

LENVIMA[®] para o tratamento de câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia: Parecer técnico científico

Relatório preliminar para: United Medical

Equipe técnica:

Dayane Carvalho, Tecg^o

Teresa Raquel de Moraes Andrade, MsC

Marcelo Cunio Machado Fonseca, Md. PhD

São Paulo, abril de 2019

Sumário

Lista de tabelas.....	4
Lista de figuras	4
RESUMO EXECUTIVO	5
1. Introdução	8
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença	8
1.2. Classificação Internacional de Doenças	9
1.3. Aspectos epidemiológicos da doença	10
1.4. Tratamentos recomendados	10
1.4.1. Doença refratária à radioiodoterapia.....	11
1.5. Descrição da tecnologia	12
1.5.1. Apresentações.....	12
1.5.2. Indicações	13
1.5.3. Reações adversas.....	13
1.5.4. Posologia e ajuste de dose.....	14
1.5.5. Critérios de inclusão e exclusão para o tratamento.....	15
1.5.6. Uso de medicações concomitantes	17
2. Parecer técnico científico.....	19
2.1. Contexto	19
2.1.1. Objetivo	19
2.1.2. Justificativa para a elaboração do PTC.....	19
2.2. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca.....	20
2.3. Seleção dos estudos	21
2.4. Caracterização dos estudos selecionados.....	22
ESTUDO SELECT (Schlumberger et al, 2015)	22

Robinson et al, 2016	23
Kyioti et al, 2017	24
Tahara et al, 2017	25
Haddad et al, 2017	26
Tahara et al, 2019	26
Wirth et al, 2018.....	27
2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados	28
2.6. Síntese dos resultados	31
2.6.1. EFICÁCIA.....	31
2.6.2. SEGURANÇA.....	38
2.7. Qualidade da evidência	52
2.8. Avaliação das agências internacionais de HTA	54
2.8.1. Reino Unido (NICE)	54
2.8.2. Canadá (CADTH)	55
2.8.3. França (HAS).....	55
2.8.4. Austrália (PBS)	56
2.9. Comparação indireta: lenvatinibe versus sorafenibe.....	57
2.9.1. Kawalec et al, 2016	57
2.9.2. Yu et al, 2019	59
2.10. Recomendação/pedido	61
2.11. Considerações finais	61
3. Referências	63

Lista de tabelas

Tabela 1. Modificações de dose recomendadas para reações adversas graus 2 ou 3 persistentes ou intoleráveis ou anormalidades de laboratório de grau 4	15
Tabela 2. Estratégia de busca utilizada.....	20
Tabela 3. Avaliação do estudo SELECT utilizando a ferramenta SIGN.....	28
Tabela 4. Características e resultados dos estudos incluídos que avaliaram lenvatinibe (Lenvima®) vs placebo em pacientes com câncer de tireoide refratário à radioiodoterapia.	44
Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)	52

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA	22
Figura 2. Estimativa de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar.....	31

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Lenvatinibe (Lenvima)®.

Indicação: Tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia, uma forma rara de câncer da tireoide que progride rapidamente quando não tratada. Não há opções de tratamento efetivas para esse câncer no sistema de saúde

Caracterização da tecnologia: O lenvatinibe (LENVIMA®) é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica.

Pergunta: Lenvatinibe é eficaz e seguro no tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia?

Busca e análise de evidências científicas: Uma busca sistematizada na literatura foi conduzida em 14/03/2018 nas bases de dados PubMed (Medline), Embase, Cochrane Library e Lilacs. A pesquisa retornou 398 referências; com a retirada das duplicatas, foram analisados o título e resumo de 301 referências e, posteriormente, o texto completo de 40 referências. Destas, 9 artigos referentes a 1 estudo clínico randomizado foram incluídos na análise qualitativa.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: O estudo SELECT¹ foi um estudo randomizado controlado, multicêntrico, duplo cego, que avaliou lenvatinibe comparado com placebo em 392 pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratários à radioiodoterapia. A sobrevida livre de progressão foi superior nos pacientes que receberam a intervenção (18,3 meses vs 3,6 meses), e a taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses foi de 77,5% com Lenvima® em comparação com 25,4% no grupo controle. A taxa de resposta objetiva foi maior nos pacientes que receberam a intervenção do que nos pacientes do grupo controle (OR 28,8; IC 95% 12,5 a 66,9, $p < 0,001$). Na análise exploratória de Robinson et al (2016)², uma redução mediana máxima de -42,9% foi observada nos pacientes que receberam lenvatinibe, e a redução tumoral parece ocorrer em duas fases: um rápido declínio inicial no tamanho médio do tumor, observado por 8 semanas, e posteriormente uma diminuição mais lenta e contínua a uma taxa média de 1,3% ao mês.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com lenvatinibe ou com placebo na sobrevida global (HR 0,73; IC 95% 0,50 a 1,07; $p = 0,10$)¹.

Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 97,3% dos pacientes que receberam a intervenção, e em 59,5% dos pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos que ocorreram com maior frequência nos pacientes tratados com lenvatinibe foram hipertensão (69,3%), proteinúria (32,2%), eventos tromboembólicos arteriais ou venosos (5,4% cada) e insuficiência renal aguda (4,2%)¹. Haddad et al (2017)³ observou que, em geral, a frequência desses eventos mais comuns foi maior nos primeiros ciclos e diminuiu ao longo do tratamento, e foram administrados com modificações de dose, cuidados de suporte e medicações concomitantes, quando necessário. A análise de longo prazo de Gianoukakis et al (2018)⁴ corrobora esse achado, já que o percentual de pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento com lenvatinibe aumentou em menos de 5% após 3 anos de acompanhamento do estudo SELECT.

Eventos adversos fatais relacionados ao tratamento ocorreram em 2,3% dos pacientes de lenvatinibe, e em 0,0% dos pacientes placebo. A descontinuação, interrupção de dose e redução da dose do tratamento por eventos adversos ocorreu em: 14,2%, 82,4% e 67,8% no grupo lenvatinibe e em 2,3%, 18,3% e 4,6% no grupo placebo, respectivamente¹.

Recomendação/Pedido: De acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, considerando a existência de dados que comprovam a eficácia de lenvatinibe no aumento da sobrevida livre de progressão e na redução tumoral, com perfil de segurança aceitável, e considerando a demanda social pelo tratamento e a inexistência de terapias efetivas para a doença no âmbito da saúde suplementar, solicita-se a recomendação favorável à incorporação do lenvatinibe (Lenvima®) no tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia no Rol de tratamentos previstos pela Agência Nacional de Saúde.

1. Introdução

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

O carcinoma da tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, cujos fatores de risco e aspectos de patogênese ainda não estão bem estabelecidos. O único fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante na infância e adolescência^{5,6}. A relação entre o câncer de tireoide e outros fatores (como níveis hormonais de TSH (hormônio tireoestimulante, do inglês *thyroidstimulating hormone*), hormônios sexuais, fatores reprodutivos, história de nódulos benignos e bócio, hipertireoidismo, obesidade, tabagismo e tireoidite de Hashimoto) vem sendo estudada, mas ainda não há comprovação robusta dessa associação⁵.

O câncer de tireoide é classificado de acordo com seu tipo histológico:

- Carcinomas diferenciados da tireoide (CDT): correspondem a 90% de todos os casos de câncer da tireoide^{6,7}. O CDT tem origem no tecido epitelial e mantém uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano⁶;
- Carcinomas não diferenciados da tireoide: ocorrem em menos de 10% dos casos⁷ e seu comportamento biológico e prognóstico são muito variáveis, compreendendo desde formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas. Incluem o carcinoma medular e o carcinoma de células de Huthler⁶.

O carcinoma diferenciado da tireoide é subdividido em (I) carcinoma papilífero (ou papilar), que corresponde a 85% dos casos de CDT; e (II) carcinoma folicular, correspondente a 12% dos casos de CDT⁷. Em relação à histologia desses subtipos, o carcinoma papilar possui as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células colunares, células altas, células claras e carcinoma esclerosante difuso; em 20% a 80% dos casos o tumor é multicêntrico, e em cerca de 1/3 é bilateral. Já o carcinoma folicular é encapsulado, e a invasão da cápsula e vasos é

o que o distingue do adenoma folicular; pode ser minimamente invasivo ou amplamente invasivo⁶.

Em termos de prognóstico, os carcinomas papilíferos e foliculares possuem comportamento semelhantes, com bom prognóstico – mesmo quando a doença é metastática. A taxa de sobrevida em 10 anos ajustada por sexo e idade foi de 98% nos pacientes com CDT papilífero e 92% nos pacientes com CDT folicular⁶.

Embora a maioria dos pacientes com CDT evolua bem aos tratamentos convencionais, cerca de 20% dos pacientes apresentarão recorrência local e 5% a 10% desenvolverão metástase a distância^{6,8}. Para os pacientes refratários à radioiodoterapia (CDT-RIT), a expectativa de vida é de três a seis anos, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 10% do tempo em que as metástases foram detectadas⁹. Os estudos pivotais de fármacos usados para o tratamento da doença mostraram que a mediana de sobrevida livre de progressão para os pacientes sem tratamento foi de 3,6 meses¹ e de 5,8 meses¹⁰, indicando, nesses estudos, que há uma rápida progressão da doença quando não tratada.

Entretanto, nem todos os pacientes são responsivos ao tratamento convencional, com uma parcela deles apresentando recidivas ao tratamento e configurando um desafio para a comunidade médica de distinguir os pacientes que necessitam de uma abordagem mais agressiva e, ao mesmo tempo, poupar a maioria de tratamentos e procedimentos desnecessários.

1.2. Classificação Internacional de Doenças

O código do carcinoma de tireoide na Classificação Internacional de Doenças volume 10 (CID-10) é C73 – NEOPLASIA MALIGNA DA GLÂNDULA TIREOIDE.

1.3. Aspectos epidemiológicos da doença

O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, sendo que o carcinoma diferenciado ocorre em 90% dos casos. A taxa de incidência global do câncer de tireoide é de 4,0 por 100 mil habitantes, e de acordo com o Globocan/larc, mais de 298 mil novos casos foram registrados em 2012 no mundo todo⁵. Além disso, a incidência desse tipo de câncer é maior em mulheres, cuja taxa de incidência foi estimada em 6,1 por 100 mil mulheres, em comparação com 1,9 para cada 100 mil homens⁵.

Estima-se que 9.610 novos casos de câncer de tireoide ocorram anualmente no Brasil entre 2018 e 2019 (1.570 novos casos em homens e 8.040 novos casos em mulheres), indicando um risco estimado de 1,49 novos casos a cada 100 mil homens e 7,57 novos casos a cada 100 mil mulheres⁵.

Apesar do câncer de tireoide apresentar uma incidência consideravelmente alta, a incidência do CDT-RIT é de aproximadamente 4 casos por milhão de pessoas, ou 5% da população com CDT⁸, configurando uma forma rara da doença

O câncer de tireoide é responsável por 0,5% das mortes por câncer no mundo, com cerca de 40 mil mortes pela doença em 2012, e uma taxa de mortalidade global de 0,5 a cada 100 mil pessoas⁵. No Brasil, foram registrados 742 óbitos por câncer de tireoide em 2016, e quase 70% dos óbitos foram em indivíduos do sexo feminino¹¹.

1.4. Tratamentos recomendados

A terapia inicial do CDT visa melhorar a sobrevida, reduzir o risco de doença persistente/recorrente e propiciar o estadiamento da doença e a estratificação de risco, a fim de minimizar a indicação de terapia desnecessária e a morbidade relacionada ao tratamento.

A tireoidectomia é a primeira opção terapêutica para pacientes diagnosticados com CDT, apoiada pela ultrassonografia pré-cirúrgica para o planejamento cirúrgico adequado. Após a cirurgia, a reposição hormonal tireoidiana pós-operatória é indicada para todos os pacientes para repor a produção hormonal e/ou suprimir o crescimento do tumor¹².

A indicação de radioiodoterapia depende do risco de recidiva/ doença persistente. Geralmente, pacientes classificados como de risco alto ou intermediário (de acordo com a classificação da *American Thyroid Association*) são indicados para o tratamento com radioiodo para ablação do tecido tireoidiano normal residual, terapia adjuvante de doença micromestatática e/ou tratamento de câncer de tireoide residual ou metastático clinicamente aparente⁷.

A radioterapia externa também pode ser usada como terapia adjuvante após excisão cirúrgica macroscopicamente completa para prevenir a recorrência da doença.

1.4.1. Doença refratária à radioiodoterapia

Apesar do prognóstico positivo para a maioria dos pacientes diagnosticados com CDT, cerca de 5% dos pacientes com CDT⁸ metastático não respondem ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa, e para esses casos as alternativas terapêuticas são limitadas⁷. Embora a quimioterapia possa ser utilizada na CDT-RIT, o tratamento é geralmente ineficaz, e o único agente quimioterápico empregado atualmente (doxorrubicina) é recomendado como um recurso paliativo, dado que as respostas tumorais são insuficientes e as altas taxas de toxicidade limitam o tratamento. Além disso, a doxorrubicina não é indicado especificamente para a CDT-RIT¹³.

Em contextos clínicos selecionados, a terapia sistêmica – que inclui os inibidores de quinase – pode proporcionar benefício clínico no tratamento do CDT metastático,

sobretudo na sobrevida livre de progressão e na regressão tumoral⁷. O impacto dessa classe de medicamentos na melhora da sobrevida global ou na melhora da qualidade de vida dos pacientes com CDT-RIT precisa ser melhor elucidado em novos estudos. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network®* (NCCN)¹⁴ para o CDT-RIT recomendam dois medicamentos da classe dos inibidores de múltiplas quinases, sendo preferível o uso do lenvatinibe em relação ao sorafenibe.

1.5. Descrição da tecnologia

O lenvatinibe (LENVIMA®) é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK), que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica, incluindo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF – receptores FGFR1, 2, 3 e 4), receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF – receptor PDGFR α), KIT e RET. A inibição desses receptores leva a uma diminuição no crescimento do tumor e ameniza a progressão do câncer.

A eficácia clínica de lenvatinibe foi estudada em um estudo clínico de fase III (estudo SELECT¹), randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo. Esse estudo multicêntrico incluiu 392 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, refratário à radioiodoterapia, randomizados para lenvatinibe 24mg ao dia ou placebo. O desfecho primário de eficácia medido foi a sobrevida livre de progressão (conforme definido pelos critérios RECIST 1.1), e os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva e sobrevida global.

1.5.1. Apresentações

As apresentações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e disponíveis no Brasil são:

- Lenvima® 4mg – embalagem com 30 comprimidos;
- Lenvima® 10mg – embalagem com 30 comprimidos.

1.5.2. Indicações

O lenvatinibe (Lenvima®) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) (papilífero, folicular ou célula de Hurthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia (RIT). O lenvatinibe foi aprovado para essa indicação pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁵ em 2015 e pela agência europeia *European Medicines Agency* (EMA)¹⁶ no mesmo ano.

1.5.3. Reações adversas

As reações adversas mais frequentes relatadas (ocorrendo em $\geq 30\%$ dos pacientes) são hipertensão (68,6%), diarreia (62,8%), redução de apetite (51,5%), redução de peso (49,1%), fadiga (45,8%), náusea (44,5%), proteinúria (36,9%), estomatite (35,8%), vômito (34,5%), disfonia (34,1%), cefaleia (34,1%), síndrome da eritrodisestesia palmo plantar (EPP – síndrome mão-pé) (32,7%). Hipertensão e proteinúria tendem a ocorrer durante o início do tratamento com lenvatinibe. A maioria das reações adversas de grau 3 e 4 ocorreram durante os 6 primeiros meses de tratamento, exceto diarreia, que ocorreu ao longo do tratamento, e perda de peso, que tendeu a ser cumulativa por todo o período.

As reações adversas graves mais importantes são falha e insuficiência renal (2,4%), insuficiência cardíaca (0,7%), hemorragia do tumor intracraniano (0,7%), síndrome da encefalopatia reversível posterior (SERP)/síndrome da leucoencefalopatia

posterior reversível (SLPR) (0,2%), insuficiência hepática (0,2%), tromboembolismos arteriais (acidente vascular cerebral (1,1%), ataque isquêmico transitório (0,7%) e infarto do miocárdio (0,9%).

Considerando o estudo pivotal e dois estudos de fase II totalizando 452 pacientes com câncer de tireoide diferenciado refratário a radioiodoterapia, a redução da dose e descontinuação foram ações tomadas para uma reação adversa em 63,1% e 19,5% dos pacientes, respectivamente¹⁷. As reações adversas que mais comumente levaram a reduções de doses (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram hipertensão, proteinúria, diarreia, fadiga, eritrodisestesia palmo plantar, redução de peso e redução de apetite. Reações adversas que mais comumente levaram a descontinuação de lenvatinibe foram proteinúria, astenia, hipertensão, acidente vascular cerebral, diarreia e embolismo pulmonar.

1.5.4. Posologia e ajuste de dose

A dose recomendada de lenvatinibe é de 24mg (duas cápsulas de 10mg e uma cápsula de 4mg) uma vez ao dia, por via oral. O medicamento deve ser tomado no mesmo horário do dia, com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água.

O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação da terapia com lenvatinibe. Após resolução/melhora de uma reação adversa, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida, conforme sugerido na Tabela 1. O controle médico ótimo para náuseas, vômitos e/ou diarreia deve ser iniciado antes de qualquer interrupção ou redução da dose de lenvatinibe.

Reações adversas leves a moderadas (graus 1 e 2) geralmente não justificam a interrupção do tratamento, exceto se forem intoleráveis para o paciente mesmo com o controle médico ótimo. Reações adversas graves (grau 3) ou intoleráveis para o paciente requerem interrupção do tratamento com lenvatinibe até a resolução ou

melhora da reação (grau 0 – 1 ou retorno a condição inicial do paciente); posteriormente, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida, conforme sugerido na tabela. O tratamento deve ser descontinuado no caso de reações de grau 4 (que ameacem a vida do paciente), com exceção de anormalidades laboratoriais consideradas sem ameaça à vida do paciente (estas reações devem ser tratadas como reações adversas graves - grau 3). Devido à falta de experiência clínica, não há recomendações sobre o reinício do tratamento em pacientes que tiveram resolução de reações adversas grau 4. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente controlada para reduzir o risco de desenvolvimento de comprometimento renal ou insuficiência renal.

Tabela 1. Modificações de dose recomendadas para reações adversas graus 2 ou 3 persistentes ou intoleráveis ou anormalidades de laboratório de grau 4

Reação adversa	Modificação	Dose ajustada ^b
Primeira ocorrência	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	20mg, oral, uma vez ao dia
Segunda ocorrência	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	14mg, oral, uma vez ao dia
Terceira ocorrência	Interromper até resolver a Grau 0-1 ou basal	10mg, oral, uma vez ao dia

^a Iniciar gerenciamento médico para náusea, vômito ou diarreia antes da interrupção ou redução de dose de Lenvima®

^b Reduzir a dose em sequência baseada no nível de dose anterior (24mg, 20mg ou 14mg por dia)

^c Refere-se à mesma reação adversa que levou à redução de dose anterior ou a uma reação adversa diferente que requeira modificação de dose

1.5.5. Critérios de inclusão e exclusão para o tratamento

Pacientes com hipertensão: a pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe, e regularmente monitorada durante o tratamento. Pacientes com hipertensão devem estar em tratamento com uma dose estável de anti-hipertensivo por pelo menos uma semana antes do início de Lenvima®. Para pacientes com hipertensão e proteinúria, o uso de um inibidor da enzima conversora

de angiotensina ou antagonista do receptor de angiotensina II é o tratamento preferido.

Pacientes com insuficiência hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário com base na função hepática em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave, a dose recomendada é de 14mg em dose única diária. Podem ser necessários ajustes adicionais de dose.

Pacientes com insuficiência renal: nenhum ajuste de dose é necessário com base na insuficiência renal leve ou moderada. Em pacientes com insuficiência renal grave, a dose inicial recomendada é de 14mg tomada uma vez por dia. Outros ajustes de dose podem ser necessários com base na tolerabilidade individual. Não foram estudados pacientes em estágio final de doença renal, portanto, o uso de lenvatinibe nesses pacientes não é recomendado.

População pediátrica: a segurança e eficácia de lenvatinibe em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) não foram estabelecidas. Não há dados clínicos disponíveis. Estudos em animais revelaram preocupações de segurança sobre o uso de lenvatinibe em crianças menores de 2 anos de idade e o uso nesta população não é recomendado.

Outras populações: pacientes com idade igual ou maior que 75 anos (para os quais há dados limitados), da raça asiática, com comorbidades (como hipertensão, comprometimento renal ou hepático) ou com peso corporal <60kg parecem apresentar tolerabilidade reduzida ao lenvatinibe. No entanto, não se recomenda a redução da dose inicial de 24mg nestes pacientes, com exceção dos pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. Há dados limitados para pacientes de grupos étnicos diferentes de caucasianos e asiáticos.

1.5.6. Uso de medicações concomitantes

Não foram descritas interações significativas entre lenvatinibe e drogas concomitantes, conforme abordado a seguir.

Substratos da CYP3A, P-gp e BCRP: o lenvatinibe pode ser administrado concomitantemente sem ajuste de dose com substratos inibidores ou indutores da CYP3A, P-glicoproteína (P-gp) ou inibidores da proteína de resistência do câncer de mama (BCRP).

Agentes que alteram o pH gástrico: em uma análise da PK populacional de pacientes recebendo lenvatinibe até 24 mg uma vez ao dia, os agentes que aumentam o pH gástrico (bloqueadores de receptor de H₂, inibidores da bomba de próton e antiácidos) não apresentaram um efeito significativo sobre a exposição ao lenvatinibe.

Outros agentes quimioterápicos: a administração concomitante de lenvatinibe, carboplatina e paclitaxel não teve impacto significativo sobre a farmacocinética de qualquer um destes 3 medicamentos.

Efeito do lenvatinibe sobre outros medicamentos:

Substratos das enzimas do Citocromo P450 ou UGT: O lenvatinibe não é considerado um forte indutor ou inibidor das enzimas do citocromo P450 nem da uridina 5'-difosfato-glicuronosil transferase (UGT).

Substratos da P-gp e BCRP: o lenvatinibe apresentou mínima ou nenhuma atividade inibitória sobre as atividades de transporte mediadas por P-gp e BCRP. Similarmente, não foi observada indução da expressão de mRNA da P-gp.

Substratos da OAT, OCT, OATP, BSEP e aldeído oxidase: o lenvatinibe apresentou efeitos inibitórios sobre o transportador de ânion orgânico (OAT)1, OAT3, transportador de cátion orgânico (OCT)1, OCT2, polipeptídeo de transporte de ânion orgânico (OATP)1B1, e bomba de transporte de sais biliares (BSEP), mas

mínimo ou nenhum efeito inibitório sobre a OATP1B3. No citosol de fígado humano, o lenvatinibe não inibiu a atividade da aldeído oxidase.

Contraceptivos orais: atualmente não se sabe se o lenvatinibe pode reduzir a efetividade de contraceptivos hormonais e, portanto, mulheres utilizando contraceptivos hormonais orais devem usar também um método contraceptivo de barreira.

2. Parecer técnico científico

2.1. Contexto

2.1.1. Objetivo

Localizar evidências sobre a eficácia e segurança do lenvatinibe (Lenvima®) no tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia.

A pergunta clínica a ser respondida foi: lenvatinibe é eficaz e seguro para o tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia?

Esta pergunta de pesquisa foi estruturada segundo o acrônimo PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study) da seguinte forma:

P = pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia

I = lenvatinibe

C = aberto

O = segurança e eficácia

S = estudos clínicos randomizados, revisão sistemática e metanálise

2.1.2. Justificativa para a elaboração do PTC

Considerando as limitações existentes no tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia e a inexistência de tratamentos para a doença no âmbito da saúde suplementar, esse PTC foi desenvolvido para investigar a viabilidade da inclusão do lenvatinibe (LENVIMA®) como uma alternativa terapêutica para o tratamento da doença no ROL da Agência Nacional de Saúde (ANS).

2.2. Bases de dados consultadas com a estratégia de busca

Uma busca estruturada foi realizada nas bases de dados *The United States National Library of Medicine and National Institutes of Health* (PUBMED), *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (Lilacs), *The Cochrane Library* e *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), em 14/03/2019, utilizando as palavras-chave e os filtros apresentados na tabela a seguir.

Tabela 2. Estratégia de busca utilizada

Base	Estratégia	Estudos
Medline (Pubmed)	(((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR thyroid cancer)) AND Lenvatinib)) AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic review))	138
EMBASE	('thyroid cancer'/exp OR 'cancer, thyroid gland' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid gland cancer' OR 'thyroid malignant tumor' OR 'thyroid malignant tumour' OR 'thyroidal cancer' OR 'thyroidal gland cancer') AND ('lenvatinib'/exp OR '1 [4 [(6 carbamoyl 7 methoxy 4 quinolinyl) oxy] 2 chlorophenyl] 3 cyclopropylurea' OR '4 [3 chloro 4 [(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy] 7 methoxyquinoline 6 carboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [[(cyclopropylamino) carbonyl] amino] phenoxy] 7 methoxy 6 quinolinecarboxamide' OR 'e 7080' OR 'e7080' OR 'er 203492-00' OR 'er203492-00' OR 'kisplyx' OR 'lenvatinib' OR 'lenvatinib mesilate' OR 'lenvatinib mesylate' OR 'lenvima' OR 'n [4 [(6 carbamoyl 7 methoxyquinolin 4 yl) oxy] 2 chlorophenyl] n` cyclopropylurea') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic	187

	review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'controlled study'/exp)	
Lilacs	thyroid cancer AND Lenvatinib AND randomized	73
Cochrane	thyroid cancer AND Lenvatinib	0
TOTAL		398

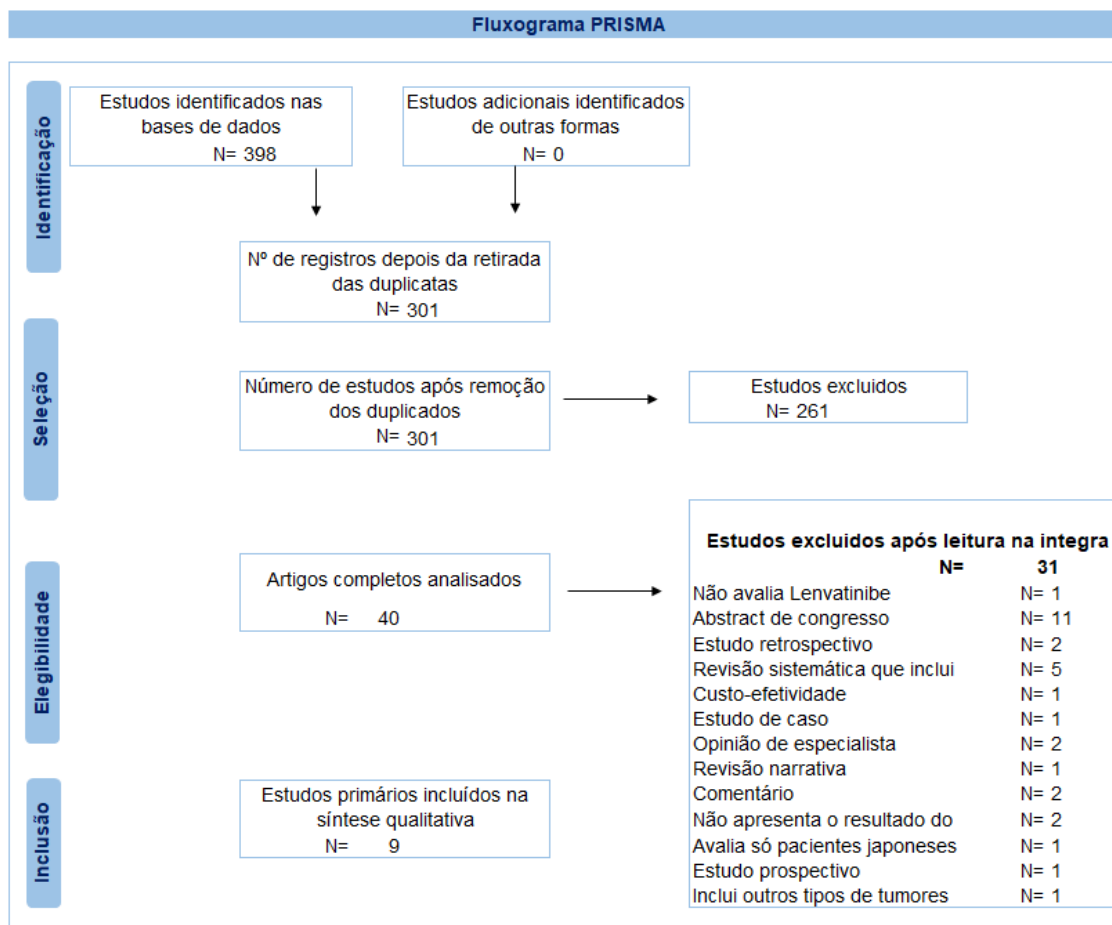
2.3. Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos clínicos randomizados (ECRs), metanálises e revisões sistemáticas que avaliaram o tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em pacientes com câncer diferenciado da tireoide.

Obtivemos 398 referências utilizando a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisamos o título e resumo de 301 referências e, posteriormente, o texto completo de 40 referências. Destas, 9 artigos referentes a 1 ECR foram incluídos na análise qualitativa.

O desfecho primário priorizado pelo ECR incluído foi a sobrevida livre de progressão (SLP), definida como o tempo desde a randomização até a 1ª progressão da doença (documentada por revisão radiológica) ou morte. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (parcial ou completa, de acordo com o RECIST 1.1), e a sobrevida global, definido como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa. A segurança da intervenção foi avaliada pelo monitoramento dos eventos adversos.

Figura 1. Fluxograma PRISMA



2.4. Caracterização dos estudos selecionados

Foram selecionadas 9 referências, sendo uma delas um estudo clínico randomizado e as demais análises exploratórias acerca desse estudo. Um breve resumo dos artigos incluídos é apresentado a seguir.

ESTUDO SELECT (Schlumberger et al, 2015)

O estudo SELECT foi um ensaio clínico randomizado fase III, duplo cego, multicêntrico, desenhado para avaliar o lenvatinibe em pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratários à radioiodoterapia em comparação com placebo. Foram incluídos os pacientes com CDT-RIT, com ou sem tratamento prévio com um inibidor da tirosina quinase. Foram excluídos do estudo os pacientes diagnosticados com câncer da tireoide anaplásico ou medular, disfunção cardiovascular ou gastrointestinal significativa, ou com qualquer outra malignidade nos 24 meses anteriores à seleção.

O desfecho principal avaliado pelo estudo foi a sobrevida livre de progressão (SPL), definida como o tempo desde a randomização até a 1ª progressão da doença documentada por revisão radiológica, ou até a morte. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva (parcial ou completa, de acordo com o RECIST 1.1), e a sobrevida global, definido como o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa. Sintomas e sinais vitais foram monitorados, assim como ECG, ecocardiografia, testes bioquímicos e hematológicos. Além disso, análises de biomarcadores também foram fornecidas.

Dos 392 pacientes randomizados, 261 receberam lenvatinibe e 131 receberam placebo, com idade média de 64 anos no grupo lenvatinibe e 61 anos no grupo placebo. O tempo de duração média do tratamento com lenvatinibe foi de 13,8 meses, e no grupo placebo foi de 3,9 meses. No ponto de corte dos dados, 46,7% dos pacientes do grupo Lenvima® ainda estavam recebendo tratamento cego, vs 6,1% no grupo placebo; 109 dos 114 pacientes do grupo placebo com progressão tumoral confirmada e elegíveis para o tratamento com Lenvima® optaram pelo tratamento na fase aberta (95,6%). Dos que estavam em tratamento com Lenvima®, 41 (15,7%) receberam terapias antineoplásicas adicionais após progressão da doença.

Robinson et al, 2016

Essa análise exploratória examinou a taxa, magnitude e duração das mudanças de tamanho tumorais dos pacientes incluídos no estudo SELECT.

Dos 292 participantes do estudo, 231 pacientes foram tratados com Lenvima®, e 169 deles foram considerados respondedores, ou seja, tiveram resposta tumoral parcial ou completa. Os respondedores foram divididos em duas classes: respondedores ao lenvatinibe 24mg (quando as primeiras respostas foram em até 30 dias após receber 24mg de lenvatinibe ao dia) e respondedores ao lenvatinibe <24mg. Dos 92 pacientes do grupo Lenvima® que não responderam ao tratamento, 76 tiveram pelo menos uma avaliação após a linha de base e foram avaliados; 16 não foram incluídos na análise.

Kyioti et al, 2017

Análise exploratória do estudo SELECT realizada para avaliar a eficácia e segurança de lenvatinibe em pacientes com CDT-RIT, de acordo com as definições da doença utilizadas como critérios de inclusão no estudo:

- I. Grupo sem captação de radioiodo: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodo em qualquer exame;
- II. Progressão da doença apesar da avidéz do radioiodo: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram em 12 meses da radioiodoterapia (de acordo com RECIST 1.1) apesar da demonstração da avidéz do radioiodo no momento do tratamento; esses pacientes não eram elegíveis para o tratamento cirúrgico;
- III. Exposição extensiva a radioiodo: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de radioiodo >600mCi, com o último tratamento administrado em até 6 meses antes da inclusão no estudo.

Os pacientes podem ser incluídos em várias categorias. Assim, dos 392 pacientes do estudo (261 lenvatinibe; 131 placebo), 275, 235 e 73 pacientes preencheram os critérios de inclusão para o grupo I, II e III, respectivamente – todos eles com progressão da doença, que também era um critério para inclusão no SELECT. As características basais dos pacientes foram semelhantes entre os grupos, exceto a mediana da atividade de radioiodo recebida, que foi maior no grupo III.

No total, 42,6% dos pacientes foram incluídos em múltiplos grupos; a maior sobreposição foi nos grupos “sem captação de radioiodo” e “progressão da doença apesar da avidez do radioiodo”, em que 29,8% dos pacientes foram classificados em ambos os grupos; e 6,4% dos pacientes preencheram os três critérios.

Tahara et al, 2017

Considerando que não existem biomarcadores estabelecidos que sejam prognósticos ou preditivos de benefício em CDT, essa análise exploratória investigou potenciais biomarcadores preditivos de eficácia do lenvatinibe, a saber: BRAF, RAS, VEGFR-2, FGF23, Ang2 e Tie2.

Com base nas amostras de sangue dos pacientes coletadas no início do estudo e em cada ciclo de tratamento, foram medidos os níveis séricos de citocina circulante/fator angiogênico (CAF) e de tireoglobulina, e examinados quanto à potenciais correlações com o máximo de encolhimento do tumor, taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão. Características basais dos pacientes foram incluídas na análise multivariada.

Haddad et al, 2017

Essa análise exploratória avaliou a incidência, o curso de tempo e a resolução dos eventos adversos clinicamente importantes e comuns ocorridos após o início do tratamento (eventos adversos emergentes, ou EAEs, exceto hipertensão) com lenvatinibe no estudo SELECT, e a relação entre esses eventos e os resultados de sobrevida.

Gianoukakis et al, 2018

Após a data de corte dos dados (novembro/2013) do estudo SELECT, o estudo continuou com uma fase aberta na qual os pacientes do grupo lenvatinibe poderiam prosseguir com o tratamento, e os pacientes do grupo placebo poderiam optar por receber lenvatinibe. O objetivo dessa publicação foi atualizar os dados de eficácia de lenvatinibe na fase aberta até setembro/2016, com foco na duração da resposta geral (DRG).

A DRG dos pacientes respondedores (ou seja, pacientes que tiveram uma resposta completa ou parcial de acordo com os critérios RECIST 1.1) foi avaliada e estratificada por subgrupo de pacientes (idade, sexo, subtipo do tumor, dentre outros). Os desfechos da análise incluíram a taxa de resposta objetiva (proporção de pacientes com melhor resposta geral parcial ou completa), taxa de controle da doença (proporção de pacientes com melhor resposta geral parcial ou completa ou doença estável – alcançada por ≥ 7 semanas após o 1º dia da fase aberta) e a taxa de benefício clínico (proporção de pacientes com melhor resposta geral parcial ou completa ou doença estável durável – alcançada por ≥ 23 semanas).

Tahara et al, 2019

Essa análise exploratória post-hoc do estudo SELECT teve por objetivo avaliar o impacto da interrupção de dose na eficácia de lenvatinibe, classificando em dois

grupos de acordo com o tempo de interrupção da dose: interrupção menor que 10% da duração total do tratamento e interrupção maior que 10% da duração total do tratamento. A análise foi repetida considerando a duração máxima de interrupção por episódio: pacientes com interrupção de 0 a 14 dias, pacientes com interrupção de 15 a 28 dias e pacientes com interrupção de 29 dias ou mais.

Wirth et al, 2018

O objetivo dessa análise exploratória do estudo SELECT foi avaliar a influência da hipertensão emergente com o tratamento com lenvatinibe (TE-HTN). No estudo SELECT, a gestão da TE-HTN foi previamente especificada, com o monitoramento da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) no rastreio, nos dias 1 e 15 dos dois primeiros ciclos de tratamento, e no dia 1 dos demais ciclos. Pacientes com PAS e PAD ≥ 140 e ≥ 90 mmHg, respectivamente, foram administrados com medicação anti-hipertensiva escolhida pelo médico assistente, e monitorados a cada duas semanas até que sua PAS e PAD fossem ≤ 150 e ≤ 95 mmHg, respectivamente, por três meses seguidos; pacientes que não alcançaram PAS e PAD adequados, mesmo após manejo clínico, tiveram redução na dose do tratamento.

A análise incluiu pacientes tratados com lenvatinibe ou com placebo; pacientes randomizados para placebo, mas que posteriormente receberam lenvatinibe na fase aberta do estudo, foram considerados parte do grupo placebo apenas para esta análise. A TE-HTN de grau 1 foi definida como pré-HTN (PAS = 120-139 mmHg; PAD = 80-89 mmHg); TE-HTN de grau 2 é uma fase de HTN com indicação de intervenção médica (PAS = 140-159 mmHg; PAD = 90-99 mmHg, ou aumento sintomático diastólico >20 mmHg); TE-HTN de grau 3 é definida como uma fase 2 da HTN (PAS ≥ 160 mmHg; PAD ≥ 100 mmHg) com indicação de intervenção médica; TE-HTN de grau 4 requer intervenção médica de urgência pois pode gerar consequências que coloquem a vida do paciente em risco; e a TE-HTN de grau 5 é definida como morte.

Brose et al, 2017

Essa análise exploratória buscou identificar o efeito da idade do paciente na eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento com lenvatinibe, considerando dois grupos etários: ≤ 65 anos e >65 anos de idade.

2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados

A avaliação crítica do estudo selecionado foi feita utilizando a ferramenta SIGN.

Tabela 3. Avaliação do estudo SELECT utilizando a ferramenta SIGN.

Questões	Estudo SELECT
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado <input type="checkbox"/> Não aplicável
3. Houve sigilo da alocação?	<input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto <input type="checkbox"/> Adequadamente abordado <input type="checkbox"/> Pouco abordado <input type="checkbox"/> Não abordado <input type="checkbox"/> Não reportado

	() Não aplicável
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Bem coberto () Adequadamente abordado () Pouco abordado () Não abordado () Não reportado () Não aplicável
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Bem coberto () Adequadamente abordado () Pouco abordado () Não abordado () Não reportado () Não aplicável
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Bem coberto () Adequadamente abordado () Pouco abordado () Não abordado () Não reportado () Não aplicável
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Bem coberto () Adequadamente abordado () Pouco abordado () Não abordado () Não reportado () Não aplicável
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Placebo- 3% Lenvatinibe- 17%

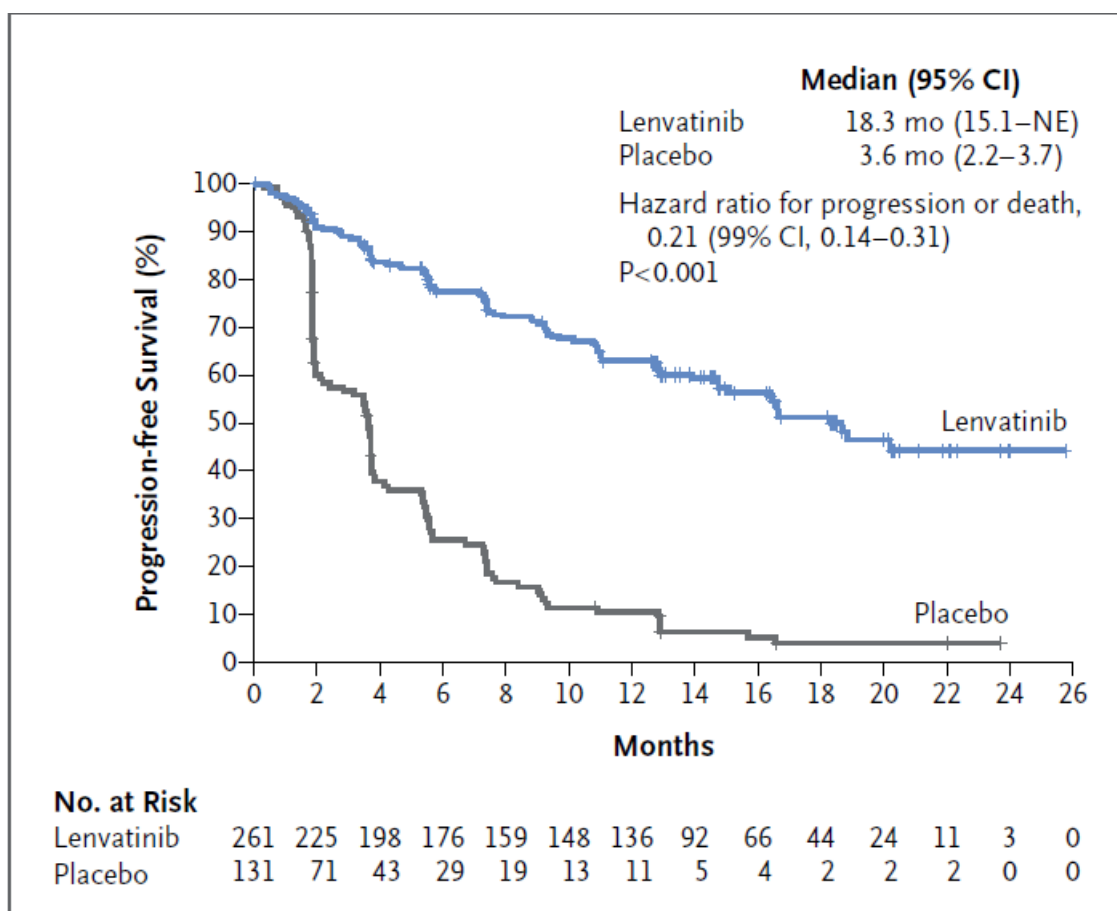
<p>9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Bem coberto</p> <p><input type="checkbox"/> Adequadamente abordado</p> <p><input type="checkbox"/> Pouco abordado</p> <p><input type="checkbox"/> Não abordado</p> <p><input type="checkbox"/> Não reportado</p> <p><input type="checkbox"/> Não aplicável</p>
<p>10. Quando o estudo é realizado em mais de um local: Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Bem coberto</p> <p><input type="checkbox"/> Adequadamente abordado</p> <p><input type="checkbox"/> Pouco abordado</p> <p><input type="checkbox"/> Não abordado</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Não reportado</p> <p><input type="checkbox"/> Não aplicável</p>

2.6. Síntese dos resultados

2.6.1. EFICÁCIA

A eficácia do tratamento no **estudo SELECT**¹ foi mensurada por meio do desfecho sobrevida livre de progressão, que foi superior nos pacientes que receberam lenvatinibe em comparação com os que receberam placebo (18,3 meses vs 3,6 meses).

Figura 2. Estimativa de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão na população por intenção de tratar



Fonte: Estudo SELECT, 2015¹

A taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses foi de 77,5% com Lenvima® e 25,4% com placebo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com lenvatinibe ou com placebo na sobrevida global (HR 0,73; IC 95% 0,50 a 1,07; $p=0,10$). **Além disso, a taxa de resposta objetiva foi maior nos pacientes que receberam a intervenção do que nos pacientes do grupo controle (OR 28,8; IC 95% 12,5 a 66,9, $p<0,001$).** A taxa de resposta objetiva completa foi observada em 4 pacientes que receberam lenvatinibe, enquanto que no grupo placebo nenhum paciente atingiu resposta completa. Já a resposta parcial foi reportada em 63,2% dos pacientes que receberam lenvatinibe, em comparação com 1,5% dos que receberam placebo. O tempo mediano para resposta foi de 2 meses.

Na análise de **Gianoukakis et al (2018)⁴**, a mediana da duração da resposta geral para todos os pacientes respondedores ao tratamento com lenvatinibe foi de **30 meses (IC 95% 18,4 a 36,7 meses)**, e embora tenha sido similar entre os subgrupos, pareceu ser menor em pacientes com maior carga de doença (tamanho do tumor ≤ 35 mm: 44,3 meses; 35-60 mm: 27,5 meses; 60-92 mm: 18,0 meses > 92 mm: 15,7 meses), em pacientes com metástase hepática (sim: 15,7 meses; não: 30,5 meses) e em pacientes com metástase cerebral (sim: 9,3 meses; não: 30,5 meses).

Na análise atualizada com os dados da fase aberta do estudo SELECT, a SLP foi de **19,4 meses no grupo lenvatinibe vs 3,7 meses no grupo placebo (HR 0,24; IC 99% 0,17 a 0,35; $p=0,0001$).** Os pacientes respondedores ao lenvatinibe tiveram mediana de SLP de **33,1 meses (IC 95% 27,8 a 44,6 meses)**, enquanto que nos pacientes não respondedores a mediana de SLP foi **7,9 meses (IC 95% 5,8 a 10,7 meses)**. A taxa de resposta objetiva foi de **60,2% no grupo inicialmente tratado com lenvatinibe e 2,3% no grupo tratado com placebo.** No grupo Lenvima®, o tempo mediano até a primeira resposta objetiva foi de **3,5 meses**, enquanto que no grupo placebo foi de **9,4 meses**. **A taxa de controle da**

doença foi de 90,4% em Lenvima® e de 61,1% no grupo placebo ($p<0,0001$). A taxa de benefício clínico foi de 82,0% no grupo lenvatinibe e de 41,2% no grupo placebo. Os autores concluíram, portanto, que os respondedores ao tratamento com Lenvima® continuaram a ter respostas prolongadas e duradouras que não foram influenciadas pela idade, sexo ou subtipo do tumor.

A análise exploratória de **Tahara et al (2019)**¹⁸ avaliou o impacto da interrupção de dose nos desfechos de eficácia de lenvatinibe. Todos os 261 pacientes que receberam a intervenção tiveram uma interrupção de dose, sendo que 134 (51,3%) tiveram interrupção <10% da duração total do tratamento e 127 (48,7%) tiveram uma interrupção maior que 10%. Algumas diferenças entre os grupos foram observadas, como a idade média (61,5 vs 65,0 anos), o percentual de pacientes do sexo feminino (49,3% vs 55,1%), ECOG OS zero (64,2% vs 45,7%) e histologia do tumor (papilar: 44,8% vs 56,7%; folicular: 23,1% vs 17,3%, não diferenciado: 9,7% vs 11,8%, e célula de Hurthle: 22,4% vs 14,2%). O grupo de interrupção <10% recebeu uma dose mediana de 20,1mg/dia de lenvatinibe (83,8% da dose planejada), enquanto que o outro grupo recebeu uma dose mediana de 14,6 mg/dia (60,9% da dose planejada).

No momento do corte de dados, a mediana da SLP do grupo com menor tempo de interrupção não pode ser determinada; a mediana da SLP para o grupo com maior tempo de interrupção foi de 12,8 meses (IC 95% 9,3 a 16,5 meses), e foi estatisticamente superior ao placebo (HR 0,31; IC 95% 0,22 a 0,43).

Uma análise multivariada mostrou que as únicas características basais que influenciaram na SLP foram o ECOG PS (pontuação 0 vs 1: HR 0,55, IC 95% 0,37 a 0,82; $p=0,0034$) e o grupo de duração da interrupção da dose (<10% vs $\geq 10\%$: HR 0,47, IC 95% 0,31 a 0,71; $p=0,0004$). A taxa de resposta objetiva foi maior no grupo de pacientes que tiveram tempo de interrupção de dose mais curto (76,1% vs 52,8% no grupo com tempo de interrupção mais longa).

Portanto, a análise conclui que a interrupção da dose por maior tempo pode afetar negativamente o benefício potencial de lenvatinibe. Apesar disso, lenvatinibe melhorou a SLP e a taxa de resposta objetiva em comparação com o placebo, independentemente do tempo de duração da interrupção da dose, ressaltando a importância do monitoramento dos EAs, detecção precoce e tratamento imediato da toxicidade para minimizar as longas interrupções de dose.

Em sua análise exploratória, **Robinson et al (2016)**² observou as mudanças tumorais relacionadas ao tratamento com lenvatinibe. O tamanho médio inicial do tumor dos pacientes que receberam lenvatinibe foi de 59,1 mm (15,1 a 331,2mm). Na primeira corte de dados (novembro/2013), a mediana do percentual máximo de mudança no tamanho do tumor foi de -42,9% para todos os pacientes que receberam lenvatinibe (variação de -100,0 a 65,6), e o tempo médio até a primeira resposta objetiva foi de 2 meses (IC 95% 1,9 a 3,5 meses). Nos pacientes respondedores, 75% tiveram uma resposta objetiva com duração maior que 9,4 meses. Os pacientes respondedores tiveram uma redução mediana de -51,9% da lesão alvo (variação de -100 a -30,3%), mas a diminuição da lesão alvo também ocorreu nos pacientes não respondedores ao lenvatinibe incluídos na análise, com redução mediana de -20,3% (variação -37,4% a -2,9%) nos pacientes com doença estável e de -15,7% (variação -37,8% a 65,6%) nos pacientes com doença progressiva.

A redução tumoral foi significativamente maior em pacientes que receberam lenvatinibe em comparação com os que receberam placebo em todos os locais específicos de metástase, com variação média em relação ao valor de base de:

- Pulmão: -45,9% para o grupo lenvatinibe vs 2,7% para o grupo placebo (p<0,0001);
- Fígado: -35,6% para o grupo lenvatinibe vs 5,1% para o grupo placebo (p<0,0001);

- Linfonodo: -47,5% para o grupo lenvatinibe vs 2,9% para o grupo placebo ($p<0,0001$);
- Metástase óssea: -10,7% para o grupo lenvatinibe vs 6,5% para o grupo placebo ($p<0,01$);

A redução tumoral parece ocorrer em duas fases: um rápido declínio inicial no tamanho médio do tumor (-25,2%, mediana -25,0%), observado por 8 semanas, e posteriormente uma diminuição mais lenta e contínua a uma taxa média de 1,3% ao mês. Esta redução ocorreu concomitantemente a uma redução nos níveis de tireoglobulina.

O aumento da exposição ao lenvatinibe foi correlacionado a uma maior redução do tamanho do tumor durante as primeiras 8 semanas, e a redução do tamanho do tumor também foi correlacionada com a duração do tratamento. Pacientes com maior redução tumoral nas 8 primeiras semanas do estudo tiveram SLP significativamente prolongada em comparação com pacientes em que a redução tumoral para o mesmo período foi menor que a mediana (HR 0,61; IC 95% 0,41 a 0,91; $p=0,014$); entretanto, não foi significativamente associado à SLP quando incluído no modelo multivariado. No modelo multivariado, os fatores significativamente associados à redução percentual máxima no tamanho do tumor foram o peso corporal basal, status ECOG e tamanho inicial do tumor – fatores que também estiveram significativamente associados à SLP no modelo multivariado.

Em sua avaliação por grupo de classificação do CDT-RIT, **Kyiotu et al (2017)**⁹ observou que a eficácia de lenvatinibe foi mantida nos três grupos de classificação, independentemente dos critérios de CDT-RIT utilizados, com SLP significativamente mais longa nos pacientes que receberam lenvatinibe em comparação com placebo nos três grupos. Já nos grupos placebo, a SLP foi semelhante, independente dos critérios de inclusão do CDT-RIT. A taxa de resposta objetiva foi de 71,8%, 60,0% e 56,0% nos pacientes que receberam lenvatinibe nos grupos I, II e III, respectivamente, em comparação com 2,0%, 1,3% e 0% nos

pacientes que receberam placebo nos mesmos grupos. Os grupos I e II tiveram 3 (1,7%) e 2 (1,3%) pacientes com resposta completa com lenvatinibe, enquanto que o grupo III do lenvatinibe e os três grupos tratados com placebo não tiveram nenhuma resposta completa.

Na análise exploratória de **Tahara et al (2017)**, as amostras iniciais de tumor e sangue foram analisadas em 47% e 99% dos pacientes, respectivamente. Dos pacientes do grupo lenvatinibe, 21,1% tinham tumores com mutação BRAF e 27,9% tinham mutação RAS; do grupo placebo, 32,2% e 11,7% tinham mutação BRAF e RAS, respectivamente. O benefício da sobrevida livre de progressão foi mantido em todas as avaliações. As mutações RAS não foram preditivas da resposta do lenvatinibe nem do prognóstico da SLP. Embora a mutação BRAF também não seja preditiva da resposta de lenvatinibe, pode ser um fator prognóstico para melhor SLP em pacientes com CDT do tipo papilífero, com associação significativa tanto na análise univariada quanto na análise multivariada. Baixos níveis basais de Ang2 foram um fator preditivo positivo para a SLP com lenvatinibe ($p=0,018$), mas os níveis basais de Ang2 ou de VEGF não foram preditivos de resposta objetiva para lenvatinibe. O nível basal de VEGF ou Tie2 não demonstrou ser prognóstico ou preditivo de SLP para lenvatinibe. Em conclusão, os resultados mostraram que o benefício de lenvatinibe independe dos níveis séricos de biomarcadores ou status mutacional, e os autores sugerem que uma estratégia potencial para melhorar a eficácia poderia ser explorada em pacientes com altos níveis basais de marcadores Ang2.

Por fim, **Brose et al (2017)**¹⁹ avaliaram o efeito da idade na eficácia do tratamento com lenvatinibe. O benefício da sobrevida livre de progressão foi mantido em ambos os grupos etários, com mediana de 20,2 meses versus 3,2 meses nos grupos lenvatinibe e placebo, respectivamente, de pacientes com idade ≤ 65 anos (HR 0,19; IC 95% 0,13 a 0,27; $p<0,001$); e mediana de 16,7 meses vs 3,7 nos pacientes com

idade >65 anos que receberam lenvatinibe e placebo, respectivamente (HR 0,27; IC 95% 0,17 a 0,43; $p < 0,001$). A SLP também não diferiu significativamente entre os grupos etários no braço lenvatinibe (HR 0,80; IC 95% 0,54 a 1,18; $p = 0,24$) nem no braço placebo (HR 1,12; IC 95% 0,74 a 1,71; $p = 0,74$). Quando a mortalidade foi estratificada por idade, a mediana da sobrevida global foi alcançada apenas em pacientes idosos tratados com placebo (mediana, 18,4 meses; IC 95%, 13,3 a 20,3); os dados de sobrevida não foram maduros para pacientes mais jovens. É importante ressaltar que houve melhora significativa na sobrevida global em pacientes mais velhos tratados com lenvatinibe em comparação com placebo (HR, 0,53; IC 95%, 0,31 a 0,91; $P = 0,020$). Além disso, uma sobrevida global estatisticamente significativa maior foi observada em pacientes com idade ≤ 65 anos em comparação com aqueles >65 anos de idade entre os pacientes tratados com placebo (HR 0,48; IC 95% 0,27 a 0,85; $p = 0,010$). Em contraste, a sobrevida global não foi significativamente diferente entre as faixas etárias no braço lenvatinibe (HR 0,78; IC 95% 0,49 a 1,26; $p = 0,30$).

Não foram observadas diferenças entre os grupos etários de pacientes em relação às diferenças de histologia, presença de mutações BRAF, terapia anterior com inibidor de VEGFR ou tratamento antineoplásicos posteriores ao tratamento do estudo.

A taxa de resposta objetiva foi melhor nos pacientes que receberam lenvatinibe do que nos que receberam placebo, independentemente da idade (pacientes ≤ 65 anos: OR 45,7; IC 95% 14,8 a 141,0; $p < 0,001$; pacientes >65 anos: OR 16,8; IC 95% 4,7 a 60,0; $p < 0,001$). Além disso, o tempo mediano até a resposta objetiva não diferiu entre os grupos. Quase todos os pacientes tratados com lenvatinibe em qualquer um dos grupos etários mostraram redução do tumor em algum momento do estudo.

2.6.2. SEGURANÇA

Lenvatinibe está associado a eventos adversos típicos do tratamento com inibidores dos RTK, que, em geral, são manejáveis com medicação concomitante.

No **estudo SELECT**, os eventos adversos de qualquer grau relacionados ao tratamento foram reportados em 254 pacientes que receberam lenvatinibe (97,3%) e em 78 pacientes que receberam placebo (59,5%). Eventos adversos de grau ≥ 3 ocorreu em 75,9% dos pacientes de lenvatinibe e em 9,9% dos pacientes do grupo controle.

Hipertensão de qualquer grau ocorreu em 69,3% dos pacientes de lenvatinibe e em 9,2% dos pacientes placebo; de grau ≥ 3 ocorreu em 42,9% e 2,3% dos pacientes de lenvatinibe e placebo, respectivamente.

Outros eventos adversos de interesse que ocorreram no grupo lenvatinibe foram: proteinúria (de qualquer grau 32,2%; grau ≥ 3 10,0%); eventos tromboembólicos arteriais (de qualquer grau 5,4%; grau ≥ 3 2,7%); eventos tromboembólicos venosos (de qualquer grau 5,4%; grau ≥ 3 3,8%); insuficiência renal aguda (de qualquer grau 4,2%; grau ≥ 3 1,9%); insuficiência hepática (grau ≥ 3 0,4%); fístula gastrointestinal (de qualquer grau 1,5%; grau ≥ 3 0,8%).

Foram registradas 118 mortes antes da data de corte dos dados: 71 no grupo lenvatinibe (27,2%) e 47 no grupo placebo (35,2%). A maioria das mortes ocorreu por progressão da doença; as mortes restantes foram por causa desconhecida. Mortes causadas por eventos adversos fatais ocorreram em 20 pacientes do grupo lenvatinibe (7,7%), sendo que 6 deles (2,3%) foram relacionados ao tratamento. No grupo placebo, 6 pacientes tiveram eventos adversos fatais (4,6%), mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento.

A descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 14,2% dos pacientes recebendo lenvatinibe e em 2,3% dos que estavam recebendo placebo. Interrupção de dose ocorreu com maior frequência nos pacientes que receberam

lenvatinibe (82,4% vs 18,3%), assim como redução da dose planejada (67,8% vs 4,6%). Diarreia (22,6%), hipertensão (19,9%), proteinúria (18,8%) e diminuição do apetite (18,0%) foram os eventos mais comuns que levaram à redução ou interrupção de dose nos pacientes de lenvatinibe.

A análise de **Haddad et al (2017)**³ em relação aos eventos adversos ocorridos nos pacientes do estudo SELECT mostrou que os eventos adversos de qualquer grau ocorreram em todos os pacientes que receberam lenvatinibe, e em 90% dos que receberam placebo. Os EAEs de grau 3 ocorreram em 72% dos pacientes no grupo lenvatinibe e em 22% dos tratados com placebo; EAEs de grau 4 ocorreram em 12% e 4% nos grupos lenvatinibe e placebo, respectivamente.

Além da hipertensão, os EAEs mais comuns nos pacientes que receberam lenvatinibe vs placebo foram diarreia (67% vs 17%), fadigas, astenia ou mal estar (67% vs 35%), proteinúria (32% vs 3%), erupção (23% vs 5%) e síndrome mão pé (33% vs 1%). A incidência de cada um desses eventos na população de lenvatinibe foi:

- **Diarreia** (que inclui diarreia, colite e distúrbios gastrointestinais): diarreia de grau 1 e 2 ou de grau 3 foi relatada em 58% e em 9% dos pacientes, respectivamente. O tempo mediano para a ocorrência de diarreia de qualquer grau foi de 12,1 semanas (intervalo interquartil (IIQ) 4,1 a 23,7 semanas), e tempo mediano até a resolução de 18,1 semanas (IIQ 2,3 a 40,9);
- **Fadiga, astenia ou mal estar**: foram relatadas em 56% (grau 1 e 2) e em 10% (grau 3) dos pacientes; tempo mediano para início foi de 3,0 semanas (IIQ 1,1 a 7,0 semanas), e o tempo mediano até resolução final foi de 16,3 semanas (IIQ 4,6 a 36,6 semanas);
- **Proteinúria**: proteinúria de grau 1 e 2 foi relatada em 22% dos pacientes, e de grau 3 em 10%. O tempo mediano até o início desses eventos foi de 6,1 semanas (IIQ 4,0 a 5,6 semanas) e o tempo mediano para resolução total foi de 8,8 semanas (IIQ 4,0 a 24,6 semanas);

- **Erupção** (inclui mácula, erupções do tipo: cutânea, generalizada, macular, pruriginosa ou maculopapular, eritematosa, papular): relatadas em 22% (grau 1 e 2); de grau 3 foi relatada em 1 paciente (0%). O tempo mediano de início foi de 7,3 semanas (IIQ 2,9 a 16,3 semanas), com tempo mediano de resolução total de 5,9 semanas (IIQ 2,0 a 18,6 semanas);
- **Síndrome mão-pé:** 29% dos pacientes relataram a síndrome mão-pé de grau 1 e 2, e 3% relataram o evento de grau 3. O tempo mediano para início foi de 5,9 semanas (IIQ 3,1 a 12,0 semanas), e o tempo mediano de resolução completa foi de 20,0 (IIQ 8,6 a 32,1 semanas).

Em geral, a frequência desses eventos mais comuns foi maior nos primeiros ciclos e diminuiu ao longo do tratamento, e foram administrados com modificações de dose, cuidados de suporte e medicações concomitantes, quando necessário. Reduções de dose por causa desses eventos ocorreram em 1 a 13% dos pacientes lenvatinibe; interrupção do tratamento em 0 a 18%; e a descontinuação do tratamento em 2,3% (6 pacientes).

Nenhum dos eventos adversos dessa análise foram associados à sobrevida livre de progressão.

Diarreia (HR: 0,55; IC 95% 0,33 a 0,92; $p=0,023$), ECOG OS inicial (0 vs ≥ 1 , HR 0,44; IC 95% 0,27 a 0,73, $p=0,001$) e a histologia do câncer (folicular vs papilífero, HR 0,36; IC 95% 0,19 a 0,68, $p=0,002$) foram fatores preditivos da sobrevida global; no entanto, essas análises são de natureza exploratória, e não há hipóteses biológicas que justifiquem essas associações.

Assim, os autores concluem que a gestão adequada dos eventos adversos mais comuns (com exceção da hipertensão) do tratamento com lenvatinibe, particularmente após o início da terapia, é fundamental para maximizar os benefícios do tratamento para o paciente.

A hipertensão relacionada ao tratamento (TE-HTN) foi avaliada na análise exploratória de **Wirth et al (2018)**²⁰, que observou que a TE-HTN ocorreu com maior

frequência em pacientes que receberam lenvatinibe do que nos que receberam placebo (73% vs 15%). A primeira ocorrência de hipertensão foi relatada no primeiro ciclo de tratamento por 47% dos pacientes de lenvatinibe, e em 6% dos que receberam placebo; a primeira ocorrência de hipertensão de pior grau também foi relatada no primeiro ciclo em 36% dos que receberam lenvatinibe e em 5% dos que receberam placebo.

Não houve diferença na SLP com lenvatinibe entre os pacientes com ou sem hipertensão basal (HR 1,10; IC 95% 0,75 a 1,61; $p=0,629$); entretanto, os pacientes com hipertensão emergente com o tratamento com lenvatinibe mostraram uma vantagem da SLP em comparação com os que não tiveram (HR 0,59; IC 95% 0,39 a 0,88, $p=0,0085$). A mediana de SLP para os pacientes com TE-HTN foi de 18,8 meses, em comparação com 12,9 meses nos pacientes sem o evento.

Os pacientes com hipertensão emergente também demonstraram melhora na sobrevida global em relação aos que não tiveram TE-HTN (HR 0,43, IC 95% 0,27 a 0,69, $p=0,0003$). A taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 78% (IC 95%: 70,4% a 83,7%) para pacientes do grupo lenvatinibe com TE-HTN e de 58% (IC 95%: 43,7% a 69,0%) para os pacientes do grupo lenvatinibe sem TE-HTN.

Dentre os pacientes que receberam lenvatinibe, a taxa de resposta objetiva foi de 69% para os pacientes com TE-HTN e de 56% para os pacientes sem TE-HTN.

Além disso, 1% dos pacientes tratados com lenvatinibe descontinuou o tratamento por causa da TE-HTN, enquanto 13% tiveram uma redução de dose e 13% tiveram interrupção da dose pelo mesmo motivo. Uma potencial associação entre a TE-HTN e o aumento da probabilidade de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi encontrada no estudo: 28% dos pacientes com TE-HTN desenvolveu ICC, em comparação com 14% sem TE-HTN que também desenvolveu a doença. Não houve correlação entre TE-HTN e proteinúria no grupo lenvatinibe ou no grupo placebo.

A análise farmacocinética mostrou que uma maior ocorrência de TE-HTN foi associada ao aumento da exposição; esse efeito de exposição foi 1,58 vezes maior para pacientes japoneses. Apesar disso, pacientes japoneses ou não tiveram

eficácia semelhantes. A hipertensão prévia aumentou a probabilidade de TE-HTN em pacientes japoneses ou não. Por fim, a probabilidade de experimentar uma TE-HTN foi independente dos fatores idade, sexo, peso ou status ECOG.

Em relação à interrupção da dose, **Tahara et al (2019)**¹⁸ observou que o grupo de interrupção por maior tempo ($\geq 10\%$ da duração total do tratamento) apresentou menor incidência de diarreia e diminuição de peso, mas tiveram maior incidência de diminuição de apetite, fadiga, síndrome mão-pé, proteinúria e constipação.

Na análise que incluiu a fase aberta do estudo SELECT, **Gianoukakis et al (2018)**⁴ observaram que a partir do ponto de corte de dados atualizado, eventos adversos de grau ≥ 3 ocorreram em 80,8% dos pacientes de SELECT que receberam Lenvima® e 9,9% dos que receberam placebo, sem registros de novas mortes relacionadas ao tratamento. Portanto, o percentual de pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento com lenvatinibe aumentou em menos de 5% após 3 anos de acompanhamento do estudo SELECT, sugerindo que o tratamento em curso com Lenvima® pode resultar em resultados prolongados, com monitoramento cuidadoso dos eventos adversos.

Em relação à tolerabilidade do tratamento por grupo etário, **Brose et al (2017)**¹⁹ mostraram que a mediana de tratamento foi similar entre os pacientes com idade igual ou menor que 65 anos e nos pacientes com idade maior que 65 anos; entretanto, o tempo até a redução da primeira dose foi menor nos pacientes mais velhos em comparação com os mais jovens, com a mediana da intensidade de dose menor nesse grupo (16,0mg vs 17,5mg por dia, respectivamente; $p=0,007$). A incidência de eventos adversos graves (grau ≥ 3) relacionados ao tratamento foi significativamente maior nos pacientes mais velhos (89% vs 67% nos mais jovens, $p<0,001$). O evento mais frequente foi a hipertensão, presente em 67% a 69% dos

pacientes tratados com lenvatinibe em qualquer grupo etário; hipertensão de grau ≥ 3 ocorreu em 49% dos pacientes mais velhos e em 37% dos pacientes mais jovens. Eventos adversos graves relacionados com o tratamento e eventos adversos emergentes fatais foram similares em ambos os grupos etários tratados com lenvatinibe.

Em relação à classificação da CDT-RIT, **Kyioti et al (2017)** mostrou que os pacientes que receberam lenvatinibe nos três grupos de classificação tiveram números comparáveis de ciclos de tratamento (14 a 16 ciclos), assim como intensidade de dose e duração do tratamento. Em geral, o perfil de segurança entre os três grupos foi similar: quase todos os pacientes ($>96\%$) experienciaram um evento relacionado ao tratamento com lenvatinibe em cada grupo de critérios. A proporção de pacientes que tiveram um evento adverso emergente de grau ≥ 3 variou de 73,6% no grupo I a 76,0% no grupo III. Redução de dose por eventos adversos emergentes foram necessários em 69,0%, 63,9% e 56,0% dos grupos I, II e III, respectivamente. Dos eventos adversos relatados, hipertensão foi o mais comum, ocorrendo em aproximadamente 66% dos pacientes lenvatinibe de cada um dos três grupos.

Tabela 4. Características e resultados dos estudos incluídos que avaliaram lenvatinibe (Lenvima®) vs placebo em pacientes com câncer de tireoide refratário à radioiodoterapia.

Estudo	Delineamento	População	Resultados
Schlumberger et al 2015 Estudo SELECT	ECR, fase III, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico.	<p>392 pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> 261 pacientes randomizados para lenvatinibe; idade média 64 anos; masculino 47,9%. 131 pacientes no grupo placebo; idade média 61 anos; masculino 57,3%. 	Progressão da doença ocorreu em 93 (35,6%) pacientes do grupo lenvatinibe vs 109 (83,2%) pacientes do grupo placebo;
			Morte antes da progressão da doença: 5,4% grupo Lenvima® vs 3,0% no grupo placebo;
			Sobrevida livre de progressão: Lenvima® 18,3 meses vs 3,6 meses placebo;
			Taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses: 77,5% com Lenvima® vs 25,4% com placebo;
			Taxa de resposta (parcial ou completa): tratados com Lenvima® 64,8% vs 1,5% placebo; OR 28,8 (IC 95% 12,5 a 66,9, p<0,001);
			Resposta completa ocorreu em 4 pacientes (1,5%) do grupo Lenvima®, e em nenhum paciente do grupo placebo;
			Resposta parcial ocorreu em 165 (63,2%) pacientes do grupo Lenvima® vs 2 (1,5%) do grupo placebo;
			Sobrevida global: não houve diferenças entre os tratamentos na sobrevida global (HR 0,73; IC 95% 0,50 a 1,07; p=0,10);

			<p>Eventos adversos relacionados ao tratamento foram reportados em 97,3% dos pacientes que receberam lenvatinibe vs 54,5% do grupo placebo;</p> <p>Eventos adversos fatais ocorreram em 7,7% do grupo lenvatinibe (20 pacientes, sendo que 6 foram relacionados ao tratamento); vs 4,6% no grupo placebo (mas nenhum deles foi relacionado ao tratamento);</p>
Gianoukakis et al 2018	Análise exploratória dos dados do estudo SELECT, incluindo os dados atualizados da fase aberta do estudo	Acompanhamento de 3 anos do estudo SELECT	<p>Mediana da duração da resposta geral para os pacientes respondedores ao lenvatinibe: 30 meses (IC 95% 18,4 a 36,7 meses);</p> <p>Apesar de similar entre os grupos, a mediana da duração da resposta geral pareceu ser menor em pacientes com maior carga de doença, pacientes com metástase hepática e em pacientes com metástase cerebral;</p> <p>Na análise atualizada, a SLP foi de 19,4 meses no grupo lenvatinibe vs 3,7 meses no grupo placebo (HR 0,24; IC 95% 0,14 a 0,35; p=0,0001);</p> <p>Mediana de SLP foi de 33,1 meses (IC 95% 27,8 a 44,6 meses) nos pacientes respondedores ao lenvatinibe e de 7,9 meses (IC 95% 5,8 a 10,7 meses) nos pacientes não respondedores;</p> <p>Taxa de resposta objetiva: 60,2% lenvatinibe vs 2,3% placebo;</p> <p>Tempo mediano até a primeira resposta objetiva: 3,5 meses lenvatinibe vs 9,4 meses placebo;</p> <p>Taxa de controle da doença: 90,4% em lenvatinibe vs 61,1% no grupo placebo;</p> <p>A partir do ponto de corte de dados atualizado, eventos adversos de grau ≥ 3 ocorreram em 80,8% dos pacientes que receberam lenvatinibe e em 9,9% dos que receberam placebo, sem</p>

		registros de novas mortes relacionadas ao tratamento; em relação ao corte de dados inicial do estudo SELECT, a incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 aumentou menos de 5% após 3 anos de acompanhamento;
Haddad et al 2017	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando a incidência de eventos adversos	<p>Eventos adversos de qualquer grau ocorreram em todos os pacientes que receberam lenvatinibe, e em 90% dos pacientes que receberam placebo;</p> <p>Eventos adversos emergentes de grau 3 ocorreram em 72% dos pacientes de lenvatinibe vs 22% dos pacientes de placebo; EAEs de grau 4 ocorreram em 12% e 4% nos grupos lenvatinibe e placebo, respectivamente;</p> <p>Além da hipertensão, os EAEs mais comuns de lenvatinibe em comparação com placebo foram diarreia (67% vs 17%), fadigas, astenia ou mal estar (67% vs 35%), proteinúria (32% vs 3%), erupção (23% vs 5%) e síndrome mão pé (33% vs 1%);</p> <p>Em geral, a frequência desses eventos adversos foi maior nos primeiros ciclos e diminuiu ao longo do tratamento;</p> <p>Reduções de dose ocorreram em 1 a 13% dos pacientes do grupo lenvatinibe; interrupções de dose ocorreram em 0 a 18% dos pacientes de lenvatinibe; e descontinuação do tratamento ocorreu em 2,3% dos pacientes desse grupo;</p>
Kiyota et al 2017	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando a eficácia e segurança de lenvatinibe de acordo	A eficácia de lenvatinibe foi mantida independentemente da classificação utilizada para definir o CDT-RIT, com SLP significativamente mais longa nos pacientes que receberam lenvatinibe em comparação com placebo nos três grupos;

	com os critérios de inclusão para o estudo	A taxa de resposta objetiva foi de 71,8%, 60,0% e 56,0% nos pacientes que receberam lenvatinibe nos grupos I, II e III, respectivamente, em comparação com 2,0%, 1,3% e 0,0% nos grupos placebo;
Robinson et al 2016	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando as mudanças tumorais relacionadas ao tratamento com lenvatinibe	<p>Mediana do percentual máximo de mudança no tamanho do tumor foi de -42,9% (variação de -100 a 65,6%) para todos os pacientes que receberam lenvatinibe, com tempo médio até a primeira resposta objetiva de 2,0 meses (IC 95% 1,9 a 3,5 meses);</p> <p>Pacientes respondedores tiveram uma redução mediana de -51,9% (variação de -100 a -30,3%); diminuição da lesão alvo também ocorreu nos pacientes não respondedores, com mediana de -20,3% (variação de -37,4% a -2,9%) nos pacientes com doença estável e de -15,7% (variação de -37,8% a 65,6%) nos pacientes com doença progressiva;</p> <p>Redução tumoral foi significativamente maior nos pacientes que receberam lenvatinibe em comparação com os que receberam placebo em todos os locais específicos de metástase (pulmão, fígado, linfonodos e metástase óssea);</p> <p>A redução tumoral ocorreu em duas fases: um rápido declínio inicial no tamanho médio do tumor, seguido por uma diminuição lenta e contínua a uma taxa de 1,3% ao mês;</p> <p>Aumento da exposição ao lenvatinibe foi correlacionada a uma maior redução do tamanho do tumor nas primeiras 8 semanas do tratamento;</p> <p>Os pacientes com maior redução tumoral nas primeiras 8 semanas tiveram SLP significativamente prolongada em comparação com pacientes em que a redução tumoral para o mesmo período foi menor que a mediana (HR 0,61; IC 95% 0,41 a 0,91; p=0,014), mas não foi significativamente associada à SLP no modelo multivariado;</p>

			Peso corporal basal, status ECOG e tamanho inicial do tumor estiveram significativamente associados à SLP e à redução percentual máxima do tumor no modelo multivariado.
Tahara et al 2017	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando a relação entre biomarcadores como fatores preditivos ou prognósticos do tratamento com lenvatinibe	Amostras iniciais de tumor e sangue foram analisadas em 47% e 99% dos pacientes, respectivamente.	<p>O benefício da sobrevida livre de progressão foi mantido em todas as avaliações;</p> <p>Dos pacientes do grupo lenvatinibe, 21,1% tinham tumores com mutação BRAF e 27,9% tinham mutação RAS; do grupo placebo, 32,2% e 11,7% tinham mutação BRAF e RAS, respectivamente;</p> <p>Baixos níveis basais de Ang2 foram um fator preditivo positivo para a SLP com lenvatinibe ($p=0,018$), mas os níveis basais de Ang2 ou de VEGF não foram preditivos de resposta objetiva para lenvatinibe;</p> <p>O nível basal de VEGF ou Tie2 não demonstrou ser prognóstico ou preditivo de SLP para lenvatinibe;</p> <p>O benefício de lenvatinibe independe dos níveis séricos de biomarcadores ou status mutacional;</p>
Tahara et al 2019	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando o impacto da interrupção de dose nos desfechos de eficácia de lenvatinibe	Todos os 261 pacientes do grupo lenvatinibe tiveram uma interrupção de dose; a análise comparou o tempo de duração da interrupção (<10% do tempo total do tratamento e $\geq 10\%$ do tempo total do tratamento);	<p>Dose mediana de tratamento: grupo com interrupção menor que 10% do tratamento recebeu 20,1mg/dia, vs 14,6mg/dia no grupo com interrupção maior;</p> <p>Características basais que influenciaram na SLP na análise multivariada foram: ECOG PS (0 vs 1: HR 0,55, IC 95% 0,37 a 0,82; $p=0,0034$) e duração da interrupção da dose (<10% vs $\geq 10\%$: HR 0,47, IC 95% 0,31 a 0,71; $p=0,0004$);</p>

			<p>Taxa de resposta objetiva foi maior no grupo de pacientes com tempo de interrupção mais curto (76,1%) em comparação com o grupo de interrupção mais longa (52,8%);</p> <p>O grupo de interrupção por maior tempo apresentou menor incidência de diarreia e diminuição de peso, mas também apresentou maior incidência de diminuição de apetite, fadiga, síndrome mão-pé, proteinúria e constipação;</p>
<p>Brose et al, 2017</p>	<p>Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando a influência da idade na eficácia e tolerabilidade do tratamento com lenvatinibe</p>	<p>Dois grupos etários foram definidos: ≤65 anos e >65 anos.</p>	<p>O benefício da SLP foi mantido em ambos os grupos analisados, com mediana para lenvatinibe e placebo de 20,2 meses vs 3,2 meses, respectivamente, nos pacientes com idade ≤65 anos (HR 0,19; IC 95% 0,13 a 0,27; p<0,001), e de 16,7 vs 3,7, respectivamente, nos pacientes com idade >65 anos (HR 0,27; IC 95% 0,17 a 0,43; p<0,001);</p> <p>SLP não diferiu significativamente entre os grupos etários do braço lenvatinibe ou do braço placebo;</p> <p>Não foram observadas diferenças entre os grupos etários em relação à histologia do tumor, presença de mutações BRAF, terapia anterior com inibidor de VEGFR ou tratamentos antineoplásicos após o período de tratamento do estudo;</p> <p>A taxa de resposta objetiva foi melhor nos pacientes que receberam lenvatinibe independentemente da idade (pacientes ≤65 anos: OR 45,7; IC 95% 14,8 a 141,0; p<0,001; pacientes >65 anos: OR 16,8; IC 95% 4,7 a 60,0; p<0,001);</p> <p>A incidência de eventos adversos de grau ≥3 relacionados ao tratamento foi significativamente maior nos pacientes mais velhos (89% vs 67% nos mais jovens, p<0,001);</p>

No grupo lenvatinibe, eventos adversos graves relacionados com o tratamento e eventos adversos emergentes fatais foram similares em ambos os grupos etários;

Wirth et al 2018	Análise exploratória do estudo SELECT, avaliando a hipertensão emergente relacionada ao tratamento com lenvatinibe	<p>A hipertensão emergente relacionada ao tratamento foi maior em pacientes que receberam lenvatinibe do que nos que receberam placebo (73% vs 15%);</p> <p>A primeira ocorrência de hipertensão foi relatada no primeiro ciclo de tratamento por 47% dos pacientes de lenvatinibe, e em 6% dos que receberam placebo; a primeira ocorrência de hipertensão de pior grau também foi relatada no primeiro ciclo em 36% dos que receberam lenvatinibe e em 5% dos que receberam placebo;</p> <p>Não houve diferença na SLP com lenvatinibe entre os pacientes com ou sem hipertensão basal (HR 1,10; IC 95% 0,75 a 1,61; p=0,629); entretanto, pacientes com hipertensão emergente com o tratamento com lenvatinibe mostraram uma vantagem da SLP em comparação com os que não tiveram (HR 0,59; IC 95% 0,39 a 0,88, p=0,0085);</p> <p>Pacientes que tiveram TE-HTN mostraram melhora na sobrevida global em relação aos que não tiveram (HR 0,43; IC 95% 0,27 a 0,69; p=0,0003);</p> <p>A taxa de sobrevida global em 18 meses foi de 78% (IC 95%: 70,4% a 83,7%) para pacientes do grupo lenvatinibe com TE-HTN e de 58% (IC 95%: 43,7% a 69,0%) para os pacientes do grupo lenvatinibe sem TE-HTN;</p> <p>Uma maior ocorrência de TE-HTN foi associada ao aumento da exposição;</p>
---------------------	---	--

A probabilidade de experimentar uma TE-HTN foi independente de idade, sexo, peso ou status ECOG;

2.7. Qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada para cada um dos desfechos analisados no estudo SELECT, utilizando a ferramenta GRADE. É importante ressaltar que um dos fatores relacionados à qualidade da evidência é a quantidade de pessoas/eventos em que a intervenção está sendo estudada. Por se tratar de uma doença rara, a quantidade de pacientes incluídos no estudo é limitada. Além disso, considerando as limitações econômicas e burocráticas existentes para conduzir estudos clínicos em doenças raras, os estudos são em geral desenvolvidos pelos próprios fabricantes, o que também contribui para diminuir a qualidade da evidência. Os resultados estão disponíveis na tabela 5.

Tabela 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)

Avaliação da certeza								Certeza
Desfechos	Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Sobrevida global	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito	⊕⊕○○ BAIXA
Sobrevida livre de progressão	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito	⊕⊕○○ BAIXA
Taxa de resposta objetiva	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA

Avaliação da certeza								Certeza
Desfechos	Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Eventos adversos	1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito	⊕⊕○○ BAIXA

Explicação

- a. Menos de 300 eventos
- b. Intervalo de confiança amplo

2.8. Avaliação das agências internacionais de HTA

Em uma busca nas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais – NICE, CADTH, HAS, SMC e PBS – foram localizadas quatro avaliações do lenvatinibe (Lenvima®), cujos resultados são descritos a seguir.

2.8.1. Reino Unido (NICE)

O “*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*”²¹ publicou em agosto de 2018 as recomendações para o uso de lenvatinibe no tratamento do câncer diferenciado da tireoide (papilar, folicular ou célula de Hurthle) progressivo, localmente avançado ou metastático em adultos não responsivos à radioiodoterapia, desde que:

- Não tenham realizado tratamento com inibidores de tirosina quinase anteriormente; ou
- Interrupção do tratamento com inibidor de tirosina quinase dentro de 3 meses do início do tratamento devido à toxicidade que não pode ser gerenciada com modificação da dose ou atraso do tratamento;
- Recomendação do medicamento apenas mediante acordos de comercialização.

De acordo com a avaliação da agência, o lenvatinibe e o sorafenibe são as únicas opções de tratamento para a doença, e ambos são eficazes em retardar a progressão da doença; entretanto, **as evidências clínicas localizadas mostraram que o tratamento com lenvatinibe demonstrou uma melhor taxa de resposta e capacidade de prolongar a progressão da doença por maior tempo. Do ponto de vista clínico, essa resposta está associada a uma melhora nos sintomas, com maior benefício para os pacientes.** Com base na avaliação do NICE, novos estudos devem ser conduzidos para estabelecer a magnitude do aumento da sobrevida global para os dois medicamentos.

Do ponto de vista econômico, apesar dos limiares de custo-efetividade do lenvatinibe e do sorafenibe estarem acima do que é geralmente aceito pelo NICE, **a agência recomendou os medicamentos pois são as únicas opções disponíveis para o tratamento, aumentam o tempo de vida dos pacientes e proporcionam benefícios clínicos que não podem ser mensurados na estimativa de custo-efetividade.**

A comparação indireta entre as duas tecnologias não é apropriada pois o risco de progressão da doença foi inconsistente nos estudos pivotais dos medicamentos, sugerindo diferenças entre os pacientes dos grupos de cada estudo. Além disso, o tratamento antineoplásico após a progressão da doença diferiu entre os estudos, assim como outros aspectos importantes do desenho do estudo.

2.8.2. Canadá (CADTH)

O “*Canadian agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*”²² recomendou o tratamento com lenvatinibe para pacientes com câncer diferenciado da tireoide progressivo, localmente avançado ou metastático, que possuam um bom desempenho ECOG (pontuação entre 0 e 1) ou que atendam aos critérios de elegibilidade do estudo SELECT. O tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou até ocorrência de toxicidade não aceitável. A recomendação foi condicionada a negociação de preço.

2.8.3. França (HAS)

O “Haute Autorité de Santé (HAS)”²³ recomendou o tratamento com lenvatinibe para pacientes com câncer diferenciado de tireoide refratários à radioiodoterapia e não responsivos ao sorafenibe. O tratamento deve atender a vários critérios, como o tamanho máximo das metástases (1 a 2cm), sintomas associados à doença e sua taxa de progressão.

A prescrição deve ser validada por um centro de referência ou em uma reunião de consulta multidisciplinar que inclua um oncologista ou um médico endocrinologista experiente nos cuidados do câncer diferenciado da tireoide.

2.8.4. Austrália (PBS)

O “Pharmaceutical Benefit Schemes (PBS)²⁴” recomendou em 2016 a listagem do lenvatinibe para o tratamento do câncer diferencia da tireoide localmente avançado ou metastático, com base na relação custo-efetividade aceitável em comparação com os melhores cuidados de suporte.

2.9. Comparação indireta: lenvatinibe versus sorafenibe

O sorafenibe (Nexavar®) é um inibidor de múltiplas quinases, e tem como uma das indicações aprovadas pela ANVISA o tratamento do CDT-RIT²⁵. Assim como o lenvatinibe (Lenvima®), sua aprovação pelos órgãos de regulamentação de medicamentos foi baseada nas evidências clínicas de sobrevida livre de progressão da doença, já que os dados para sobrevida global ainda são escassos.

No entanto, estudos clínicos randomizados comparando as duas tecnologias ainda não estão disponíveis. Em termos de qualidade da evidência, a robustez da comparação indireta pode ser limitada por diferenças entre o desenho dos estudos e pelos grupos de comparação, e portanto, os resultados desse tipo de comparação devem ser interpretados com cautela. Isto posto, dois estudos avaliaram Lenvima® e Nexavar® em comparações indiretas, que são detalhadas a seguir.

2.9.1. Kawalec et al, 2016

Kawalec et al (2016)²⁶ conduziram uma revisão sistemática da literatura para avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de quinase no tratamento do câncer de tireoide. Com a ausência de evidências de comparação direta entre os medicamentos, uma comparação indireta ajustada foi elaborada utilizando o método de Bucher.

Algumas diferenças importantes entre o estudo que avaliou lenvatinibe (SELECT¹) e o estudo que avaliou sorafenibe (DECISION¹⁰) foram:

- Uma terapia prévia com inibidor do VGFR foi permitida no estudo SELECT, ao passo que nenhuma foi permitida no DECISION;
- No estudo SELECT, 25,3% e 20,6% dos pacientes do grupo lenvatinibe e placebo, respectivamente, receberam tratamento prévio com inibidor do VEGFR, implicando uma maior gravidade do CDT-RIT dos pacientes incluídos nesse estudo;

- Confirmação da doença progressiva foi feita antes da randomização no SELECT, mas tal exigência não foi feita no DECISION;
- Evidência de progressão da doença foi pelo RECIST 1.1 em até 12 meses no SELECT, e pelo RECIST 1.0 em até 14 meses no DECISION;
- **Metástase óssea associada a um pior prognóstico esteve presente em mais pacientes do SELECT do que do DECISION (36,6% vs 26,7%)**

Os dois estudos foram randomizados, duplo-cego. O estudo SELECT teve duração de 36 meses e foi randomizado 2:1 para lenvatinibe 24mg ao dia ou placebo; o estudo DECISION teve duração de 21 semanas e foi randomizado 1:1 para sorafenibe 400mg ou placebo, administrados 2x ao dia.

Características basais dos pacientes foram semelhantes em ambos os estudos: idade mediana, sexo, raça, status de desempenho do ECOG (principalmente 0 ou 1), doença metastática e subtipos histológicos do CDT, com CDT papilar predominante (51,9% vs 56,7% dos pacientes nos grupos controle no estudo SELECT e DECISION, respectivamente).

O desfecho primário foi igual para ambos os estudos: sobrevida livre de progressão. Desfechos secundários em comum foram: taxa de resposta objetiva (parcial ou completa), sobrevida global e taxa de controle da doença.

Em relação ao desfecho primário, lenvatinibe foi superior ao sorafenibe na SLP (HR 0,36; IC 95%: 0,22 a 0,57; $p < 0,05$). A comparação indireta não indicou diferenças estatisticamente significativas entre o lenvatinibe e o sorafenibe na sobrevida global, considerando dados de análises intermediárias em ambos os ensaios (HR 0,78; IC95% 0,42 a 1,42), ou considerando dados de análises atualizadas em cortes posteriores (HR 0,77; IC 95%: 0,44 a 1,35). A comparação também mostrou que lenvatinibe foi tão eficaz quanto o sorafenibe na resposta objetiva ao tratamento (*relative benefit (RB)* 1,72; IC 95% 0,15 a 19,40) e no controle da doença (RB 0,98; IC 95% 0,74 a 1,31).

Em relação à segurança, o perfil de segurança dos dois medicamentos foi similar, sem diferenças significativas na ocorrência de eventos adversos globais (OR 2,55; IC 95% 0,59 a 11,57) ou eventos adversos graves (RR 1,54; IC 95% 0,99 a 2,40). O risco de interrupção do tratamento devido a qualquer evento adverso não diferiu significativamente entre os medicamentos (RR 1,26; IC95% 0,32 a 4,96). Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram significativamente com mais frequência no grupo lenvatinibe em comparação com o sorafenibe (RR 4,02; IC 95% 1,69 a 9,6).

Em comparação com o sorafenibe, o lenvatinibe aumentou significativamente o risco de ocorrência de hipertensão de qualquer grau. Por outro lado, o tratamento com lenvatinibe foi associado a uma redução significativa no risco de alopecia em comparação com o sorafenibe. Considerando outros eventos adversos emergentes do tratamento de qualquer grau relatados em $\geq 10\%$ dos pacientes, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois medicamentos na incidência de: diarreia, náusea, fadiga ou astenia, diminuição do apetite, diminuição do peso, estomatite, vômitos, dor de cabeça, síndrome mão-pé, erupção cutânea, disfonia (alterações vocais), constipação, dor abdominal, dor orofaríngea e hipocalcemia.

2.9.2. Yu et al, 2019

Uma revisão sistemática da literatura com metanálise foi conduzida por Yu et al (2019)²⁷ para avaliar a toxicidade dos tratamentos com lenvatinibe 24mg uma vez ao dia e sorafenibe 200mg duas vezes ao dia no câncer avançado de tireoide.

De acordo com os critérios estabelecidos, sete estudos foram incluídos na análise, sendo que 2 avaliaram sorafenibe (n=238) e 4 avaliaram lenvatinibe (n=419).

A incidência da síndrome mão-pé foi maior nos pacientes que receberam sorafenibe (75,6%) do que nos que receberam lenvatinibe (32,1%), (sorafenibe vs lenvatinibe: OR 6,56; IC 95% 4,53 a 9,48; $p < 0,0001$).

Hipocalcemia de qualquer grau ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com sorafenibe do que com lenvatinibe (22,7% vs 6,9%, respectivamente; OR 3,96; IC 95% 2,25 a 6,98; $p < 0,0001$). Em comparação com lenvatinibe, os pacientes tratados com sorafenibe também apresentaram maior incidência de erupções cutâneas (50% vs 11,6%; OR 5,39; IC 95% 3,56 a 8,18; $p < 0,0001$).

Pacientes tratados com lenvatinibe apresentaram maior frequência de disfonia (46,1% vs 12,1%; sorafenibe vs lenvatinibe: OR 0,49; IC 95% 0,30 a 0,79; $p = 0,003$), maior frequência de hipertensão de qualquer grau (65,2% vs 41,6%; sorafenibe vs lenvatinibe: OR 0,31; IC 95% 0,23 a 0,42; $p < 0,0001$), maior frequência de náuseas de qualquer grau (34,5% vs 17,2%; sorafenibe vs lenvatinibe: OR 0,40; IC 95% 0,27 a 0,57; $p < 0,0001$) e menor frequência de vômitos de qualquer grau (sorafenibe vs lenvatinibe: 11,1% vs 25,8%; OR 0,36; IC 95% 0,22 a 0,58; $p < 0,0001$) do que os pacientes que receberam sorafenibe.

Com sorafenibe, observou-se que a frequência de níveis elevados de ALT e AST foram mais frequentes do que com lenvatinibe (ALT: OR 37,4; IC 95% 5,0 a 277,8; $p < 0,0001$; AST: OR 32,5; IC 95% 4,34 a 242,9; $p < 0,0001$).

Outros eventos adversos emergentes não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos.

Descontinuação do tratamento por eventos adversos ocorreu em 18,1% (43/238) dos pacientes de sorafenibe e em 12,8% (53/419) dos pacientes de lenvatinibe, sem diferenças estatisticamente significativas entre elas (OR 1,52; IC 95% 0,98 a 2,36; $p = 0,06$). Também não foram observadas diferenças significativas nos eventos adversos fatais relacionados ao tratamento entre sorafenibe e lenvatinibe (0,8% vs 1,9%; OR 0,43; IC 95% 0,09 a 2,08; $p = 0,32$).

2.10. Recomendação/pedido

De acordo com as orientações da diretriz metodológica para “Elaboração de Pareceres Técnico Científicos”, considerando a existência de dados que comprovam a eficácia de lenvatinibe no aumento da sobrevida livre de progressão e na redução tumoral, com perfil de segurança aceitável, e considerando a demanda social pelo tratamento e a inexistência de terapias efetivas para a doença no âmbito da saúde suplementar, solicita-se a recomendação favorável à incorporação do lenvatinibe (Lenvima®) no tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia no Rol de tratamentos previstos pela Agência Nacional de Saúde.

2.11. Considerações finais

Cerca de 5%, dos pacientes com câncer diferenciado da tireoide não responde ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa, limitando as opções terapêuticas desses pacientes. O tratamento quimioterápico para esses pacientes tem se mostrado ineficaz, sendo recomendado como último recurso ou como uma terapia paliativa. A literatura mostrou que um potencial benefício pode ser obtido com a terapia sistêmica com medicamentos da classe dos inibidores de quinase no tratamento do CDT metastático, sobretudo na sobrevida livre de progressão e na regressão tumoral⁷.

O estudo clínico SELECT demonstrou uma melhora na sobrevida livre de progressão de 18,3 meses com lenvatinibe comparado a 3,6 meses com placebo¹. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tratamento com lenvatinibe ou com placebo na sobrevida global¹. A taxa de resposta tumoral objetiva foi significativamente superior para os pacientes que receberam Lenvima®. Em relação aos eventos adversos relacionados ao tratamento, foram reportados em 254 pacientes que receberam lenvatinibe (97,3%) e em 78 pacientes que receberam placebo (59,5%)¹, e a análise de longo prazo demonstrou que o percentual de pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 relacionados ao tratamento com

lenvatinibe aumentou em menos de 5% após 3 anos de acompanhamento do estudo SELECT, sugerindo que o tratamento em curso com Lenvima® pode resultar em resultados prolongados, com monitoramento dos eventos adversos⁴.

3. Referências

1. Schlumberger, M. *et al.* Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 621–630 (2015).
2. Robinson, B. *et al.* Characterization of tumor size changes over time from the phase 3 study of lenvatinib in thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 4103–4109 (2016).
3. Haddad, R. I. *et al.* Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* **56**, 121–128 (2017).
4. Gianoukakis, A. G., Dutcus, C. E., Batty, N., Guo, M. & Baig, M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer (Russian translation). *Head neck tumors* **8**, 53–60 (2018).
5. INCA. *Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. Inca* **1**, (2018).
6. Golbert, L., Wajner, S. M., Rocha, A. P. da, Maia, A. L. & Gross, J. L. Carcinoma diferenciado de tireóide: avaliação inicial e acompanhamento. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **49**, 701–710 (2005).
7. Haugen, B. R. *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **26**, 1–133 (2016).
8. Xing, M., Haugen, B. R. & Schlumberger, M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* **381**, 1058–1069 (2013).
9. Kiyota, N. *et al.* Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. *Thyroid* **27**, 1135–1141 (2017).

10. Brose, M. S. *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* **384**, 319–328 (2014).
11. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Estatísticas Vitais: Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM).
12. Tuttle, R. M. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. *UpToDate* 1–17 (2016).
13. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. (2014).
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid Carcinoma - Guidelines. (2019).
15. Food and Drug Administration. LENVIMA (lenvatinib) approval. *FDA* **44**, (2015).
16. EMA - European Medicines Agency. Lenvima (lenvatinib): an overview of Lenvima and why it is authorised in the EU. *EMA* **44**, 14–16 (2018).
17. United Medical Ltda. Bula Profissional: Lenvima®. (2019).
18. Tahara, M. *et al.* Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur. J. Cancer* **106**, 61–68 (2019).
19. Brose, M. S., Worden, F. P., Newbold, K. L., Guo, M. & Hurria, A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III select trial. *J. Clin. Oncol.* **35**, 2692–2699 (2017).
20. Wirth, L. J. *et al.* Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase

3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer* **124**, 2365–2372 (2018).

21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactiveiodine. (2018).
22. Canadian agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) - Final Recommendation: Lenvatinibe (Lenvima) for differentiated thyroid cancer. (2016).
23. Haute Autorité Santé (HAS). Brief Summary of the transparency committee opinion: LENVIMA (lenvatinib), protein kinase inhibitor. (2016).
24. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Lenvatinibe. 2–7 (2016).
25. Bayer SA. Bula professional: Nexavar®. 1–34
26. Kawalec, P., Malinowska-Lipień, I., Brzostek, T. & Kózka, M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **16**, 1303–1309 (2016).
27. Yu, S. T. *et al.* Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag. Res.* **11**, 1525–1532 (2019).