 anos	Baixo sinal T2, heterogêneo	Muito agressivo, mortalidade de 70% em dois anos	Hipovascular	Discreto predomínio no gênero masculino
Medular	1%	Néfron distal	Segunda e terceira décadas de vida	Heterogêneo, infiltrativo	Extremamente agressivo	Hipovascular	Associado à anemia falciforme
Translocação Xp11	Raro	Néfron distal/ proximal, pode se assemelhar ao papilífero ou células claras	Crianças (primeira infância)	Hipodenso: sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	Gene TFE3 envolvido em sua gênese
Tubulomucinoso e de células fusiformes	Raro	Néfron distal, células tubulares	Quarta e quinta décadas de vida	Discreto, hipsinal T2, pode ter cicatriz central	Crescimento lento, metástases raras	Hipovascular	Predomínio no gênero feminino
Associado a neuroblastoma	Raro	Epitélio tubular proximal	Adolescência (média: 13 anos)	Hipodenso: sinal intermediário T2	Indolente	Hipovascular	História progressiva de neuroblastoma
Não classificado*	4-6%	Variável	Variável	Variável	Alta mortalidade	Variável	-

Características epidemiológicas, histológicas e de imagem  
 Fonte: Muglia *et al.*, 2015 (5)

## 2.5. TRATAMENTOS DISPONÍVEIS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A principal intervenção curativa (e primária) para CCR descrita em diretrizes terapêuticas nacionais e internacionais é a cirurgia (2, 4, 7-9). Além disso, em pacientes com câncer em estado avançado com metástases, tratamentos sistêmicos com imunoterapia ou terapias-alvo - drogas



inibidoras da angiogênese - têm sido indicados. Esses medicamentos (associados ou não à cirurgia) podem levar ao controle e à regressão da doença (2, 9).

#### 2.5.1. Cirurgia

A nefrectomia radical - que é a retirada do rim, da glândula adrenal e de linfonodos regionais - é o tratamento tradicional e o mais indicado para o tratamento da doença localizada. Em casos em que no momento da operação o urologista identifica que o CCR comprometeu o sistema linfático ao redor do órgão, a remoção em conjunto é recomendada (esvaziamento de linfonodos ou linfadenectomia). Atualmente, sempre que possível, a nefrectomia parcial, com a remoção apenas do tumor com uma margem de segurança, tem sido preferida à remoção completa do rim comprometido (8, 9).

#### 2.5.2. Casos avançados - terapias

Para os pacientes que apresentam doença já em estado avançado (CCR avançado, metastático), o tratamento é mais difícil, porém ainda possível. Para esses casos, o tratamento sistêmico com imunoterapia ou pelo uso de drogas inibidoras da angiogênese costuma ser o mais indicado. Esses medicamentos, associados ou não ao tratamento cirúrgico (dependendo do caso do paciente) podem levar ao controle e à regressão da doença. Ao contrário de muitos outros tumores, o câncer de rim responde mal aos tratamentos oncológicos convencionais com quimioterapia ou radioterapia (7, 9).

#### Citocinas

O uso de interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2) foram por um longo tempo os tratamentos de primeira linha de pacientes com CCR metastático até o desenvolvimento das terapias-alvo (antiangiogênicos e inibidores da via de sinalização de proteínas). O IFN e IL-2 são citocinas não específicas, com uma ação presumida pela estimulação de resposta imunológica antitumoral. Apresentam taxa de resposta baixa (5% a 20%), além de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) modestas (mediana de 12 meses). (4, 8, 9).

#### Terapias-alvo

**Comentado [FS20]:** Eu acho que na prática as citocinas tem interesse histórico. Não sei se eu daria ênfase aqui. Talvez eu retirasse daqui principalmente a informação de que tem sido utilizadas. Tiraria também a parte da quimioterapia.

**Comentado [LM(21R20)]:** Ok!

Nos últimos anos, identificou-se que o CCR apresenta uma alta expressão de fatores de transcrição induzidos por hipóxia (*hypoxia inducible factor* – HIF) que estimulam múltiplos fatores de crescimento, dentre eles o fator estimulador de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* - VEGF), o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor* - PDGF) e da via de sinalização da proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Diante da importância do VEGF na angiogênese tumoral, vários agentes foram desenvolvidos para inibir ou bloquear sua atividade. Diversos destes inibidores foram introduzidos com sucesso no tratamento do CCR avançado ou metastático e estão sendo utilizados como primeira, segunda e posteriores linhas de tratamento. Ainda, inibidores de outras proteínas tirosina quinase (*tyrosine kinase inhibitors* - TKIs) também têm sido utilizados.

- Antiangiogênicos: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe, axitinibe, cabozantinibe, bevacizumabe, lenvatinibe.
- Inibidores da via de sinalização mTOR: everolimo, tensiolimo.

A Figura 1 ilustra o algoritmo de tratamento de pacientes com CCR com as opções terapêuticas (terapias-alvo) disponíveis para uso como primeira, segunda ou posteriores linhas em pacientes que não passem por cirurgia de acordo com *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Os principais mecanismos de ação dessas moléculas estão descritos abaixo.

- Pazopanibe: inibidor da angiogênese com alvo para receptores do fator estimulador de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), receptores de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ ), e receptor tirosina quinase do fator de células tronco (c-KIT).
- Sunitinibe: inibidor multi-quinase que tem como alvo vários receptores de tirosina quinase, incluindo PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , receptores VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), receptor do fator de células-tronco (c-KIT), tirosina quinase do tipo FMS (*FMS-like tyrosine kinase* - FLT-3), fator estimulador de colônia (*colony-stimulating factor* - CSF-1R) CSF-1R) e receptor do fator neurotrófico (*neurotrophic factor receptor* - RET).
- Sorafenibe: pequena molécula que inibe múltiplas isoformas de serina/ treonina quinases intracelulares (RAF - *rapidly accelerated fibrosarcoma kinases*) e também outros receptores de tirosinas quinases (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , FLT-3, c-KIT e RET).
- Axitinibe: pequena molécula que inibe receptores do fator de crescimento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), e também receptores c-KIT e de PDGF.

- Bevacizumabe: anticorpo monoclonal recombinante que se liga e neutraliza o VEGF-A circulante. Recomendado ser utilizado em associação com INF para tratamento de CCR.
- Tensirolimo: inibidor da proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.
- **Everolimo**: inibidor de proteína mTOR, que regula os micronutrientes, o crescimento celular, a apoptose e a angiogênese.
- Nivolumabe: anticorpo que bloqueia seletivamente a interação entre a proteína PD-1 (*programmed cell death protein* - expressa em células T ativadas) e seus ligantes (expressos em células imunes e tumorais).
- **Cabozantinibe**: inibidor de múltiplos receptores de tirosina-quinases relacionados ao crescimento tumoral e angiogênese, remodelação óssea patológica, resistência a medicamentos e progressão metastática do câncer, sendo eles MET (proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos), VEGFR, o receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, o receptor do fator de células-tronco (KIT), TRKB, tirosinaquinase 3 semelhante a Fms (FLT3) e TIE-2.
- **Lenvatinibe**: inibidor seletivo de múltiplos receptores de tirosina quinase: VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4); outros receptores relacionados com a via pró-angiogênica e oncogênica, como FGFR1, 2, 3, e 4; receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFR $\alpha$ , KIT e RET. Foi aprovado inicialmente para carcinoma de tireoide. Para CCR, o mais recomendado é seu uso em associação com everolimo.

**Comentado [FS22]:** Acho que poderia aprimorar as descrições aqui incluindo os múltiplos alvos inibidos, como fez com sunitnibe, sorafenibe e pazopanibe. Lembre-se que o lenvatinibe inibe também o FGFR que é um conhecido mecanismo de resistência em CCR tratados com VEGFR TKI.

**Comentado [LM(23R22)]:** Ok! Incluímos mais informações segundo a bula dos medicamentos

Figura 1. Recomendação da NCCN para o tratamento medicamentoso de CCR avançado (metastático) em adultos.



Fonte: (4)

### 2.5.3. Lenvatinibe

Lenvatinibe (Lenvima®; E7080) é um novo e potente inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase, incluindo VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α, **receptores FGFR1, 2, 3, e 4**, RET e KIT. Esse fármaco liga-se de maneira única ao VEGFR-2, o que o diferencia de outros agentes da classe. **Apresenta uma potente atividade antitumoral contra várias linhagens celulares de câncer**, baseado principalmente na inibição da angiogênese, que continua sendo o fator-chave no desenvolvimento do CCR. Esse medicamento já foi investigado como monoterapia e em combinação com outros agentes em diferentes tipos de tumores (18, 19, 25). O lenvatinibe (Lenvima®) foi aprovado para tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide, progressivo, localmente avançado ou metastático, refratário ao iodo radioativo em 2015 pelo FDA e também pela agência regulatória europeia *European Medicines Agency* (EMA) (15, 26).

Para CCR avançado, a resistência à terapia continua sendo um desafio na maioria dos pacientes. Uma das possíveis abordagens para superar ou pelo menos retardar o surgimento de resistência é associar terapias com diferentes mecanismos de ação. Combinações de inibidores de VEGF e mTOR foram investigadas anteriormente (tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe), porém apresentaram baixas taxas de eficácia além de elevada toxicidade (10, 11).

O lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo (Afinitor®) surge como uma terapia promissora para o tratamento de alguns tumores. Essa combinação foi testada em modelos pré-clínicos apresentando resultados satisfatórios com efeito antiangiogênico e antiproliferativo. A combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo (Afinitor®) foi recentemente aprovada (maio de 2016) pelo FDA como terapia de segunda linha em pacientes com CCR avançado que falharam previamente a outro inibidor de angiogênese. A dose diária recomendada é de 18 mg de lenvatinibe (Lenvima®) junto com 5 mg de everolimo (Afinitor®) uma vez ao dia (10, 11, 15).

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para CCR recomenda o uso de antiangiogênicos ou inibidores da via de sinalização mTOR para pacientes com doença avançada: **sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe, everolimo, tensirolimo**. Não há um algoritmo claro para o tratamento da doença. O medicamento lenvatinibe (Lenvima®) ainda não foi avaliado (7).

**Comentado [FS24]:** Tem que colocar que inibe também FGFR. Vide <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09078>

**Comentado [LM(25R24):** Incluído

## 2.6. CUSTOS

O alto custo das terapias para CCR são mundialmente reconhecidos. O preço médio de um regime com lenvatinibe (Lenvima®) (18 mg-24 mg) é de aproximadamente 300 USD por dose diária e com everolimo (Afinitor®) (5 mg) é de cerca de 200 USD por dose diária, resultando em um preço médio de tratamento com a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo (Afinitor®) superior a 500 USD ao dia (<https://www.va.gov/>).

---

### 3. MÉTODOS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

#### 3.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA

##### 3.1.1. Definição da pergunta a ser respondida

- O lenvatinibe apresenta eficácia para o tratamento de pacientes com CCR avançado ou metastático, em associação com everolimo, após uso prévio de inibidor da angiogênese, comparado a outras terapias ou placebo?
- O lenvatinibe apresenta perfil de segurança satisfatório para o tratamento de pacientes com CCR avançado ou metastático comparado a outros medicamentos disponíveis?
- Quais os benefícios e riscos (segurança) associados ao uso do lenvatinibe em pacientes com CCR?

A pergunta de pesquisa a ser respondida na presente revisão sistemática foi definida com auxílio do acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparador, desfecho – *outcome*, e tipo de estudo – *study design*), conforme descrito na Tabela 3. A partir dessas informações foi elaborada a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas.

**Tabela 3. Acrônimo PICOS para revisão sistemática sobre lenvatinibe**

<b>P</b> <b>(paciente)</b>	Pacientes adultos diagnosticados com CCR avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo, etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese
<b>I</b> <b>(intervenção)</b>	Lenvatinibe (qualquer dose ou regime de tratamento) associado com everolimo (qualquer dose ou regime de tratamento)
<b>C</b> <b>(comparador)</b>	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento ou sem comparador (braço único – <i>single arm</i> ).
<b>O</b> <b>(desfechos)</b>	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (ex: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados); Desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade (ex: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
<b>S</b> <b>(tipo estudo)</b>	Ensaios clínicos (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise)

### 3.1.2. Bases de Dados

Diferentes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas através de uma ampla estratégia de busca para maximizar a sensibilidade dos resultados:

- MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, através da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (<http://www.cochranelibrary.com/>).
- Lilacs: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (<http://www.lilacs.bvsalud.org>).

Adicionalmente, buscas manuais foram conduzidas nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza (clinicaltrials.gov) à procura de estudos que apresentem publicações na íntegra.

### 3.1.3. Elegibilidade

#### Critérios de inclusão:

- Ensaios clínicos de fases II ou III, ou revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise);
- Estudos que avaliem o lenvatinibe (Lenvima®) associado com everolimo contra qualquer comparador ativo ou placebo/ sem tratamento ou estudos sem comparador em pacientes com CCR avançado ou metastático que tenham utilizado previamente inibidor da angiogênese;
- Estudos que reportem resultados de eficácia ou segurança do lenvatinibe (Lenvima®);
- Publicações completas (excluindo *abstracts* e pôsteres de eventos científicos);
- Estudos publicados em inglês ou português.

#### Critérios de exclusão:

- Outros tipos de estudos não contemplados nos critérios de inclusão (por exemplo: estudos *in vitro*, estudos *in vivo* com animais, ensaios clínicos de fase I, ensaios prospectivos intervencionais não randomizados, revisões narrativas, artigos de opinião);
- Estudos que avaliem pacientes com outros tipos de carcinoma;
- Estudos que não avaliem o lenvatinibe (Lenvima®);
- Estudo com uso de lenvatinibe como primeira linha de tratamento (pacientes virgens – *naïve*);
- *Abstracts* ou pôsteres publicados em eventos científicos;
- Estudos publicados em outros idiomas que não inglês ou português.

**Comentado [FS26]:** Se você disse que iria procurar literatura "cinza", por que agora está colocando apresentação de congresso como exclusão?!?!

**Comentado [LM(27R26):** A resolução da ANS recomendou o uso das Diretrizes do Ministério da Saúde para realização de submissão das tecnologias. Segundo tais documentos, *abstracts* e pôsteres são "mídias não recomendadas" para inclusão como evidência científica confiável em uma RS ou PTC sobre os benefícios clínicos de uma tecnologia. Por este motivo, excluímos esse tipo de publicação.

Em nossa metodologia, segundo cito abaixo, especificamos que a literatura cinza que procuraríamos consistiria em registros no Clinical Trials.

"Adicionalmente, buscas manuais foram conduzidas nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov))."

Para melhores esclarecimentos, incluímos uma frase no item 3.2.1. para especificar que usamos tal fonte em busca de estudos com publicações na íntegra.



### 3.1.4. Termos de Pesquisa Propostos

A partir do acrônimo PICOS foram propostas estratégias de buscas para as bases de dados eletrônicas incluídas na presente revisão sistemática. Os descritores utilizados referem-se à condição clínica dos pacientes (por exemplo: “renal cell carcinoma”), à intervenção em estudo (por exemplo: “lenvatinib”).

Os descritores são combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário e adaptados às limitações de cada base de dados. A pesquisa foi realizada em 15/10/2018 (sem uso de qualquer tipo de filtro). A Tabela 4 traz as estratégias de busca completas para cada base de dados e número de registros encontrados.

**Tabela 4. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados**

Base de dados	Estratégia de busca	N. resultados
<b>MEDLINE (PubMed)</b>	<p><b>#1</b> lenvatinib[TIAB] OR lenvima[TIAB] OR “E 7080”[TIAB] OR lenvatinib [Supplementary Concept]</p> <p><b>#2</b> (((((((((((“renal cell carcinoma”[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR “Grawitz tumor”[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR “nephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “hypernephroid carcinoma”[Title/Abstract]) OR “Collecting Duct Carcinoma”[Title/Abstract]) OR “renal adenocarcinoma”[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND “cell cancer”)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR “Carcinoma, Renal Cell”[MeSH Terms])</p> <p><b>#3</b> (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR “systematic review”[TIAB] OR “Review Literature as Topic”[MH] OR Review[Publication Type] OR “meta-analysis”[TIAB] OR “meta analyses”[TIAB] OR “meta-analyzes”[TIAB] OR “Meta-Analysis as Topic”[MH] OR “Meta-Analysis”[Publication Type])</p> <p><b>#1 and #2 and #3</b></p>	49
<b>CENTRAL</b>	(lenvatinib OR lenvima OR “E 7080”):ti,ab,kw AND (“renal cell carcinoma” OR “Grawitz tumor” OR nephrocarcinoma OR “collecting duct carcinoma” OR “renal cell cancer” OR RCC OR “renal adenocarcinoma” OR hypernephroma):ti,ab,kw	23
<b>Lilacs</b>	(tw:(lenvatinib OR lenvima)) AND (tw:(renal OR kidney))	59

### 3.1.5. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Após a pesquisa nas bases de dados eletrônicas utilizando as estratégias de busca que mais refletem à questão de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOS, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas.

Em seguida, os registros passaram por uma primeira fase ou triagem (*screening*) de leitura de títulos e resumos utilizando os critérios de inclusão/exclusão para identificar os artigos potencialmente elegíveis. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão foram classificadas como potencialmente relevantes e seguiram para a próxima etapa.

Em uma segunda fase, os artigos identificados como potencialmente relevantes foram recuperados para análise completa do texto (fase de leitura na íntegra), sendo avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Finalmente, os artigos selecionados foram submetidos ao processo de extração de dados e avaliados qualitativamente.

Para ilustrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma PRISMA (20) foi elaborado ao fim da revisão sistemática. Além disso, tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos incluídos e uma descrição qualitativa dos resultados (em forma de texto) também são apresentados nos resultados da revisão sistemática.

### 3.2. RECUPERAÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos identificados e que preencheram os critérios de inclusão previamente definidos nas etapas da revisão sistemática foram recuperados eletronicamente, diretamente do site da revista, em base de dados apropriada ou por contato com autores. Os dados desses estudos incluídos foram extraídos para um formulário padronizado, sendo as informações finais apresentadas em forma de tabelas. As principais informações extraídas incluíram:

- Características do estudo (nome dos autores, ano de publicação, país de condução do estudo, desenho do estudo, duração do estudo, número de pacientes, características dos pacientes);
- Informações sobre a intervenção e comparador testados (dose, regime);
- Principais resultados clínicos para cada desfecho de interesse;
- Potenciais conflitos de interesse.

### 3.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos clínicos incluídos na revisão sistemática da literatura foram submetidos a uma avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane Collaboration (*Tool to assess Risk of Bias for randomized controlled trials*). Essa ferramenta avalia os domínios de viés de seleção (sequência de randomização e ocultação da alocação), viés de desempenho (cegamento de participantes e pesquisadores), viés de detecção, viés de atrito e viés de reporte (21). As revisões sistemáticas incluídas foram submetidas a avaliação da qualidade através do R-AMSTAR checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*. Essa ferramenta é composta por 11 questões e gera uma pontuação de 11-44 pontos de acordo com os atributos metodológicos cumpridos pelos estudos (27).

---

#### 4. MÉTODOS PARA REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Uma revisão simples da literatura foi conduzida para reunir evidências de estudos observacionais (de vida real) sobre a efetividade e segurança do uso de lenvatinibe associado ao everolimo em pacientes adultos com CCR avançado ou metastático previamente tratados com inibidor da angiogênese.

Buscas livres sobre o tema foram realizadas nas bases de dados supracitadas (MEDLINE, CENTRAL e Lilacs) e literatura cinza. Os estudos mais relevantes sobre o tema foram incluídos para posterior discussão em relação aos demais achados da revisão sistemática.

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

A estratégia de busca retornou um total de 79 referências após a retirada de duplicatas, das quais 64 foram excluídas por irrelevância ao tema (triagem por títulos e resumos). Dos 15 artigos avaliados na leitura na íntegra, quatro foram elegíveis para extração de dados, sendo que desses dois são revisões sistemáticas com metanálises sobre o tema, e os outros dois artigos representam um único estudo clínico randomizado (ECR). A Figura 2 apresenta o fluxograma da revisão sistemática. A lista do estudo excluídos após avaliação na íntegra com as respectivas justificativas para exclusão se encontram no Apêndice 1.

O único ECR encontrado (NCT01136733) é um estudo de fase II, randomizado (três braços), aberto, multicêntrico (37 centros) conduzido em cinco países (República Tcheca, Polônia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos) para avaliar a eficácia e segurança de lenvatinibe (24 mg/dia), everolimo (10 mg/dia), ou lenvatinibe + everolimo (18 mg/dia e 5 mg/dia, respectivamente) em pacientes adultos (>18 anos) com CCR de células claras, avançado ou metastático, que tenham falhado previamente a pelo menos uma terapia-alvo VEGF prévia. O desfecho primário avaliado foi SLP. Também foi avaliada SG, taxa de resposta objetiva (*objective response rate* – ORR) e segurança (relato de eventos adversos e descontinuações). As Tabelas 5 e 6 apresentam as principais características desse estudo e dos pacientes envolvidos. Os resultados foram publicados por Motzer *et al.* em 2015 (resultados globais) e em 2016 (análises *post-hoc*) (28, 29).

A avaliação da qualidade metodológica do ECR (Figura 3) demonstra, de maneira geral, um baixo risco de viés (71,4%). O estudo descreve adequadamente a randomização (1:1:1) e a sequência de alocação (baixo risco de viés para o domínio de seleção). No entanto, por se tratar de um câncer raro, não foi possível realizar o cegamento dos profissionais e dos pacientes (alto risco de viés para esse domínio). Apesar disso, os desfechos do estudo foram avaliados de forma objetiva e seus resultados reportados adequadamente (baixo risco de viés para os domínios de detecção e atrito).

Figura 2. Fluxograma do processo de revisão sistemática (PRISMA Flow chart)

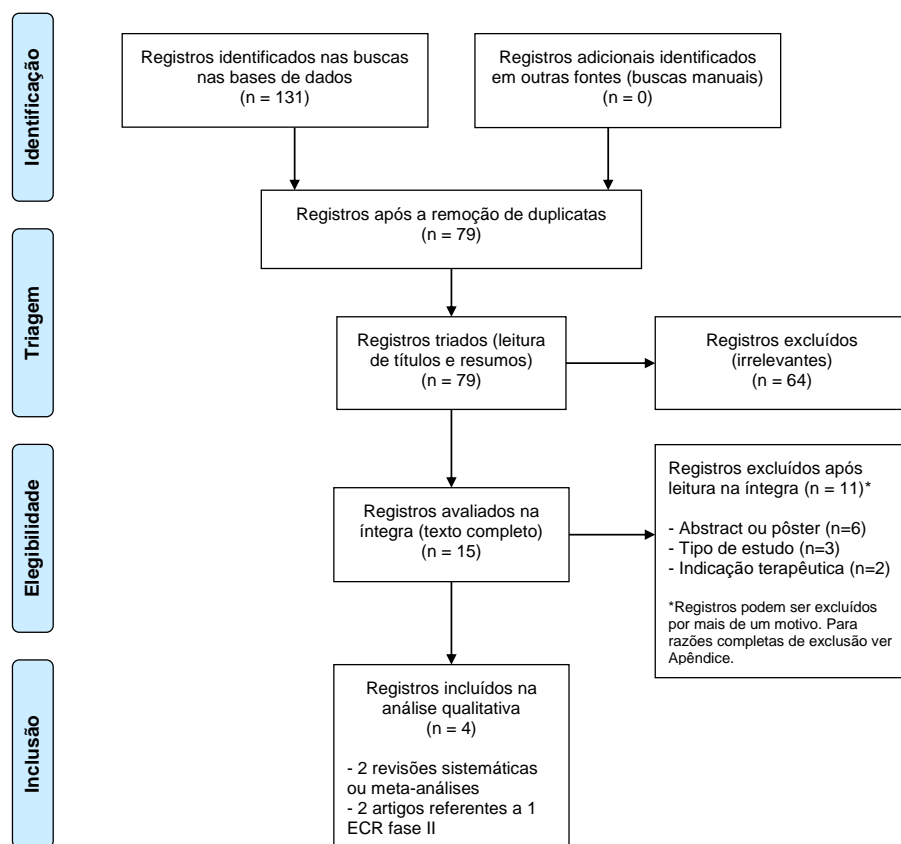


Tabela 5. Ensaio clínico avaliando o uso de lenvatinibe pacientes com CCR avançado.

Estudo	Intervenções (n)*	Desenho do estudo	Pacientes	Doses/Regime
Motzer <i>et al.</i> , 2015/2016 (28, 29)	Lenvatinibe (n=52)	ECR fase II, randomizado em 3 braços, aberto, multicêntrico (37 centros), internacional (5 países)  NCT01136733	Pacientes adultos (>18 anos) com CCR de células claras, avançado ou metastático, que tenham feito uso prévio de inibidor da angiogênese (terapia-alvo VEGF)	Lenvatinibe 24 mg/dia Via oral
	Everolimo (n=50)			Everolimo 10 mg/dia Via oral
	Lenvatinibe + Everolimo (n=51)			Lenvatinibe 18 mg/dia Everolimo 5 mg/dia Via oral

CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; VEGF: fator estimulador de crescimento endotelial vascular

\*N= ITT (intenção de tratar)

Tabela 6. Características clínicas basais dos pacientes incluídos no ensaio clínico.

Estudo	Intervenções (n)*	Idade (anos)	Sexo masculino n (%)	Principais terapias sistêmicas prévias n (%)	Categoria prognóstica de risco MSKCC * n (%)	Nefrectomia prévia n (%)
Motzer <i>et al.</i> , 2015/2016 (28, 29)	Lenvatinibe (n=52)	64 (41–79)	39 (75%)	Sunitinibe: 35 (67%) Pazopanibe: 13 (25%) Tivozanibe: 1 (2%) Sorafenibe: 0 Axitinibe: 2 (4%)	Favorável: 11 (21%) Intermediário: 18 (35%) <del>Pobre</del> Desfavorável: 23 (44%)	43 (83%)
	Everolimo (n=50)	59 (37–77)	38 (76%)	Sunitinibe: 28 (56%) Pazopanibe: 13 (26%) Tivozanibe: 2 (4%) Sorafenibe: 2 (4%) Axitinibe: 0	Favorável: 12 (24%) Intermediário: 19 (38%) Desfavorável/Pobre: 19 (38%)	48 (96%)
	Lenvatinibe + Everolimo (n=51)	61 (44 – 79)	35 (69%)	Sunitinibe: 36 (71%) Pazopanibe: 9 (18%) Tivozanibe: 3 (6%) Sorafenibe: 1 (2%) Axitinibe: 1 (2%)	Favorável: 12 (24%) Intermediário: 19 (37%) Desfavorável/Pobre: 20 (39%)	44 (86%)

\*N= ITT (intenção de tratar)

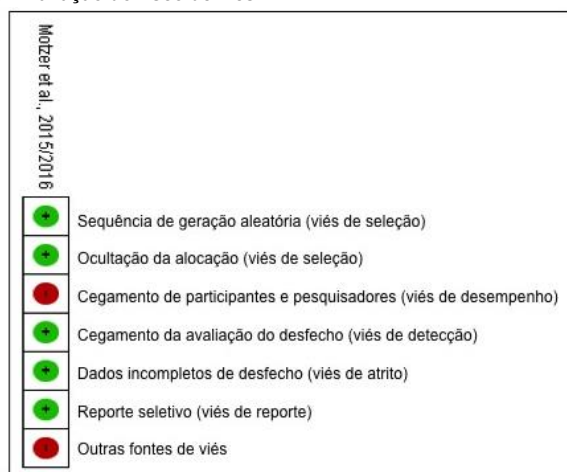
\* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic risk category determinada pelos fatores anemia, hipercalcemia e desempenho da doença

**Comentado [FS28]:** Eu trocaria a palavra "Pobre" por "Desfavorável". Não lembro se cheguei acima, mas tentaria trocar em todo o texto para manter a consistência.

**Comentado [LM(29R28)]:** Ok! Realizamos a substituição solicitada.

CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; VEGFR: receptor de fator estimulador de crescimento endotelial vascular

**Figura 3. Avaliação do risco de viés**



A Tabela 7 resume as informações principais dos dois estudos secundários incluídos.

El Rassy *et al.* (16) conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede (*network meta-analysis*) em 2017. O estudo investigou alternativas de segunda linha de terapia para CCR metastático ou avançado, comparando o perfil de oito tratamentos e placebo - entre eles a combinação lenvatinibe + everolimo foi avaliada através dos dados primários do único ECR encontrado na literatura (NCT 01136733) (28).

Zhu *et al.* publicaram em 2016 (17) uma revisão sistemática com metanálise convencional (*pairwise meta-analysis*) avaliando o uso de lenvatinibe em diferentes tipos de câncer, incluindo o CCR avançado e metastático. Os dados primários obtidos são do mesmo ECR (NCT 01136733) (28).

A qualidade metodológica das revisões e metanálises foi avaliada por meio da ferramenta R-AMSTAR (Tabela 8). Os dois estudos obtiveram uma pontuação razoável (média 34,5 pontos, representando 78,4% da pontuação máxima), pois descreveram com detalhes o desenho da revisão sistemática. A avaliação do risco de viés e a qualidade dos estudos primários foram pouco reportados. Nenhum dos domínios apresentou pontuação mínima.



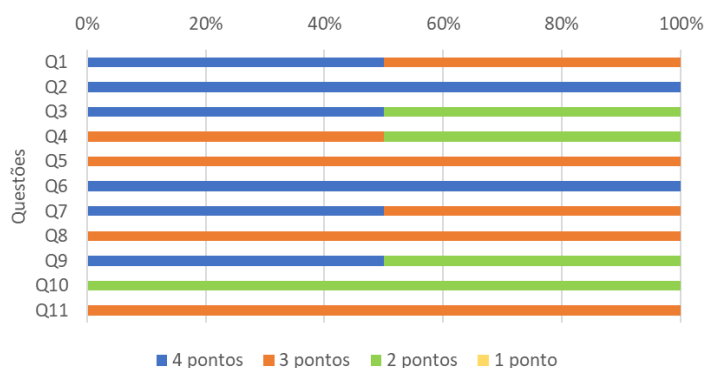
**Tabela 7. Revisões sistemáticas ou metanálises avaliando o uso de lenvatinibe**

Estudo	Intervenções*	Desenho do estudo	Estudos incluídos	Pacientes	Principais desfechos
<b>El Rassy et al., 2017 (16)</b>	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Lenvatinibe + everolimo Sorafenibe Sunitinibe Tensirolimo Placebo	Revisão sistemática com metanálise em rede ( <i>network meta-analysis</i> ) frequentista	ECR pivotais	Adultos com CCR avançado ou metastático que tenham recebido terapia prévia com inibidor de angiogênese	SLP SG Segurança
<b>Zhu et al., 2016 (17)</b>	Lenvatinibe (isolado ou combinado com outras terapias)	Revisão sistemática com metanálise convencional	ECR de qualquer fase (I, II ou III)	Adultos com carcinomas (qualquer tipo) em uso de lenvatinibe	SLP SG Segurança

Nem todas as intervenções foram avaliadas quantitativamente pois os estudos primários não forneceram dados suficientes  
CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global

**Tabela 8. Pontuação das revisões sistemáticas ou metanálises de acordo com R-AMSTAR**

Estudos	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Total
<b>El Rassy, 2017</b>	4	4	2	2	3	4	4	3	4	2	3	35
<b>Zhu, 2016</b>	3	4	4	3	3	4	3	3	2	2	3	34



Nota: A Tabela apresenta a pontuação individual de cada estudo incluído de acordo com ferramenta R-AMSTAR para cada uma das 11 questões. Pontuação mínima = 11 pontos; máxima = 44 pontos.  
O gráfico sintetiza as pontuações atingidas (em porcentagem) pelos estudos incluídos para as 11 questões.

## 5.2. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS – ENSAIOS CLÍNICOS

A Tabela 9 apresenta de forma resumida os principais resultados de eficácia e segurança reportados pelo ECR incluído na presente revisão sistemática, tanto do estudo principal como da análise *post-hoc*.

**Tabela 9. Descrição dos resultados dos estudos e sub-análises sobre o uso lenvatinibe em pacientes com CCR em fase avançada ou metastático.**

Estudo	Intervenções (n)*	Principais resultados de eficácia	Principais eventos adversos
Motzer <i>et al.</i> , 2015 (28)	Lenvatinibe (n=52)	Lenvatinibe isolado e a combinação lenvatinibe + everolimo apresentaram melhor perfil do que everolimo isolado:	Combinação lenvatinibe + everolimo apresenta melhor perfil de segurança do que lenvatinibe isolado. Everolimo isolado foi associado a poucos eventos.
	Everolimo (n=50)  Combinação: Lenvatinibe + Everolimo (n=51)	SLP: Lenvatinibe: 7,4 meses (IC 95%: 5,6-10,2) Everolimo: 5,5 meses (IC 95%: 3,5-7,1) Combinação: 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) Combinação x Everolimo: HR=0,40 [0,24-0,68] (p=0,0005) Combinação x Lenvatinibe: HR=0,66 [0,39-1,10] (p=0,12) Lenvatinibe x Everolimo: HR=0,61 [0,38-0,98] (p=0,048)  ORR: Lenvatinibe: n=14/52 (27%) Everolimo: n=3/50 (6%) Combinação: n=22/51 (43%) Combinação x Everolimo: RR=7,2 [2,3-22,5] (p<0,0001) Combinação x Lenvatinibe: RR=1,6 [0,9-2,8] (p=0,10) Lenvatinibe x Everolimo: RR=4,5 [1,4-14,7] (p=0,0067)  SG (resultados finais): Lenvatinibe: 19,1 meses (IC 95% 13,6-26,2) Everolimo: 15,4 meses (IC 95% 11,8-19,6) Combinação: 25,5 meses (IC 95% 16,4 – não estimado) Combinação x Everolimo: HR=0,51 [0,30-0,88] (p=0,024) Combinação x Lenvatinibe: HR=0,75 [0,43-1,30] (p=0,32) Lenvatinibe x Everolimo: HR=0,68 [0,41-1,14] (p=0,12)	Eventos grau 3-4: Lenvatinibe: n=41 (79%) Everolimo: n=25 (50%) Combinação: n=36 (71%)  Eventos grau 3-4 mais comuns: <i>Constipação</i> Lenvatinibe: n=0 Everolimo: n=0 Combinação: n=19 (37%) <i>Diarreia</i> Lenvatinibe: n=6 (12%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=10 (20%) <i>Hipertensão</i> Lenvatinibe: n=9 (17%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=7 (14%) <i>Astenia/fadiga</i> Lenvatinibe: n=4 (8%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=7 (14%) <i>Anemia</i> Lenvatinibe: n=1 (2%) Everolimo: n=6 (12%) Combinação: n=4 (8%) <i>Proteinúria</i> Lenvatinibe: n=10 (19%) Everolimo: n=1 (2%) Combinação: n=2 (4%)
Motzer <i>et al.</i> , 2016 (29)	Lenvatinibe (n=52)	Análise <i>post-hoc</i> por avaliação radiológica independente suportam os resultados do ECR sobre os benefícios do uso de lenvatinibe + everolimo sobre everolimo isolado. No entanto, não foi observada diferença entre lenvatinibe e everolimo.	<i>Mortes associadas à terapia:</i> Hemorragia cerebral: n=1 (combinação) Infarto miocárdio: n=1 (lenvatinibe)
	Everolimo (n=50)  Combinação: Lenvatinibe + Everolimo (n=51)	SLP: Lenvatinibe: 9,0 meses (IC 95%: 5,6-10,2) Everolimo: 5,6 meses (IC 95%: 3,6-9,3) Combinação: 12,8 meses (IC 95%: 7,4-17,5) Combinação x Everolimo: HR=0,45 [0,27-0,79] (p=0,0029) Lenvatinibe x Everolimo: HR=0,62 [0,37-1,04] (p=0,12)  ORR: Lenvatinibe: n=20/52 (39%) Everolimo: n=0/50 (0%) Combinação: n=18/51 (35%) Combinação x Everolimo: (p<0,0001)	<i>Descontinuação por EA:</i> Lenvatinibe: n= 13/52 (25%) Everolimo: n=6/50 (12%) Combinação: n=12/51 (24%)

\*Número total de pacientes avaliados por ITT (*intention-to-treat analysis*)

Ambos os estudos (Motzer *et al.*, 2015; Motzer *et al.*, 2016) reportam dados do mesmo ECR (resultados completos e análise *post-hoc*)

Combinação: grupo de pacientes em uso de lenvatinibe associado a everolimo; EA: evento adverso; ORR: *overall response rate* (taxa de resposta global) SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão, IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; RR: *rate ratio*

#### 5.1.1.1. Motzer et al., 2015 (28)

##### Objetivo do estudo

Avaliar a eficácia e segurança do lenvatinibe, everolimo ou sua combinação como segunda linha de tratamento em pacientes adultos com CCR de células claras avançado ou metastático que tenham progredido após uso de terapia-alvo antiangiogênica prévia.

##### Métodos

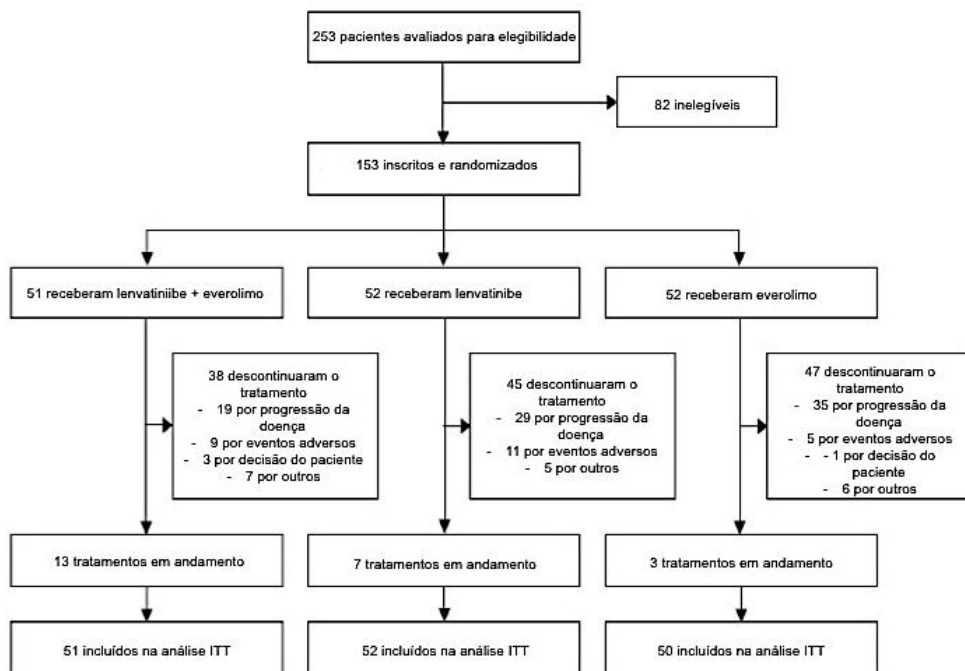
Ensaio clínico randomizado de fase II, paralelo, aberto, multicêntrico (37 centros), conduzido entre março de 2012 e junho de 2014 em cinco países (República Tcheca, Polônia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos). O estudo incluiu pacientes adultos (>18 anos) com CCR tipo células claras avançado ou metastático que tinham recebido previamente alguma terapia-alvo anti-VEGF e progrediram em um período de nove meses. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para um dos três braços: lenvatinibe (24 mg/dia, via oral); everolimo (10 mg/dia, via oral); ou lenvatinibe (18 mg/dia, via oral) + everolimo (5 mg/dia, via oral) em ciclo contínuo de tratamento de 28 dias (até progressão da doença ou toxicidade inaceitável). Não foi permitido o cruzamento de pacientes de um braço para outro (*cross-over*). Foram permitidas reduções de dose sempre que necessário para diminuir efeitos tóxicos. O desfecho primário avaliado foi SLP. Outros desfechos avaliados foram SG, ORR e perfil de segurança com reporte de eventos adversos e taxa de descontinuação do tratamento.

##### Resultados

Ao todo 153 pacientes foram randomizados, sendo 52 para grupo lenvatinibe, 50 para o grupo everolimo e 51 para grupo lenvatinibe + everolimo. No momento da análise (data de corte: 13 de junho de 2014), 71 pacientes haviam morrido, 83 haviam progredido na doença, 23 continuaram a receber o tratamento e 47 descontinuaram a terapia principalmente por eventos adversos (n=25) ou progressão clínica (n=12) (Figura 4). No grupo lenvatinibe, ocorreram 45 descontinuações, enquanto no grupo everolimo foram 47 e no grupo lenvatinibe + everolimo foram 38 descontinuações. Os motivos das descontinuações podem ser verificados na Figura 4.

A duração mediana de tratamento foi de 7,4 meses (variando entre 0,1-23,0 meses) para pacientes do grupo lenvatinibe; de 4,1 meses (0,3-20,1 meses) para grupo everolimo e de 7,6 meses (0,7-22,6 meses) para lenvatinibe + everolimo. As principais características basais dos pacientes em estudo estão representadas na Tabela 10.

##### Figura 4. Fluxograma do perfil do estudo



**Tabela 10. Características basais dos pacientes incluídos no ensaio clínico**

	<b>Lenvatinibe + everolimo (n=51)</b>	<b>Lenvatinibe (n=52)</b>	<b>Everolimo (n=50)</b>
Idade (anos)	61 (44-79)	64 (43-79)	59 (37-77)
Sexo			
Homem	35 (69%)	39 (75%)	38 (76%)
Mulher	16 (31%)	13 (25%)	12 (24%)
ECOG performance status			
0	27 (53%)	29 (56%)	28 (56%)
1	24 (47%)	23 (44%)	22 (44%)
Grupo de risco MSKCC			
Favorável	12 (24%)	11 (21%)	12 (24%)
Intermediário	19 (37%)	18 (35%)	19 (38%)
Ruim	20 (39%)	23 (44%)	19 (38%)
Grupo de risco Heng			
Favorável	8 (16%)	7 (14%)	9 (18%)
Intermediário	32 (64%)	33 (64%)	29 (58%)
Ruim	10 (20%)	12 (23%)	12 (24%)
Hemoglobina			
≤130 g/L (homens) ou ≤115 g/L (mulheres)	33 (65%)	36 (69%)	31 (62%)
>130 g/L (homens) ou >115 g/L (mulheres)	18 (35%)	16 (31%)	19 (38%)
Cálcio sérico corrigido			
≥2-5 mmol/L	6 (12%)	8 (15%)	8 (16%)
<2-5 mmol/L	45 (88%)	44 (85%)	42 (84%)
Número de metástases			
1	18 (35%)	9 (17%)	5 (10%)
2	15 (29%)	15 (29%)	15 (30%)
≥3	18 (35%)	28 (54%)	30 (60%)
Locais de metástase			
Osso	12 (24%)	13 (25%)	16 (32%)
Fígado	10 (20%)	14 (27%)	13 (26%)
Pulmão	27 (53%)	35 (67%)	35 (70%)
Linfonodos	25 (49%)	31 (60%)	33 (66%)
Nefrectomia prévia	44 (86%)	43 (83%)	48 (96%)
Terapia alvo VEGF prévia			
Axitinibe	1 (2%)	2 (4%)	0
Bevacizumabe	0	1 (2%)	4 (8%)
Pazopanibe	9 (18%)	13 (25%)	13 (26%)
Sorafenibe	1 (2%)	0	2 (4%)
Sunitinibe	36 (71%)	35 (67%)	28 (56%)
Tivozanibe	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)
Outro	1 (2%)	0	1 (2%)

## Eficácia

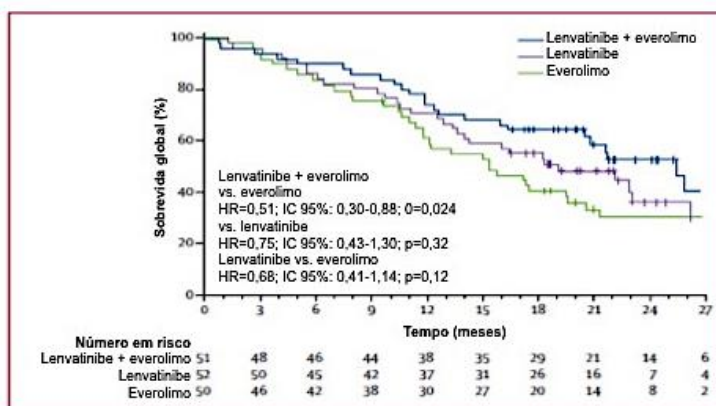
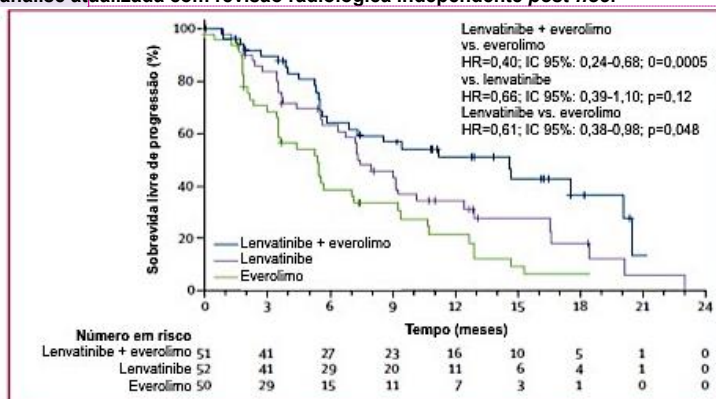
A combinação lenvatinibe + everolimo demonstrou prolongar significativamente a SLP comparada com everolimo isolado (*Hazard ratio* [HR] = 0,40; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,24-0,68;  $p=0,0005$ ). O lenvatinibe isolado também prolongou a SLP quando comparado com everolimo isolado (HR = 0,61; IC 95%: 0,38-0,98;  $p=0,048$ ) na análise primária do investigador. Não foram observadas diferença para SLP entre os grupos lenvatinibe + everolimo e lenvatinibe isolado (HR = 0,66; IC 95%: 0,39-1,10;  $p=0,12$ ). A mediana de SLP foi de 7,4 meses para lenvatinibe (IC 95%: 5,6-10,2); de 5,5 meses (IC 95%: 3,7-7,1) para everolimo e de 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) para lenvatinibe + everolimo (Tabela 11).

Na primeira avaliação (junho de 2014), não foram encontradas diferenças significativas entre a SG, sendo as medianas de 18,4 meses (IC 95%: 13,3 – não estimado) para lenvatinibe; de 17,5 meses para everolimo (IC 95%: 11,8 – não estimado) e de 25,5 meses para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os *hazard ratios* (HR) foram de 0,55 para lenvatinibe + everolimo *versus* everolimo (IC 95%: 0,30-1,01;  $p=0,062$ ), e de 0,74 para tanto para lenvatinibe + everolimo *versus* lenvatinibe (IC 95%: 0,40-1,36;  $p=0,30$ ) quanto para lenvatinibe *versus* everolimo (IC 95%: 0,42-1,31;  $p=0,29$ ).

No entanto, em análise *post-hoc* atualizada conduzida em dezembro de 2014, foram reportadas diferenças para SG, mas apenas entre os grupos lenvatinibe + everolimo *versus* everolimo. Não foram observadas diferenças entre o grupo combinação e aqueles que receberam lenvatinibe isolado ou entre os grupos lenvatinibe *versus* everolimo (Figura 5). As médias de sobrevida foram 19,1 meses para lenvatinibe (IC 95%: 13,6-26,2), de 15,4 meses (IC 95%: 11,8-19,6) para everolimo, e de 25,5 meses (IC 95%: 16,4 – não estimado) para a combinação lenvatinibe + everolimo. Os HRs para as comparações foram de 0,51 para lenvatinibe + everolimo *versus* everolimo (IC 95%: 0,30-0,88;  $p=0,024$ ), de 0,75 para lenvatinibe + everolimo *versus* lenvatinibe (IC 95%: 0,43-1,30;  $p=0,32$ ) e de 0,68 para lenvatinibe *versus* everolimo (IC 95%: 0,41-1,14;  $p=0,12$ ).

As taxas de ORR foram de 27% ( $n=14$ ) para lenvatinibe, 6% ( $n=3$ ) para everolimo e 43% ( $n=22$ ) para lenvatinibe + everolimo. Houve diferença estatística entre o grupo combinação comparado ao everolimo (lenvatinibe + everolimo *versus* everolimo: RR = 7,2; IC 95%: 2,3-22,5;  $p<0,0001$ ) e lenvatinibe isolado em relação a everolimo isolado (lenvatinibe *versus* everolimo: RR = 4,5; IC 95%: 1,4-14,7;  $p=0,0067$ ), mas não entre o grupo combinação comparado ao lenvatinibe isolado (lenvatinibe + everolimo *versus* lenvatinibe: RR = 1,6; IC 95%: 0,9-2,8;  $p=0,100$ ).

Figura 5. Curvas Kaplan-Meier de (A) sobrevida livre de progressão – SLP; (B) sobrevida global - SG na análise atualizada com revisão radiológica independente *post-hoc*.



**Comentado [FS30]:** Checar se estas curvas são da primeira análise ou da segunda análise IRR. Pois os números dos HR da SG no texto parecem ser da análise IRR.

**Comentado [LM(31R30)]:** Apenas o desfecho de SG foi analisado em dois momentos, desta forma, apenas a curva de SG é referente a análise atualizada (segunda).

A duração mediana de resposta foi de 7,5 meses (IC 95%: 3,8 – não estimável) para o grupo lenvatinibe; 8,5 meses (IC 95%: 7,5-9,4) para o grupo everolimo e de 13,0 meses (IC 95%: 3,7 – não estimável) para o grupo lenvatinibe + everolimo. A Tabela 11 apresenta um resumo dos principais resultados de eficácia do estudo.



**Tabela 11. Principais resultados de eficácia do estudo clínico.**

	Lenvatinibe + everolimo (n=51)	Lenvatinibe (n=52)	Everolimo (n=50)
<b>Sobrevida livre de progressão</b>			
Eventos	26 (51%)	38 (73%)	37 (74%)
Mediana (IC 95%)	14,6	7,4	5,5
SLP (meses)	(5,9-20,1)	(5,6-10,2)	(3,5-7,1)
SLP (IC 95%)			
Aos 6 meses	64% (48-76)	63% (48-75)	39% (24-53)
Aos 12 meses	51% (35-65)	34% (21-48)	21% (10-36)
<b>Resposta objetiva</b>			
Eventos	22 (43%)	14 (27%)	3 (6%)
IC (95%)	29-58	16-41	1-17
<b>Melhor resposta global</b>			
Resposta completa	1 (2%)	0	0
Resposta parcial	21 (41%)	14 (27%)	3 (6%)
Doença estável	21 (41%)	27 (52%)	31 (62%)
Doença progressiva	2 (4%)	3 (6%)	12 (24%)
Não avaliado	6 (12%)	8 (15%)	4 (8%)
<b>Sobrevida global (em 13 de junho de 2014)</b>			
Eventos	19 (37%)	26 (50%)	26 (52%)
Mediana (IC 95%)	25,5	18,4	17,5
SG (meses)	(20,8-25,5)	(13,3-NA)	(11,8-NA)
SG (IC 95%)			
Aos 12 meses	74% (60-84)	71% (57-82)	62% (47-74)
Aos 18 meses	67% (51-78)	54% (39-67)	47% (31-62)
<b>Sobrevida global (em 10 de dezembro de 2014)</b>			
Eventos	24 (47%)	31 (60%)	33 (66%)
Mediana (IC 95%)	25,5	19,1	15,4
SG (meses)	(16,4-NA)	(13,6-26,2)	(11,8-19,6)
SG (IC 95%)			
Aos 12 meses	75% (60-84)	71% (77-82)	62% (47-74)
Aos 18 meses	65% (50-76)	56% (41-68)	41% (27-54)

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; NA: não avaliado

## Segurança

Ao todo, 32 pacientes do grupo lenvatinibe (62%) e 36 (71%) do grupo lenvatinibe + everolimo precisaram de redução de dose do tratamento. A dose média de lenvatinibe foi de 13,6 mg/dia para o grupo combinação e de 20,3 mg/dia para o grupo recebendo apenas lenvatinibe. A dose média de everolimo foi de 4,7 mg/dia para o grupo combinação e de 9,7 mg/dia para os pacientes recebendo apenas everolimo.

A respeito da descontinuação, 13 pacientes do grupo lenvatinibe (25%), 6 (12%) do grupo everolimo e 12 (24%) do grupo lenvatinibe + everolimo descontinuaram o estudo em função de eventos adversos. Todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso emergente tratável. Quase todos os eventos adversos foram relacionados às terapias (Tabela 12).

Eventos de grau 3-4 ocorreram em poucos pacientes em uso de everolimo isolado (n=25; 50%) quando comparado a lenvatinibe (n=41; 79%) e combinação lenvatinibe + everolimo (n=36;

71%). Os eventos de grau 3 mais comuns foram diarreia, astenia/fadiga, e hipertensão, no grupo lenvatinibe + everolimo; proteinúria, hipertensão e diarreia, no grupo lenvatinibe; e anemia, dispneia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, no grupo everolimo. Eventos de grau 3 sérios foram reportados em 23 (44%), 19 (38%) e 23 (45%) dos pacientes recebendo lenvatinibe, everolimo e lenvatinibe + everolimo, respectivamente.

Duas mortes relacionadas à terapia foram reportadas no estudo: um paciente do grupo lenvatinibe + everolimo (hemorragia cerebral) e um paciente do grupo lenvatinibe (infarto do miocárdio).

Tabela 12. Principais resultados de segurança reportados no ensaio clínico

	Lenvatinibe + everolimo (n=51)			Lenvatinibe (n=52)			Everolimo (n=50)		
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4
Qualquer evento adverso	14 (28%)	29 (57%)	7 (14%)	8 (15%)	38 (73%)	3 (6%)	23 (46%)	21 (42%)	4 (8%)
Diarreia	33 (65%)	10 (20%)	0	31 (60%)	6 (12%)	0	16 (32%)	1 (2%)	0
Diminuição do apetite	23 (45%)	3 (6%)	0	28 (54%)	2 (4%)	0	9 (18%)	0	0
Fadiga ou astenia	23 (45%)	7 (14%)	0	22 (42%)	4 (8%)	0	18 (36%)	0	1 (2%)
Vômito	19 (37%)	3 (8%)	0	18 (35%)	2 (4%)	0	5 (10%)	0	0
Náusea	18 (35%)	3 (6%)	0	28 (54%)	4 (8%)	0	8 (16%)	0	0
Tosse	19 (37%)	0	0	8 (15%)	1 (2%)	0	15 (30%)	0	0
Hipercolesterolemia	16 (31%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	1 (2%)	8 (16%)	0	0
Perda de peso	15 (29%)	1 (2%)	0	22 (42%)	3 (6%)	0	4 (8%)	0	0
Estomatite	15 (29%)	0	0	12 (23%)	1 (2%)	0	20 (40%)	1 (2%)	0
Hipertrigliceridemia	14 (27%)	4 (8%)	0	5 (10%)	2 (4%)	0	8 (16%)	4 (8%)	0
Hipertensão	14 (27%)	7 (14%)	0	16 (31%)	9 (17%)	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Edema periférico	14 (27%)	0	0	8 (15%)	0	0	9 (18%)	0	0
Dor abdominal	13 (26%)	2 (4%)	0	14 (27%)	2 (4%)	0	5 (10%)	0	0
Hipotireoidismo	12 (24%)	0	0	18 (35%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Artralgia	12 (24%)	0	0	13 (25%)	0	0	7 (14%)	0	0
Dispneia	11 (22%)	0	1 (2%)	10 (19%)	1 (2%)	0	7 (14%)	4 (8%)	0
Disfonia	10 (20%)	0	0	19 (37%)	0	0	2 (4%)	0	0
Pirexia	10 (20%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Epistaxe	9 (18%)	0	0	4 (8%)	0	0	11 (22%)	0	0
Proteinúria	9 (18%)	2 (4%)	0	6 (12%)	10 (19%)	0	6 (12%)	1 (2%)	0
Rash	9 (18%)	0	0	9 (17%)	0	0	11 (22%)	0	0
Hiperglicemia	8 (16%)	0	0	3 (6%)	0	0	6 (12%)	4 (8%)	1 (2%)
Dor nas costas	8 (16%)	2 (4%)	0	11 (21%)	0	0	7 (14%)	0	0
Cefaleia	8 (16%)	1 (2%)	0	11 (21%)	2 (4%)	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Insônia	8 (16%)	1 (2%)	0	7 (14%)	0	0	1 (2%)	0	0
Aumento do hormônio estimulante da tireoide	7 (14%)	0	0	2 (4%)	0	0	1 (2%)	0	0
Dor torácica musculoesquelética	7 (14%)	1 (2%)	0	5 (10%)	1 (2%)	0	2 (4%)	0	0
Constipação	6 (12%)	19 (37%)	0	19 (37%)	0	0	9 (18%)	0	0
Dispepsia	6 (12%)	0	0	5 (10%)	1 (2%)	0	5 (10%)	0	0
Nasofaringite	6 (12%)	0	0	3 (6%)	0	0	6 (12%)	0	0
Dor oral	6 (12%)	0	0	5 (10%)	0	0	1 (2%)	0	0
Prurido	6 (12%)	0	0	3 (6%)	0	0	7 (14%)	0	0
Pele seca	5 (10%)	0	0	3 (6%)	0	0	3 (6%)	0	0
Ulcerações na boca	5 (10%)	0	0	0	0	0	4 (8%)	1 (2%)	0
Dor musculoesquelética	5 (10%)	0	0	6 (12%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Dor nas extremidades	5 (10%)	0	0	5 (10%)	1 (2%)	0	3 (6%)	0	0
Dor de dente	5 (10%)	0	0	3 (6%)	0	0	1 (2%)	0	0
Anemia	4 (8%)	4 (8%)	0	3 (6%)	1 (2%)	0	7 (14%)	6 (12%)	0
Eritrodisestesia palmar-plantar	4 (8%)	0	0	8 (15%)	0	0	2 (4%)	0	0
Letargia	3 (6%)	0	0	7 (14%)	0	0	2 (4%)	0	0
Mialgia	3 (6%)	0	0	6 (12%)	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0
Infecção do trato respiratório superior	3 (6%)	0	0	7 (14%)	0	0	5 (10%)	0	0
Boca seca	2 (4%)	0	0	6 (12%)	0	0	3 (6%)	0	0
Dispneia exercicional	2 (4%)	0	0	1 (2%)	0	0	5 (10%)	0	0
Infecção do trato respiratório inferior	1 (2%)	0	0	0	4 (8%)	0	5 (10%)	1 (2%)	0

### 5.1.2. Motzer *et al.*, 2016 (29)

#### Objetivo do estudo

Este estudo é uma análise post-hoc. O estudo anterior de Motzer *et al.*, 2015 (28) atingiu o desfecho primário mostrando melhora em SLP com lenvatinibe + everolimo e lenvatinibe isolado quando comparados com everolimo isolado, utilizando respostas objetivas avaliadas pelo investigador. Com base em acordos firmados com as agências reguladoras, foi realizada uma revisão radiológica *ad hoc*, retrospectiva, cega e independente (IRR - *independent radiological review*) para avaliar se os resultados da eficácia com base nas avaliações do investigador eram condizentes ao esperado.

#### Métodos

Os resultados de tomografia computadorizada e imagens de ressonância magnética dos pacientes participantes do estudo (Motzer *et al.*, 2015 – NCT01136733) foram obtidos periodicamente. Radiologistas conduziram a IRR de maneira cega com base nos critérios RECIST para avaliação de tumor. O desfecho primário foi SLP avaliado por IRR com base em duas comparações primárias: lenvatinibe + everolimo *versus* everolimo; e lenvatinibe *versus* everolimo. As análises de SLP foram feitas da mesma forma que no estudo original.

#### Resultados

Os principais resultados pela avaliação IRR do estudo Motzer *et al.*, 2015 estão apresentados na Tabela 13.

**Tabela 13. Principais resultados de eficácia avaliados por IRR (análise post-hoc)**

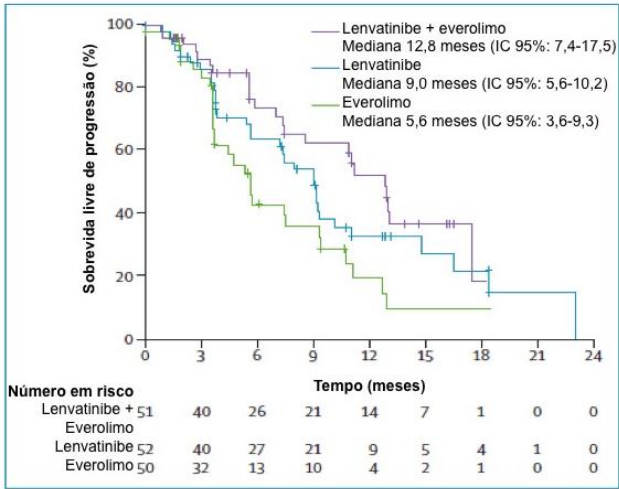
	Lenvatinibe + everolimo (n=51)	Lenvatinibe (n=52)	Everolimo (n=50)
<b>Sobrevida livre de progressão</b>			
Eventos de progressão	24 (47%)	33 (63%)	29 (58%)
6 meses	74% (57-85)	64% (48-76)	43% (26-58)
12 meses	52% (34-67)	32% (19-47)	19% (7-36)
<b>Resposta objetiva</b>			
Melhor resposta global			
Completa	1 (2%)	1 (2%)	0
Parcial	17 (33%)	19 (37%)	0
Doença estável	24 (47%)	22 (42%)	40 (80%)
Doença progressiva	2 (4%)	4 (8%)	4 (8%)
Não avaliada	7 (14%)	6 (12%)	6 (12%)

A mediana de seguimento para SLP foi de 12,9 meses (intervalo interquartil [IIQ]: 4,5-16,5) para pacientes do grupo lenvatinibe + everolimo, de 12,7 meses (IIQ: 9,0-18,4) para grupo lenvatinibe e de 10,7 (IIQ: 3,6-17,5) para everolimo.

Os resultados de SLP foram de 12,8 meses (IC 95%: 7,4-17,5), 9,0 meses (IC 95%: 5,6-10,2) e 5,6 meses (IC 95%: 3,6-9,3) para os grupos lenvatinibe + everolimo, lenvatinibe e everolimo, respectivamente (Figura 6).

A SLP foi significativamente maior em pacientes recebendo a combinação lenvatinibe + everolimo comparado ao everolimo isolado (HR = 0,45; IC 95%: 0,27-0,79; p=0,0029). No entanto, não houve diferença entre grupo lenvatinibe isolado *versus* everolimo isolado (HR = 0,62; IC 95%: 0,37-1,04; p=0,12), contrastando com os resultados avaliados no avaliação primário do investigador.

Figura 6. Cura Kaplan Meier para SLP avaliada por IRR (análise post-hoc)



Essa comparação pode ter sido afetada pelo menor número de eventos avaliados por IRR (62 eventos) do que pelos pesquisadores do estudo original (75 eventos). Os demais resultados de resposta objetiva (resposta completa, parcial, doença estável, progressão da doença), foram em geral consistentes com o reportado no estudo original. A resposta objetiva foi atingida por 18 dos 51 pacientes em uso de lenvatinibe + everolimo, 20/52 do grupo lenvatinibe e 0/50 do grupo everolimo (p<0,0001).

## 5.2. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS – REVISÕES SISTEMÁTICAS

A Tabela 14 apresenta de forma resumida os principais resultados de eficácia e segurança reportados pelas duas revisões sistemáticas e metanálises publicadas.

**Tabela 14. Descrição dos resultados das revisões sistemáticas sobre o uso lenvatinibe em CCR avançado após falha com terapia prévia**

Estudo	Intervenções*	Principais resultados
El Rassy <i>et al.</i> , 2017 (16)	Axitinibe Cabozantinibe Everolimo Nivolumabe Lenvatinibe + everolimo Sorafenibe Sunitinibe Tensirolimo Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo avaliado: NCT01136733</li> <li>• A combinação lenvatinibe + everolimo, seguida de cabozantinibe e nivolumabe apresentaram os melhores resultados para SLP</li> <li>• Para SG os melhores resultados foram de lenvatinibe + everolimo, tensirolimo e nivolumabe:</li> <li>• Lenvatinibe + everolimo apresentou resultados favoráveis de HR para eficácia:</li> <li>• HR = 0,4; IC 95%: 0,21-20,75; para SLP</li> <li>• HR = 0,55; IC 95%: 0,30-31,0; para SG</li> <li>• Lenvatinibe + everolimo apresenta as maiores prevalências de eventos adversos grau 3-4 (70,6%) levando a descontinuação de tratamento em 17,6% dos casos</li> <li>• Eventos adversos mais comuns para lenvatinibe + everolimo: diarreia (84%), fadiga (59%) e perda de apetite (51%)</li> </ul>
Zhu <i>et al.</i> , 2016 (17)	Lenvatinibe (isolado ou combinado com outras terapias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para CCR, os resultados do único ECR de fase II reportados são os de Motzer <i>et al.</i>, 2015 (SLP lenvatinibe isolado: 7,4 meses; IC 95%: 5,6-10,2) - NCT01136733</li> <li>• Para as metanálises também foram incluídos estudos de fase I (n=2)</li> <li>• Análises de subgrupo por tipo de tumor revelaram SLP 10,933 ± 1,828 meses para CCR [7,350 - 14,515] com lenvatinibe isolado</li> <li>• Eventos adversos mais comuns para lenvatinibe: hematúria (56,6%), fadiga (52,2%) e perda de apetite (50,5%)</li> <li>• Eventos adversos grau 3-4 mais comuns: trombocitopenia (25,4%), hipertensão (17,7%) e edema periférico (15,5%)</li> </ul>

\*Nem todas as intervenções foram avaliadas quantitativamente pois os estudos primários não forneceram dados suficientes. Cabozantinibe foi avaliado só para um desfecho de eficácia.

CCR: carcinoma de células renais; ECR: ensaio clínico randomizado; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

### 5.2.1. El Rassy *et al.*, 2017 (16)

#### Objetivo do estudo

Comparar a eficácia e segurança de opções aprovadas de tratamento de segunda linha de CCR avançado através de revisão sistemática com metanálises em rede (*network meta-analysis*).

## Métodos

Revisão sistemática com componente estatístico (metanálise em rede). As buscas sistemáticas por estudos pivotais foram realizadas no PubMed e na base de dados da Cochrane utilizando os termos “*metastatic*”, “*renal cell carcinoma*” e “*second-line treatment*”, e limitadas a artigos publicados em inglês. Foram incluídos estudos randomizados com pacientes adultos e CCR avançado ou metastático que tenham progredido após uso de alguma terapia antiangiogênica prévia. Os desfechos avaliados foram SLP, SG e segurança (eventos adversos grau 3-4 mais frequentes). A avaliação da qualidade dos estudos primários foi feita com auxílio da ferramenta da Cochrane para risco de viés.

A rede principal incluiu nove ECRs. Porém, o estudo METEOR (cabozantinibe) não foi incluído em todas as análises por não apresentar resultados suficientes quando da realização desta meta-análise. O único estudo incluído referente ao lenvatinibe e associações foi o de Motzer *et al.*, 2015.

## Resultados

Ao todo, nove ECRs (5022 pacientes) foram incluídos nas análises de everolimo, tensirolimo, sunitinibe, sorafenibe, axitinibe, cabozantinibe, nivolumabe e lenvatinibe + everolimo (Figura 7). O único estudo incluído para avaliação do lenvatinibe foi o de Motzer *et al.*, 2015 (28)(lenvatinibe, everolimo e lenvatinibe + everolimo).

Para a SLP, as drogas lenvatinibe + everolimo, cabozantinibe e nivolumabe apresentaram o melhor perfil e foram significativamente superiores ao everolimo isolado. As demais terapias não apresentam diferença estatística contra o everolimo (Figura 8). Os HRs foram 0,40 para lenvatinibe + everolimo (IC 95%: 0,21-0,75), de 0,58 para cabozantinibe (IC 95%: 0,46-0,73) e de 0,88 para nivolumabe (IC 95%: 0,79-0,98).

Com relação a SG, lenvatinibe + everolimo, tensirolimo e nivolumabe tiveram melhor perfil quando comparados com everolimo isolado (lenvatinibe + everolimo: HR = 0,55; IC 95%: 0,30-1,00; tensirolimo: HR = 0,63; IC 95%: 0,41-0,98; nivolumabe: HR = 0,73; IC 95%: 0,60-0,89) (Figura 7).

Figura 7. Rede de comparações do estudo de El Rassy et al., 2017

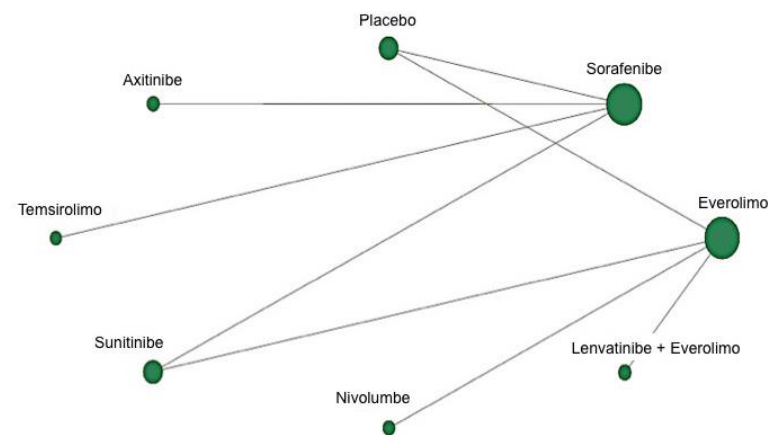
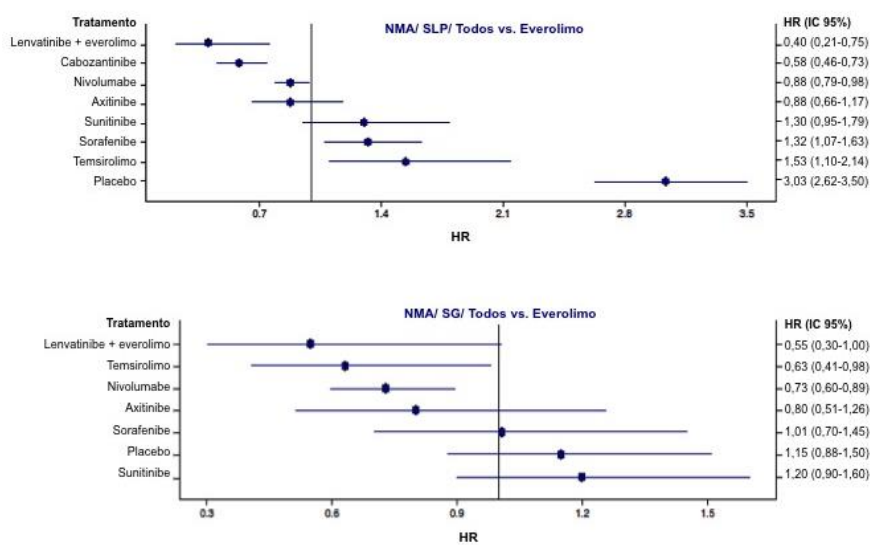


Figura 8. Resultados das metanálises de El Rassy et al., 2017 para SLP e SG





Com relação à segurança, fadiga e diarreia foram os eventos adversos mais reportados entre todas as terapias avaliadas. Lenvatinibe + everolimo foi o tratamento mais associado à descontinuação por toxicidade (17,6%) e ocorrência de eventos adversos de grau 3-4 (70,6%) comparado a todas as outras terapias e placebo (Tabela 15).

**Tabela 15. Perfil de segurança das terapias avaliadas no estudo de El Rassy *et al.*, 2017**

Droga	Descontinuação devido à toxicidade	Evento grau 3-4	Evento adverso mais comum
Tensirolimo	14,7%	40,9%	Fadiga (40%), rash (40% e tosse (35%)
Sunitinibe	6,9-9,3%	55,3%	Diarreia (46-54%), fadiga (37%), reação mão-pé (39%), hipertensão (32%) e náusea (37%)
Sorafenibe	4,0-12,4%	23,9-34,0%	Diarreia (40-52%), fadiga (28-40%), rash (35%), tosse 923%), hipertensão (30-33%) e náusea (23%)
Nivolumabe	7,6%	18,5%	Fadiga (33%), náusea (14% e prurido (14%)
Axitinibe	7,5%	0	Diarreia (54%), fadiga (37%) e hipertensão (42%)
Cabozantinibe	9,4%	68,3%	Diarreia (74%), fadiga (56%) e náusea (50%)
Lenvatinibe + everolimo	17,6%	70,6%	Diarreia (84%), fadiga (59%) e diminuição do apetite (51%)
Everolimo	9,5-14,1%	35,3-57,0%	Diarreia (34%), fadiga (5-46%), anemia (24-26%), estomatite (25-40%), infecções (10%), diminuição do apetite (34%) e tosse (33%)

#### 5.2.2. Zhu *et al.*, 2016 (17)

##### Objetivo do estudo

Avaliar sistematicamente a eficácia e segurança do lenvatinibe. Para serem incluídos na análise, os pacientes deveriam apresentar diagnósticos de tumores confirmados histologicamente, e resultados de sobrevida e toxicidade dos tratamentos realizados devidamente relatados. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos que avaliaram eventos adversos e eficácia do tratamento com lenvatinibe.

O único estudo de fase II incluído para avaliação do lenvatinibe em CCR avançado como segunda linha terapêutica foi de Motzer *et al.*, 2015 (28) (lenvatinibe, everolimo e lenvatinibe + everolimo) - NCT01136733.

##### Métodos

Revisão sistemática com componente estatístico (metanálise convencional). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Medline, Embase, *Web of Science* e *Cochrane Collaboration's Central Register* por estudos clínicos de qualquer fase (I, II ou III) em abril de 2016. A literatura cinza também foi consultada. Não foram utilizados limites quanto ao idioma dos artigos. Foram incluídos estudos que utilizassem lenvatinibe (isolado ou em combinação) para o tratamento

de tumores sólidos de qualquer tipo. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada com auxílio da ferramenta QUADAS-2.

## Resultados

Para CCR, foram incluídos três estudos avaliando lenvatinibe: um estudo de fase Ib, publicado por Molina *et al.* em 2013 (30), um estudo de fase I publicado por Boss *et al.* em 2012(31), e um estudo de fase II publicado por Motzer *et al.* em 2015 (28).

A SLP foi de 7,4 meses (IC 95%: 5,6-10,2) para lenvatinibe; de 5,5 meses (IC 95%: 3,5-7,1) para everolimo; e de 14,6 meses (IC 95%: 5,9-20,1) para a combinação lenvatinibe + everolimo - de acordo com dados do estudo de Motzer *et al.* (28).

Análises de subgrupo considerando os dados dos estudos de fase I (Molina *et al.*, 2013 e Boss *et al.*, 2012) para SLP revelaram uma média de  $10,933 \pm 1,828$  meses (IC 95%: 7,350-14,515) para pacientes com CCR.

O evento adverso mais comum (de qualquer grau) em pacientes tratados com lenvatinibe foi hematúria (56,6%), fadiga (52,2%) e perda de apetite (50,5%). Os eventos de grau 3-4 mais frequentes foram trombocitopenia (25,4%), hipertensão (17,7%) e edema periférico (15,5%).

### 5.3. REVISÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Até o presente momento, não foram encontrados na literatura (bases de dados eletrônicas e busca manual na literatura cinza) estudos de mundo real/ observacionais que apresentassem resultados sobre o uso do lenvatinibe combinado com everolimo em pacientes com CCR avançado ou metastático que tenham falhado previamente com algum inibidor da angiogênese.

## 6. DISCUSSÃO

O CCR é o câncer que apresenta a mais elevada taxa de mortalidade dentro dos tumores de genitourinários. Além disso, responde muito mal aos tratamentos oncológicos convencionais (quimioterapia e radioterapia). Nesse cenário, as terapias-alvo surgiram como uma opção de tratamento bastante eficaz desde a aprovação das primeiras medicações em 2007 (ex. sunitinibe) (32).

No caso do CCR localizado, a primeira abordagem recomendada é a nefrectomia (parcial ou radical), que representa o padrão terapêutico curativo. No CCR avançado ou metastático, a nefrectomia citoredutora também é amplamente utilizada com o intuito de melhor controle da evolução da doença sistêmica e também para controle dos sintomas relacionados ao tumor localizado no rim. Nos pacientes com doença avançada ou metastática, o uso de terapias sistêmicas tem sido utilizadas com objetivo de levar ao controle e à regressão do tumor (8, 9). As terapias-alvo utilizadas agem bloqueando a angiogênese anti-VEGF(R) ou proteínas tirosina quinases envolvidas com a sinalização celular e crescimento dos tumores (via mTOR).

O uso combinado de terapias com diferentes mecanismos de ação (ex. anti-VEGF(R) + inibidor de mTOR) tem sido uma abordagem estratégica para superar ou retardar o surgimento de resistência à terapia. Entretanto, os estudos iniciais com esta estratégia não se mostraram eficazes ou se mostraram demasiadamente tóxicos (ex. tensirolimo + bevacizumabe, tensirolimo + sorafenibe, everolimo + bevacizumabe) (10, 11). Um dos principais mecanismos de resistência no tratamento continuado do CCR com inibidores de tirosina quinase do VEGFR é o escape e aumento da expressão do FGFR na célula tumoral. Desta maneira, estratégias para inibir o FGFR tem sido tentadas com o intuito de se reverter a resistência do CCR tratado com anti-VEGF(R) (33, 34). Uma destas estratégias consistiu na avaliação do uso de dovitinib, um inibidor de FGFR e VEGF, no tratamento de pacientes CCR metastático com falha ao tratamento prévio com VEGF e inibidores da mTOR. Entretanto, tal medicamento não apresentou resultados favoráveis em relação à terapias já utilizadas para o tratamento deste grupo de pacientes, como o sorafenibe (35).

Neste cenário, lenvatinibe (E7080 – Lenvima®) é um novo e potente inibidor de múltiplos receptores tirosina quinase (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-α, FGFR 1, 2, 3, e 4, RET e KIT). Atualmente, lenvatinibe é o único inibidor tirosina quinase capaz de inibir também o FGFR, que consiste em um conhecido mecanismo de resistência aos inibidores de tirosina quinase do VEGFR. Esse fármaco já foi investigado como monoterapia e em combinação com outros agentes em diferentes tipos de tumores (18, 19, 25). O lenvatinibe (Lenvima®) foi aprovado para o tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide, progressivo, localmente avançado ou metastático, refratário ao iodo

**Comentado [FS32]:** Eu incluiria um parágrafo falando dos mecanismos de resistência potenciais com o uso de VEGFR TKI, que inclui super-expressão do FGFR, daí se se utilizar o Lenvatinibe, e também já ter sido estudado o dovitinibe (apenas de o estudo ter sido negativo - GOLD trial).

Tem que enfatizar que o lenvatinibe é o único inibidor de VEGFR que também inibe o FGFR que é possivelmente um dos principais mecanismos de escape e resistência do CCR tratado com VEGFR TKI.

**Comentado [LM(33R32)]:** Incluído

**Comentado [FS34]:** Incluir informação de inibição de FGFR.

**Comentado [LM(35R34)]:** Incluído

radioativo em 2015 pelas agências regulatórias norte-americanas e europeias - FDA e EMA (15, 26). O everolimo é um inibidor de proteína mTOR que atualmente é utilizado em pacientes com câncer de mama com receptores hormonais positivos e em pacientes com CCR avançado após falha aos antiangiogênicos (36, 37). Recentemente, em maio de 2016, a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi aprovada pelo FDA como terapia de segunda linha para pacientes com CCR avançado que tenham falhado previamente como outro inibidor da angiogênese. Adicionalmente, esta mesma combinação foi aprovada pela ANVISA para utilização no mesmo cenário. Essa aprovação teve como base o estudo clínico de fase II de Motzer *et al.*

A combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo parece promissora para o tratamento de alguns tipos de tumores. Em modelos pré-clínicos, os resultados demonstram efeito antiangiogênico e antiproliferativo satisfatórios (38). Ainda, outros ECRs estão sendo conduzidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) para investigar a eficácia e segurança dessa associação para o tratamento de CCR, porém com resultados previstos a partir de 2019-2020.

A presente revisão sistemática avaliou um ECR de fase II, aberto, com 153 pacientes (Motzer *et al.*, 2015 – NCT01136733) e uma análise *post-hoc*, realizada a pedidos de agências reguladoras por investigadores independentes para confirmar os resultados de eficácia encontrados. Esses estudos mostram que, comparativamente, os resultados reportados para as análises originais e *post-hoc* foram semelhantes em relação a ORR (28, 29). De maneira geral, lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo aumentou de forma significativa a SLP comparado com everolimo com uma diferença mínima de pelo menos sete meses (14,6 meses *versus* 5,5 meses; HR = 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; p=0,0005 para as análises originais e de 12,8 *versus* 5,5 meses; HR = 0,45; IC 95%: 0,26-0,79; p=0,003 para análises *post-hoc*).

As duas revisões sistemáticas com metanálises incluídas em nossa avaliação (El Rassy *et al.*, 2017 e Zhu *et al.*, 2016) também se referiam somente ao NCT01136733 como ECR de fase II para avaliar lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo em pacientes com CCR avançado (16, 17). Os resultados confirmaram que a combinação apresenta um bom perfil de eficácia (SLP e SG) quando comparada a diferentes terapias como everolimo axitinibe, nivolumabe, tensirolimo cabozantinibe, sunitinibe e sorafenibe. Dados do ECR confirmam que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo causou mais eventos adversos do que everolimo isolado, sendo em torno de 55% de eventos sérios e aproximadamente 73% de eventos de grau 3 ou superior. A combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo apresentou uma taxa de descontinuação por toxicidade em torno de 17%.

Assim, as evidências sugerem que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é capaz de elevar a sobrevida dos pacientes se comparada ao everolimo isolado, o qual é geralmente indicado para CCR em casos de falhas sucessivas a outros antiangiogênicos (como terceira ou quarta linha terapêutica ou adiante) (2, 8). Porém, é importante ressaltar que ainda são necessários mais

estudos, especialmente de mundo real, para confirmar esses dados de eficácia segurança em cenário de mundo real. Atualmente, esta combinação está sendo avaliada em ECR de fase 3 na primeira linha de tratamento do CCR ([NCT02811861; estudo CLEAR](#)) (39).

---

## 7. CONCLUSÕES

- Um ECR de fase II, aberto, multicêntrico (NCT01136733) comparando lenvatinibe (Lenvima®), everolimo e lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo em pacientes adultos com CCR avançado de células claras que tenham falhado previamente com algum inibidor da angiogênese foi encontrado.
- O lenvatinibe é o único inibidor tirosina quinase capaz de inibir também o FGFR, que é um conhecido mecanismo de resistência aos inibidores de tirosina quinase do VEGFR.
- Outros ECRs estão sendo conduzidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) para investigar a eficácia e segurança dessa associação para o tratamento de CCR, porém com resultados previstos a partir de 2019-2020.
- Os resultados do ECR e de análise *post-hoc* do mesmo confirmam que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é superior ao everolimo em aumentar a SLP (ganho de aproximadamente sete a 10 meses).
- A metanálise em rede (comparação indireta) revelou que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é estatisticamente superior ao everolimo, para segunda linha de tratamento de CCR avançado ou metastático (considerando ambos SLP e SG).
- O perfil de segurança e tolerabilidade da combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo é modesto. Os principais eventos adversos causados pela combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo são: diarreia, fadiga, perda de apetite, hipertensão, edema periférico, dispneia, anemia (eventos manejáveis).
- A dose inicial recomendada dessa associação é 18 mg/dia de lenvatinibe (Lenvima®) junto com 5 mg/dia de everolimo (via oral).

---

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
2. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *European urology*. 2016;69(1):4-6.
3. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *European urology*. 2018.
4. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2017;15(6):804-34.
5. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166-74.
6. World H, Organization, (WHO). Estimated number of incident cases from 2018 to 2020, kidney, both sexes, all ages 2018 [Available from: [https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age\\_group=value&apc\\_male=0&apc\\_female=0](https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0)].
7. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. . Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
9. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *European urology*. 2015;67(5):913-24.
10. Roviello G, Corona SP, Bozza G, Aieta M, Generali D, Rodriquenz MG, et al. Lenvatinib for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert opinion on investigational drugs*. 2018;27(5):507-12.
11. Studentova H, Vitaskova D, Melichar B. Lenvatinib for the treatment of kidney cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2018;18(6):511-8.
12. Agência. Nacional. de. Vigilância. Sanitária. (ANVISA). Registro INLYTA 2015 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351710096201134/?substancia=25390>].

13. Agência. Nacional. de. Vigilância. Sanitária. (ANVISA). Registro LENVIMA 2018  
[Available from:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351174176201885/?substancia=25740>
14. Agência. Nacional. de. Vigilância. Sanitária. (ANVISA). Registro CABOMETYX 2018  
[Available from:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351245711201890/?substancia=26362>.
15. US Food and Drug Administration FDA. Lenvatinib.
16. El Rassy E, Aoun F, Sleilaty G, Kattan J, Banyurwabuke B, Zanaty M, et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future oncology*. 2017;13(29):2709-17.
17. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(28):44545-57.
18. Suyama K, Iwase H. Lenvatinib: A Promising Molecular Targeted Agent for Multiple Cancers. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2018;25(1):1073274818789361.
19. Tannir NM, Pal SK, Atkins MB. Second-Line Treatment Landscape for Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *The oncologist*. 2018;23(5):540-55.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12.
21. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0: Cochrane 2011.
22. Shinder BM, Rhee K, Farrell D, Farber NJ, Stein MN, Jang TL, et al. Surgical Management of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Approach. *Front Oncol*. 2017;7:107.
23. Tsao CK, Small AC, Kates M, Moshier EL, Wisnivesky JP, Gartrell BA, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol*. 2013;31(6):1535-9.
24. UICC Global Cancer Control. *TNM Classification of Malignant Tumors*.
25. Zschabitz S, Grulich C. Lenvatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor of VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFRalpha, KIT and RET. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2018;211:187-98.
26. European Medicines Agency EMA. Lenvatinib. 2018.
27. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised



Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. The open dentistry journal. 2010;4:84-91.

28. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2015;16(15):1473-82.

29. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutkus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. The Lancet Oncology. 2016;17(1):e4-5.

30. Molina AM, Hutson TE, Larkin J, Gold AM, Wood K, Carter D, et al. A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). Cancer chemotherapy and pharmacology. 2014;73(1):181-9.

31. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, Keesen M, Morrison R, Tait B, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. British journal of cancer. 2012;106(10):1598-604.

32. Calvo E, Schmidinger M, Heng DY, Grunwald V, Escudier B. Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. Cancer treatment reviews. 2016;50:109-17.

33. Massari F, Ciccicarese C, Santoni M, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, et al. Targeting fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway in renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2015;15(12):1367-9.

34. Makhov P, Joshi S, Ghatalia P, Kutikov A, Uzzo RG, Kolenko VM. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. Mol Cancer Ther. 2018;17(7):1355-64.

35. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ, Sternberg CN, Szczyluk C, Zolnierak J, et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(3):286-96.

36. Buonerba C, Di Lorenzo G, Sonpavde G. Combination therapy for metastatic renal cell carcinoma. Annals of translational medicine. 2016;4(5):100.

37. Novartis B, SA, . Bula do medicamento: Afinitor™ (everolimo) 2009 [Available from: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10189832018&pIdAnexo=10818422>].

38. De Lisi D, De Giorgi U, Lolli C, Schepisi G, Contedua V, Menna C, et al. Lenvatinib in the management of metastatic renal cell carcinoma: a promising combination therapy? Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2018;14(4):461-7.

39. Clinicaltrials.gov. Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma (CLEAR) 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02811861>].