

**Dossiê ANS – Lenvima® (lenvatinibe) para o
tratamento de pacientes com carcinoma
hepatocelular avançado ou não ressecável em
primeira linha**

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

Revisão Sistemática – Lenvima® (lenvatinibe) para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável em primeira linha

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do lenvatinibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável em primeira linha. [Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.](#)

São Paulo

2019

Formatado: Fonte: Arial

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	76
LISTA DE FIGURAS.....	87
LISTA DE QUADROS.....	98
1. CONTEXTO.....	109
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	
1140	
2.1 Visão geral da doença.....	1140
2.2 Epidemiologia.....	1140
2.3 Apresentação clínica.....	1244
2.4 Classificação e estadiamento.....	1244
2.5 Diagnóstico e prognóstico.....	1443
2.6 Impacto da doença.....	1443
2.7 Abordagem terapêutica.....	1544
2.7.1 Limitações com o tratamento atual.....	1847
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	1948
3.1 Posologia e modo de administração.....	1948
3.2 Mecanismo de ação.....	1948
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	2049
4.1 Questão do estudo.....	2049
4.1.1 Intervenção.....	2049
4.1.2 População.....	2049
4.1.3 Comparação.....	2120
4.2 Estratégia de busca.....	2120
4.2.1 Fontes de dados.....	2120
4.2.2 Vocabulário controlado.....	2124
4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	2726
4.4 Critérios de qualidade.....	2827
4.4.1 Avaliação crítica.....	2827
4.4.2 Qualidade da evidência.....	2827
4.5 Resultados da busca realizada.....	2928
4.5.1 Seleção dos artigos.....	2928
4.5.2 Descrição dos estudos selecionados.....	3029
4.5.3 Análise da qualidade da evidência.....	4039

Formatado: Fonte: Arial

4.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.	4140
4.6	Outras evidências científicas	4342
5.	AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	4544
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	4645
7.	REFERÊNCIAS	4746
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	5149
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE	5250
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	5351
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS	5553

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AFP	Alfa-fetoproteína	
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
CHC	Carcinoma hepatocelular	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
DP	Desvio padrão	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
EA	Evento adverso	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
ECR	Ensaio clínico randomizado	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
EMA	European Medicines Agency	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
QLQ-C30	<i>Life Questionnaire C30</i>	
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - questionário específico para CHC</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
QLQ-HCC18		
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
HR	<i>Hazard ratio</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
IC	Intervalo de confiança	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
IQR	Amplitude interquartil	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
mRECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i> modificado	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
OMS	Organização Mundial da Saúde	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
OR	<i>Odds ratio</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
PCDTO	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
PS	<i>Performance status</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
RTK	Receptores de tirosina quinase	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
SG	Sobrevida global	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
SLP	Sobrevida livre de progressão	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt
SUS	Sistema Único de Saúde	Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt

VEGF Fator de crescimento endotelial vascular

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 11 pt

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore Child-Pugh. NCCN, 2018. (8).....	13 12
Tabela 2. Tratamentos por estágio recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014. (1).....	15 44
Tabela 3. Tratamentos sistêmicos para câncer hepatocelular. NCCN, 2018. (8)	17 46
Tabela 4. Questão estruturada no formato PICO.....	20 49
Tabela 5. Termos utilizados nas estratégias de busca.....	23 22
Tabela 6. Estratégias de busca.....	26 25
Tabela 7. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	30 29
Tabela 8. Desfechos de eficácia ¹ . Kudo, 2018. (22).....	34 33
Tabela 9. Eventos adversos. Kudo, 2018. (22)	37 36
Tabela 10. Classificação da qualidade da evidência.....	40 39
Tabela 11. Estudo incluído para análise.	41 40
Tabela 12. Avaliações por agências de avaliação de tecnologia em saúde. (25–27)	45 44

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Recomendação de tratamento do CHC segundo NCCN. NCCN, 2018. (8)	17 45
.....	18 17
Figura 2. Recomendação de tratamento do CHC segundo ESMO. Vogel, 2018. (9)	29 28
.....	30 29
Figura 3. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (21)	32 34
.....	
Figura 4. Fluxograma de seleção de estudos.	
Figura 5. Desfecho sobrevida global. Kudo, 2018. (22).....	

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de BCLC. Ministério da Saúde, 2014. (1)	12 14
---	------------------

1. CONTEXTO

Lenvima® (lenvatinibe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Carcinoma hepatocelular:

Tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da doença

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia epitelial maligna, primária do fígado, e letal. No cenário brasileiro, tem forte relação com cirrose hepática, que está presente em 98% dos casos com esta neoplasia. Também pode estar associado à hepatite crônica secundária causada pela infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B (16%) e pelo consumo de álcool (14%). Estes são os fatores de risco regionais de maior prevalência. (1,2)

Dentre as neoplasias primárias do fígado, o CHC é o mais frequente e está presente em 70-80% dos casos. (3) Sua prevalência mundial em cinco anos é estimada em aproximadamente 675 mil casos, sendo a Ásia a região com maior número de doentes. (4)

Uma característica do CHC é sua importante mortalidade, principalmente após começo dos sintomas (ascite e/ou icterícia). **Pacientes diagnosticados na fase sintomática e não tratados apresentam expectativa de vida menor que um mês.** (3) Destaca-se que os sintomas do CHC geralmente são não-específicos e, na maioria das vezes, têm relação com o comprometimento da função hepática e indicam a doença avançada. (3,5)

2.2 Epidemiologia

O CHC é o câncer de localização primária no fígado mais frequente, sendo responsável por 70%-85% das neoplasias hepáticas. (3) Dados do GLOBOCAN indicam que, em 2018, surgiram 841.080 novos casos de câncer hepático, com 781.631 mortes por esta doença no mesmo ano. Ainda, o GLOBOCAN estimou a prevalência em cinco anos mundial de câncer hepático em 675.210 casos, com maior volume de casos oriundos da Ásia (73,3%). (4)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima para o Brasil uma incidência de câncer hepático ajustada por idade de 4,7 casos por 100.000 habitantes, e uma prevalência em cinco anos de 8.879 casos em 2018. (6) Segundo dados do Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (INCA), **no ano de 2016, o número de mortes por câncer hepático foi de 9.786 (homens: 5681; mulheres: 4105).** (7)

A idade média dos pacientes diagnosticados com CHC é de 54,7 anos, sendo uma doença mais frequente em homens que em mulheres, com uma razão masculino/feminino de 3,4:1. (3)

2.3 Apresentação clínica

O CHC apresenta sintomas inespecíficos que, na maioria das vezes, relacionam-se com o comprometimento da função hepática e indicam a doença avançada. Os sintomas iniciais geralmente são febre e diarreia. Outros sintomas que podem ocorrer são: mal-estar geral, dor abdominal, distensão abdominal, falta de apetite, emagrecimento, tumor palpável no abdome à direita, sinais de encefalopatia hepática (variando de sonolência ao coma), hemorragia digestiva, ascite e icterícia. Estes dois últimos sintomas são mais frequentes na doença avançada. (3,5)

2.4 Classificação e estadiamento

O sistema **TNM** é o sistema de estadiamento recomendado para estimar prognóstico de pacientes após a ressecção cirúrgica ou transplante hepático, uma vez que se baseia na análise anatomopatológica. (1,8,9) Pacientes não-cirúrgicos podem ser avaliados por classificações que englobam critérios clínicos e radiológicos, como Okuda, *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* (BCLC) e *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP). (1)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTO) do Ministério da Saúde brasileiro e os consensos mais recentes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), da *American Association for the Study of Liver Disease* e da *European Association for the Study of the Liver* recomendam o uso da classificação de Barcelona. (1,9–11) Este instrumento é amplamente difundido na clínica além de ser adequado para definição e tratamento de pacientes com hepatocarcinoma e cirrose, dividindo o paciente em estágios, conforme apresentado no Quadro 1. (1)

Quadro 14. Classificação de BCLC. Ministério da Saúde, 2014. (1)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Estágios	Características
Estágio 0 (muito precoce)	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em paciente assintomático (PS 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total < 3 mg/dL e albumina > 3 g/dL.
Estágio A (precoce)	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em paciente assintomático (PS 0), Child-Pugh A ou B.
Estágio B (intermediário)	Tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em paciente assintomático (PS 0), Child-Pugh A ou B.
Estágio C (avançado)	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extra-hepática, em paciente sintomático (PS 1 ou 2), Child-Pugh A ou B.
Estágio D (terminal)	Paciente incapacitado (PS 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou função hepática (Child-Pugh A, B ou C).

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; PS: performance status.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) também faz uso do sistema Child-Pugh que está contido no BCLC para determinar o tratamento sistêmico dos pacientes com CHC. Este escore divide os pacientes cirróticos em três grupos de acordo com o risco para ressecção. Pacientes A apresentam baixo risco (5 a 6 pontos), enquanto os pacientes B e C apresentam riscos intermediário (7-9 pontos) e alto (10-15 pontos), respectivamente. A [Tabela 1Tabela 4](#) resume os critérios que devem ser pontuados para o cálculo deste escore. [\(8\)](#)

Tabela 14. Escore Child-Pugh. NCCN, 2018. [\(8\)](#)

Parâmetros químicos e bioquímicos	Escore para aumento da anormalidade		
	1	2	3
Encefalopatia (grau)	Nenhuma	1-2	3-4
Ascite	Nenhuma	Leve	Moderada
Albumina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) INR	<4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3>10
Para cirrose biliar primária	<4	4-10	

INR: razão normalizada internacional

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

2.5 Diagnóstico e prognóstico

O diagnóstico de CHC deve ser feito por métodos radiológicos dinâmicos e não invasivos. Os métodos recomendados são: tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia com contraste. **Apenas pacientes não-cirróticos e aqueles que apresentam resultados inconclusivos de exames radiológicos devem passar pelo diagnóstico citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto. (8,9,12)**

A biópsia também é recomendada nos casos de lesão sem aspecto típico de vascularização ao exame radiológico. A avaliação da extensão da doença deve ser feita por tomografia computadorizada do tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome e pelve. **Adicionalmente, é necessário realizar a angiografia hepática para definir se a lesão pode ser ressecável.** Este procedimento pode ser feito por via convencional ou por meio de tomografia computadorizada helicoidal ou ressonância magnética. (8,9,12)

Exames laboratoriais recomendados são: antígeno de superfície da hepatite B, anti-HBc, anti-HCV, *status* de ferro, protrombina, albumina, bilirrubina, contagem completa de células sanguíneas, inclusive plaquetas e alfa-fetoproteína sérica. (9)

Em relação ao prognóstico do CHC, sabe-se que **pacientes não tratados apresentam sobrevida em 1, 2 e 3 anos de 54%, 40%, e 28%**, respectivamente. **Já pacientes classificados em estágios intermediários apresentam proporção de sobrevida de 50% no ano 1, 65% no ano 2 e 50% no ano 3. Comparativamente, pacientes avançados apresentam menores frequências de sobrevida nos mesmos anos (em um ano: 29%; em 2 anos: 16%; em 3 anos: 8%). (13)**

2.6 Impacto da doença

O CHC impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, afetando principalmente aspectos emocionais, funcionais e relacionados

ao bem-estar. São determinantes da QVRS nestes pacientes o estágio da doença, a função hepática, os sintomas e o tratamento. (14)

Além de impactar na QVRS, o CHC afeta economicamente pacientes, familiares e sociedade. (15) O custo total do CHC nos Estados Unidos em 2006 foi de USD 454,9 milhões (custo por paciente USD 32.907), sendo seus principais componentes os custos em saúde (responsável por 89,2%) e a perda de produtividade (responsável por 10,8%). Os custos associados ao CHC localizado, regional, metastático e sem estadiamento foram responsáveis por 44,5%, 31,0%, 13,9% e 10,6% do custo total da doença, respectivamente. (16)

2.7 Abordagem terapêutica

Diretrizes nacionais:

No Brasil, o PCDTO divide as opções de tratamento para o CHC no Sistema Único de Saúde (SUS) de acordo com o estadiamento BCLC, variando de tratamento cirúrgico a quimioterapia paliativa e suporte paliativo, conforme mostrado na Tabela 2 (1)

Tabela 22. Tratamentos por estágio recomendados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Ministério da Saúde, 2014. (1)

Estágio	Tratamento
Estágio 0	<ul style="list-style-type: none">▪ Ressecção cirúrgica;▪ Injeção percutânea de etanol;▪ Ablação por radiofrequência.
Estágio A	<ul style="list-style-type: none">▪ Ressecção cirúrgica;▪ Transplante hepático;▪ Injeção percutânea de etanol;▪ Ablação por radiofrequência.
Estágio B	<ul style="list-style-type: none">▪ Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.
Estágio C	<ul style="list-style-type: none">▪ Quimioterapia paliativa.
Estágio D	<ul style="list-style-type: none">▪ Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

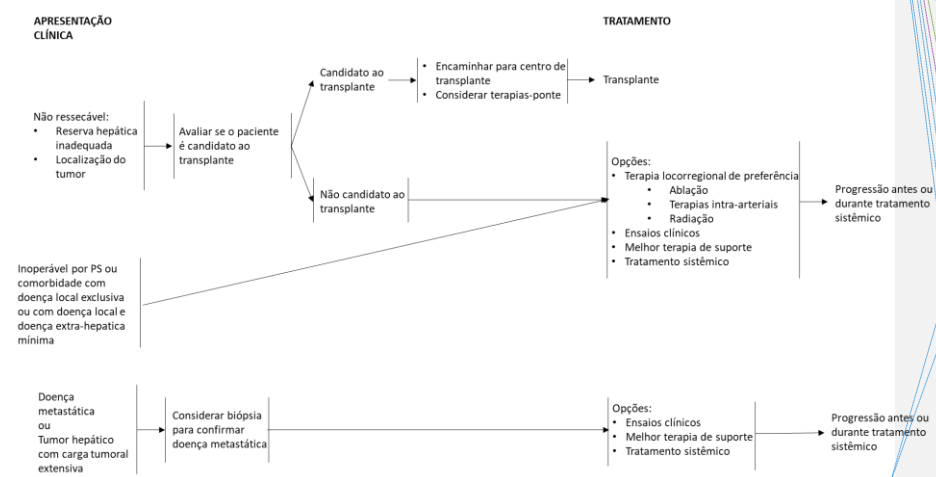
Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla o sorafenibe em seu rol de procedimentos para o tratamento de pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A (com função hepática preservada). (17).

Diretrizes internacionais:

O NCCN divide o tratamento do CHC de acordo com a apresentação clínica. Pacientes com doença não-resssecável são avaliados em relação à elegibilidade ao transplante e, caso não sejam elegíveis, são direcionados a outras opções terapêuticas. Pacientes com doença inoperável ou doença local, assim como aqueles com doença metastática são direcionados para opções terapêuticas conforme mostrado na Figura 1. Entre estas opções terapêuticas estão o tratamento com terapia sistêmica que é segmentado por linha de tratamento, e de acordo com o escore Child-Pugh dos pacientes (Tabela 3). Na primeira linha de tratamento estão listados como terapias de preferência os fármacos sorafenibe (para pacientes com Child-Pugh A ou B7) e o lenvatinibe (para pacientes com Child-Pugh A). (8)



PS: performance status.

Comentado [DRF1]: Acredito que “baixo risco para ressecção” não se aplicaria aqui, já que o sorafenibe é indicado para pacientes com BCLC C, para os quais ressecção não é indicada. Substituiria por “com função hepática preservada”

Comentado [LD2R1]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF3]: Sugeriria remover “ou doença local”, porque a figura 1 se refere apenas aos tumores inoperáveis. Ficaria mais clara assim:

Pacientes com doença inoperável ou metastática são direcionados para opções terapêuticas conforme mostrado na Figura 1

Comentado [LD4R3]: Alterado conforme solicitação.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF5]: Child-Pugh

Comentado [LD6R5]: Corrigido.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

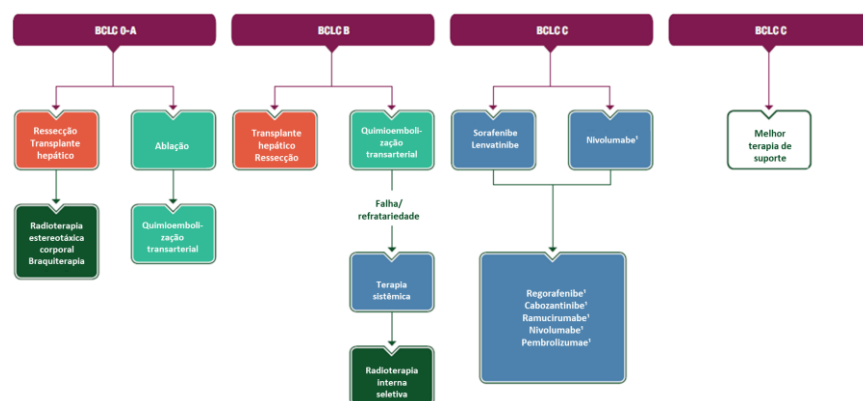
Figura 14. Recomendação de tratamento do CHC segundo NCCN. NCCN, 2018. (8)

Tabela 33. Tratamentos sistêmicos para câncer hepatocelular. NCCN, 2018. (8)

<p>Primeira linha de tratamento</p> <p>Preferível:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sorafenibe (Child-Pugh A ou B7) Lenvatinibe (Child-Pugh A) <p>Outros tratamentos recomendados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia sistêmica
<p>Segunda linha de tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Regorafenibe (Child-Pugh A) Cabozantinibe (Child-Pugh A) Ramucirumabe (AFP \geq 400 ng/mL) Nivolumabe (Child-Pugh A ou B7) Pembrolizumabe (Child-Pugh A) Sorafenibe (Child-Pugh A ou B7 – após uso de lenvatinibe em primeira linha)

AFP: alfa-fetoproteína.

Similar ao PCDTO, mas mais atualizado que a recomendação brasileira, o consenso da ESMO divide o tratamento do CHC de acordo com o estágio BCLC (Figura 2). Esta recomendação ainda cita medicamentos não aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) no momento de sua publicação, mas que têm potencial de aprovação por terem apresentado resultados positivos em ensaios clínicos. (9)



Comentado [DRF7]: Inoperável por PS ou comorbidade COM doença local exclusiva ou com doença local e doença extra-hepática mínima (a vírgula após “comorbidade” faz parecer que qualquer paciente com doença local se encaixaria nesta caixa)

Em vez de “terapia direcionadas para as artérias”; sugeriria “terapias intra-arteriais”

Comentado [LD8R7]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF9]: Sugeriria inserir espaçamento entre os numerais e as unidades (p. ex: 400 ng/mL, 8 mg, 60 kg). É algo que se repete algumas vezes no texto.

Comentado [LD10R9]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF11]: Espaço após “AFP:”

Comentado [LD12R11]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

¹ Medicamentos ainda não aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA), mas que demonstraram resultados positivos em ensaios clínicos.

Figura 22. Recomendação de tratamento do CHC segundo ESMO. Vogel, 2018. (9)

2.7.1 Limitações com o tratamento atual

No Brasil, o PCDTO encontra-se desatualizado em relação às opções terapêuticas disponíveis no mercado. Esta recomendação apresenta apenas opções cirúrgicas ou relacionadas à quimioterapia e radioterapia, além de suporte paliativo e não destaca a importância dos agentes-alvo, que são considerados a primeira opção de tratamento tanto por diretrizes americanas e europeias quanto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. (8,9). Adicionalmente, o rol de procedimento da ANS para pacientes com hepatocarcinoma avançado e função hepática preservada contempla apenas o sorafenibe e contempla apenas o sorafenibe para um grupo reduzido de pacientes (pacientes com hepatocarcinoma avançado, mas com baixo risco para ressecção). Estas alternativas limitam o tratamento de pacientes com doença não ressecável ou avançada. (1,17)

Por outro lado, os consensos internacionais recomendam que pacientes com doença avançada ou não ressecável façam uso de terapias medicamentosas, como sorafenibe e lenvatinibe, que são indicados em primeira linha. (8,9) De fato, a recomendação da ESMO já prevê a inclusão de fármacos que podem ser aprovados para CHC após a publicação de seu documento. (9)

No Brasil, tanto o sorafenibe quanto o lenvatinibe possuem registro para o tratamento de CHC não ressecável e avançado em primeira linha. (18,19)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF13]: Por clareza, sugeriria acrescentar:

... além do suporte paliativo, e não destaca a importância dos agentes-alvo, que são considerados a primeira opção de tratamento tanto por diretrizes americanas e europeias quanto pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

Comentado [LD14R13]: Atualizado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF15]: Novamente, não considero apropriado citar ressecção aqui. Cirurgia não é opção quando se indica terapia-alvo. Além disso, a redação faz parecer que sorafenibe deveria ser indicado para mais pacientes, o que não é o caso. A recomendação é indicar apenas para pacientes com HCC avançado e função hepática preservada mesmo. Sugeriria reescrever:

"Adicionalmente, o rol de procedimentos da ANS para pacientes com hepatocarcinoma avançado e função hepática preservada contempla apenas o sorafenibe."

Comentado [LD16R15]: Atualizado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Lenvima® (lenvatinibe) é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK) aprovado para o tratamento de hepatocarcinoma celular em 2018 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA). (20,21) **No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de Lenvima® (lenvatinibe) no tratamento de pacientes adultos com carcinoma hepatocelular que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável em 11 de fevereiro de 2019.** (19)

3.1 Posologia e modo de administração

Lenvima® (lenvatinibe) deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia, em dose diária de 80 mg (duas cápsulas de 4 mg) em pacientes com peso corporal menor a 60 kg. Já em pacientes com 60 kg ou mais, a dose diária é de 12 mg (três cápsulas de 4 mg). (19)

3.2 Mecanismo de ação

O Lenvima® (lenvatinibe) 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 receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) 1, 2, 3, e 4, receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)-α, KIT e RET, os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores FGFR1, 2, 3, e 4; o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFRα, KIT e RET. (19)

Comentado [DRF17]: Faltou espaçamento

Comentado [LD18R17]: Atualizado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF19]: Por clareza, substituiria por:

...incluindo receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) 1, 2, 3, e 4, receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)-α, KIT e RET.

Comentado [LD20R19]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

4.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de lenvatinibe no tratamento de carcinoma hepatocelular em pacientes que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 4Tabela-4).

Tabela 44. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes que apresentam carcinoma hepatocelular e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável
I - Intervenção	Lenvatinibe
C – Comparação	Sorafenibe
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de lenvatinibe no tratamento CHC em pacientes que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado ao sorafenibe?

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

4.1.1 Intervenção

Lenvatinibe como tratamento de CHC.

4.1.2 População

Pacientes que apresentam CHC e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.

4.1.3 Comparação

Sorafenibe.

A ANS lista o sorafenibe como tratamento farmacológico apenas para pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A (baixo risco para ressecção função hepática preservada) em seu Rol de Procedimentos mínimos obrigatórios. (17). Consensos europeus e americanos recomendam Além disso, sorafenibe e lenvatinibe são indicados em primeira linha por consensos internacionais para o tratamento CHC. (8,9). Por este motivo, o sorafenibe foi associado ao fato de que ambos possuem registro para o tratamento de CHC não ressecável e avançado em primeira linha no Brasil, sorafenibe foi selecionado como o comparador de interesse. (18,19).

4.2 Estratégia de busca

4.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram lenvatinibe no tratamento do CHC em pacientes que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável. As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 5 Tabela 5). Não

Comentado [DRF21]: Tiraria o “apenas”, já que a recomendação científica é recomendar para HCC avançado e Child A mesmo.

Comentado [LD22R21]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF23]: Tiraria “baixo risco de ressecção”. Naturalmente, pacientes com Child A têm menor risco de ressecção; mas, como dito anteriormente, ressecção não é razoável nessa população com doença avançada. Para ficar mais claro, substituiria por “função hepática preservada”.

Comentado [LD24R23]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF25]: Esta frase pode ser reescrita.

Comentado [LD26R25]: Alterado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 6).

Tabela 55. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular" OR "Hepatocellular Carcinomas" OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" OR "Liver Cancer, Adult" OR "Adult Liver Cancer" OR "Adult Liver Cancers" OR "Cancer, Adult Liver" OR "Cancers, Adult Liver" OR "Liver Cancers, Adult" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Carcinoma, Liver Cell" OR "Carcinomas, Liver Cell" OR "Cell Carcinoma, Liver" OR "Cell Carcinomas, Liver" OR "Liver Cell Carcinomas" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR "Hepatoma" OR "Hepatomas")	("lenvatinib" [Supplementary Concept] OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvima")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR "research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study"[pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw] NOT ("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.)))
LILACS	("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma")	("lenvatinibe" OR "lenvima")	-	(mh:economia OR economia OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de

Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma)	(lenvatinibe OR lenvima)	-	
BIBLIOTECA COCHRANE	(Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma)	(lenvatinibe OR lenvima)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Tabela 66. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular" OR "Hepatocellular Carcinomas" OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" OR "Liver Cancer, Adult" OR "Adult Liver Cancer" OR "Adult Liver Cancers" OR "Cancer, Adult Liver" OR "Cancers, Adult Liver" OR "Liver Cancers, Adult" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Carcinoma, Liver Cell" OR "Carcinomas, Liver Cell" OR "Cell Carcinoma, Liver" OR "Cell Carcinomas, Liver" OR "Liver Cell Carcinomas" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR "Hepatoma" OR "Hepatomas")) AND ((("lenvatinib" [Supplementary Concept] OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvima")) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt] OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT ((("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))))))

Resultados: 48 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular" OR "Hepatocellular Carcinomas" OR "Liver Cell Carcinoma, Adult" OR "Liver Cancer, Adult" OR "Adult Liver Cancer" OR "Adult Liver Cancers" OR "Cancer, Adult Liver" OR "Cancers, Adult Liver" OR "Liver Cancers, Adult" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Carcinoma, Liver Cell" OR "Carcinomas, Liver Cell" OR "Cell Carcinoma, Liver" OR "Cell Carcinomas, Liver" OR "Liver Cell Carcinomas" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR "Hepatoma" OR "Hepatomas")) AND ((("lenvatinib" [Supplementary Concept] OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvima")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 0 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma") AND ("lenvatinibe" OR "lenvima"))

Resultado: 0 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma") AND ("lenvatinibe" OR "lenvima") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças"

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: Arial

OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomia OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

BUSCA SIMPLES

((Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma)) AND ((lenvatinibe OR lenvima))

Resultados: 1 títulos.

COCHRANE

BUSCA SIMPLES

((Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma)) AND ((lenvatinibe OR lenvima))

Resultados: 0 títulos (revisão completa).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

4.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
- **Envolvendo pacientes com CHC que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.**
- Comparação direta ou indireta com o sorafenibe incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais,

estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

4.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

4.4.1 Avaliação crítica

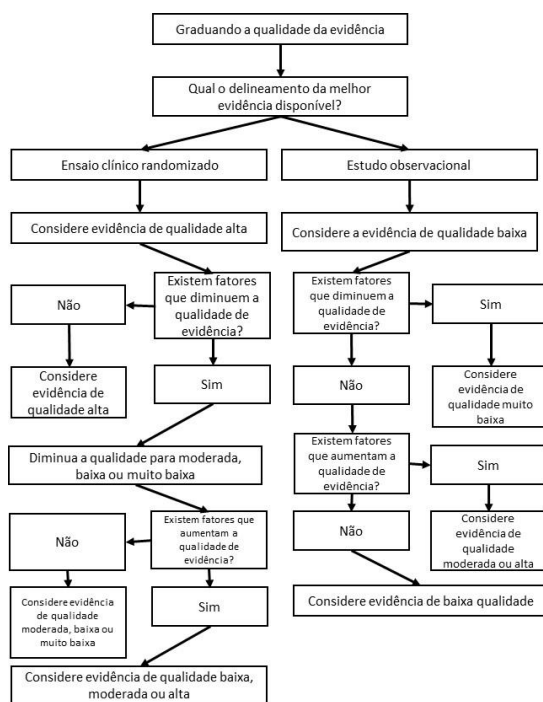
De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (22), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. **As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.**

4.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (22), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito na Figura 3.

Figura 33. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (22)



Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

4.5 Resultados da busca realizada

4.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, **51 títulos (incluindo duplicatas) de estudos clínicos foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 3 estudos para leitura na íntegra. Desses, 1 estudo foi selecionado e incluído nesta revisão (Figura 4;**

Tabela 7~~Tabela 7~~**).**

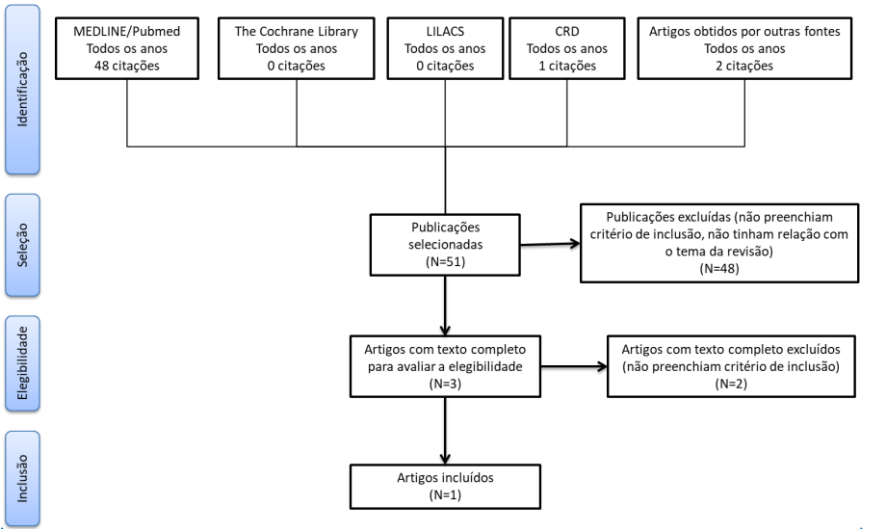
O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na ~~Tabela 11~~**Tabela 10**.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 44. Fluxograma de seleção de estudos.

Tabela 77. Publicação incluída na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Kudo et al.	The Lancet	2018	(23)

4.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Kudo 2018 (23)

Kudo et al., 2018 (23) conduziram um ECR de não inferioridade, multicêntrico, de fase III, aberto com 954 pacientes com o objetivo de comparar a eficácia e segurança do lenvatinibe versus sorafenibe como primeira linha de tratamento para o CHC não ressecável

Foram considerados elegíveis pacientes com CHC não ressecável confirmado histologicamente ou citologicamente, ou clinicamente de acordo com os critérios da *American Association for the Study of Liver Diseases*. Os pacientes também deveriam ter pelo menos uma lesão alvo mensurável de acordo com o *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* modificado (mRECIST), BCLC em estágios B ou C, *Child-Pugh* A, e escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) zero ou um. Todos os pacientes elegíveis apresentaram pressão sanguínea controlada, função hepática adequada, e funções adequadas de medula óssea, sangue, rins e pâncreas. Pacientes com 50% ou mais de ocupação hepática, com invasão óbvia do ducto biliar, ou invasão da veia porta principal foram excluídos do estudo, assim como aqueles que receberam tratamento sistêmico prévio para CHC.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber **lenvatinibe (12 mg/dia por via oral para pacientes com peso ≥ 60 kg ou 8 mg/dia para peso < 60 kg) ou sorafenibe (400 mg por via oral duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias)**. A randomização foi estratificada de acordo com região, invasão microscópica da veia porta, metástase extra-hepática (sim ou não), ou ambas, status ECOG (zero ou um) e peso (≥ 60 kg ou < 60 kg).

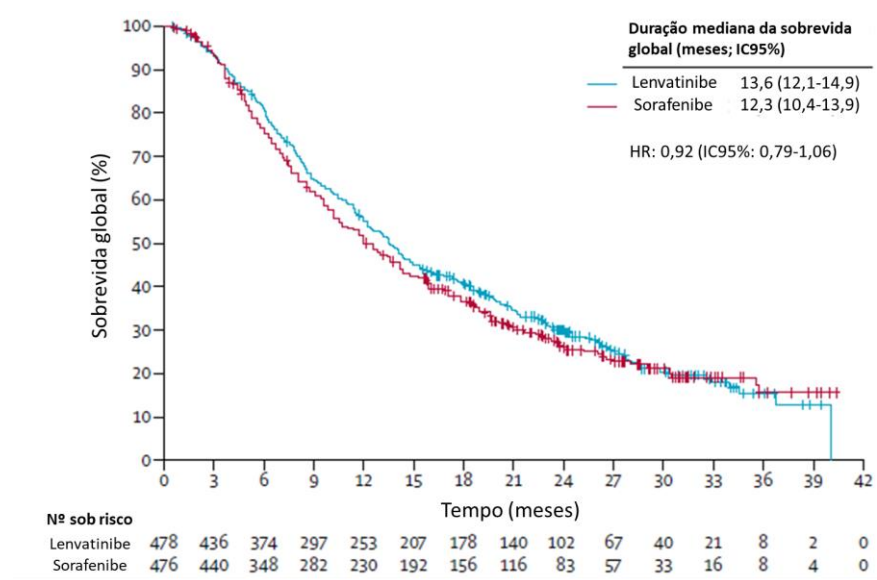
O desfecho primário foi sobrevida global (SG). Já os desfechos secundários foram: sobrevida livre de progressão (SLP), tempo até progressão, taxa de resposta objetiva, medidas de qualidade de vida (utilizando os questionários *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30* [EORTC QLQ-C30] e questionário específico para CHC do EORTC QLQ-HCC18), e segurança. O desfecho primário foi inicialmente testado para não-inferioridade e então testado para superioridade. A margem de não-inferioridade foi definida em 1,08.

Foram incluídos 478 pacientes no grupo lenvatinibe e 476 pacientes no grupo sorafenibe. As características de *baseline* foram similares entre os grupos exceto para hepatite C como etiologia do CHC e concentração de alfa-fetoproteína (AFP).

A duração mediana do seguimento foi de 27,7 meses (amplitude interquartil – IQR: 23,3-32,8) no grupo lenvatinibe e de 27,2 meses (IQR: 22,6-31,3) no grupo sorafenibe. As durações medianas dos tratamentos foram de 5,7 meses (IQR: 2,9-11,1) e 3,7 meses (IQR: 1,8-7,4) para os grupos lenvatinibe e sorafenibe, respectivamente.

Lenvatinibe mostrou-se não inferior ao sorafenibe em relação ao desfecho SG. A SG teve mediana de 13,6 meses (IC95%: 12,1-14,9) de duração para o lenvatinibe e de

12,3 meses para o sorafenibe (IC95%: 10,4-13,9). Desta forma, o risco de morte por CHC foi 8% menor no grupo lenvatinibe que no grupo sorafenibe (HR: 0,92 [IC95%: 0,72-1,06]; [Figura 5](#)~~Figura 5~~). Por outro lado, a superioridade do lenvatinibe em relação ao sorafenibe não foi alcançada. O efeito do lenvatinibe e do sorafenibe na SG mediana foi consistente entre os subgrupos.



HR: hazard ratio

Figura 55. Desfecho sobrevida global. Kudo, 2018. (23)

Lenvatinibe apresentou resultados significativamente melhores para os desfechos secundários SLP, tempo até progressão e resposta objetiva em todos os tipos de análise (revisão do investigador de acordo com mRECIST, revisão de imagem mascarada e independente segundo mRECIST e revisão de imagem mascarada e independente segundo RECIST 1.1), conforme apresentado na Tabela 8.

Os escores de qualidade de vida para ambos os questionários empregados foram similares para os grupos lenvatinibe e sorafenibe na *baseline* e, conforme o período de

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF27]: Parece-me que o texto no gráfico ficou em dimensão muito reduzida.

Comentado [LD28R27]: Aumentamos o tamanho da imagem.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

tratamento estes escores foram diminuindo nos dois grupos. A análise do tempo até deterioração clinicamente importante mostrou que os domínios capacidade funcional (p-valor nominal= 0,0193), dor (p-valor nominal= 0,0105) e diarreia (p-valor nominal <0,0001), do instrumento EORTC QLQ-C30, e nutrição (p-valor nominal= 0,0113) e imagem corporal (p-valor nominal= 0,0051), do questionário EORTC QLQ-HCC18 foram observados mais prematuramente nos pacientes tratados com sorafenibe que nos tratados com lenvatinibe. A comparação do escore resumo entre grupos não mostrou diferença estatisticamente significativa entre intervenção e comparador (HR: 0,87; IC95%: 0,754-1,03)

Tabela 88. Desfechos de eficácia¹. Kudo, 2018. (23)

	Lenvatinibe (N=478)	Sorafenibe (N=476)	Tamanho do efeito (IC95%)	p-valor
Revisão do investigador de acordo com mRECIST				
SG (meses)	13,6 (12,1-14,9)	12,3 (10,4-13,9)	HR: 0,92 (0,79-1,06)	-
SLP (meses)	7,4 (6,9-8,8)	3,7 (3,6-4,6)	HR: 0,66 (0,57-0,77)	<0,0001
Tempo até progressão (meses)	8,9 (7,4-9,2)	3,7 (3,6-5,4)	HR: 0,63 (0,53-0,73)	<0,0001
Resposta objetiva (%; IC95%)	115 (24,1%; 20,2-27,9)	44 (9,2%; 6,6-11,8)	OR: 3,13 (2,15-4,56)	<0,0001
Resposta completa	6 (1%)	2 (<1%)	-	-
Resposta parcial	109 (23%)	42 (9%)	-	-
Doença estável	246 (51%)	244 (51%)	-	-
Duração da doença estável por ≥23 semanas	167 (35%)	139 (29%)	-	-
Doença progressiva	71 (15%)	147 (31%)	-	-
Desconhecida ou não avaliável	46 (10%)	41 (9%)	-	-
Controle da doença (%; IC95%)	361 (75,5%; 71,7-79,4)	288 (60,5%; 56,1-64,9)	-	-
Revisão de imagem mascarada e independente segundo mRECIST				
SLP (meses)	7,3 (5,6-7,5)	3,6 (3,6-3,7)	HR: 0,64 (0,55-0,75)	<0,0001

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Comentado [DRF29]: mRECIST

Comentado [LD30R29]: Alterado.

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Comentado [DRF31]: Resposta

Comentado [LD32R31]: Alterado.

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Formatado

Doença progressiva	84 (18%)	152 (32%)	-	-
Desconhecida ou não avaliável	46 (10%)	43 (9%)	-	-
Controle da doença (%; IC95%)	348 (72,8%; 68,8–76,8)	281 (59,0%; 54,6–63,5)	-	-

HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; mRECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* modificado; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*.

¹ Dados apresentados como mediana (IC95%) ou N(%) a menos que indicado de outra forma.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Eventos adversos emergentes durante o tratamento relacionados ao fármaco levaram à interrupção do tratamento em 40% dos pacientes, à redução da dose em 37% dos pacientes e à suspensão do tratamento em 9% dos pacientes tratados com lenvatinibe. No grupo sorafenibe, os eventos adversos emergentes durante o tratamento relacionados ao fármaco levaram à interrupção do tratamento, à redução da dose e à suspensão do tratamento em 32%, 38% e 7% dos pacientes, respectivamente.

Tabela 99. Eventos adversos. Kudo, 2018. (23).

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

EA emergentes durante tratamento que ocorreram em ≥15% dos pacientes em qualquer um dos grupos – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Eritrodisestesia palmo-plantar – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 128 (27) 249 (52)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 14 (3) 54 (11)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Diarreia – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 184 (39) 220 (46)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 20 (4) 20 (4)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Hipertensão – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 201 (42) 144 (30)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 111 (23) 68 (14)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Redução do apetite – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 162 (34) 127 (27)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 22 (5) 6 (1)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Redução do peso – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 147 (31) 106 (22)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 36 (8) 14 (3)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Fadiga – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 141 (30) 119 (25)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 18 (4) 17 (4)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Alopecia – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 14 (3) 119 (25)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 0 0

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Proteinúria – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 117 (25) 54 (11)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Grau ≥3 27 (6) 8 (2)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Disfonia – N (%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Qualquer grau 113 (24) 57 (12)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

▲ Grau ≥3	1 (<1)	0
▲ Náusea – N (%)		
▲ Qualquer grau	93 (20)	68 (14)
▲ Grau ≥3	4 (1)	4 (1)
▲ Dor abdominal – N (%)		
▲ Qualquer grau	81 (17)	87 (18)
▲ Grau ≥3	8 (2)	13 (3)
▲ Redução na contagem de plaquetas – N (%)		
▲ Qualquer grau	87 (18)	58 (12)
▲ Grau ≥3	26 (5)	16 (3)
▲ Elevação da AST – N (%)		
▲ Qualquer grau	65 (14)	80 (17)
▲ Grau ≥3	24 (5)	38 (8)
▲ Hipotireoidismo – N (%)		
▲ Qualquer grau	78 (16)	8 (2)
▲ Grau ≥3	0	0
▲ Vômito – N (%)		
▲ Qualquer grau	77 (16)	36 (8)
▲ Grau ≥3	6 (1)	5 (1)
▲ Constipação – N (%)		
▲ Qualquer grau	76 (16)	52 (11)
▲ Grau ≥3	3 (1)	0
▲ Rash – N (%)		
▲ Qualquer grau	46 (10)	76 (16)
▲ Grau ≥3	0	2 (<1)
▲ Bilirrubina sanguínea aumentada – N (%)		
▲ Qualquer grau	71 (15)	63 (13)
▲ Grau ≥3	31 (7)	23 (5)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

EA: eventos adversos; ALT: aspartato transaminase.

Os autores indicam lenvatinibe como um novo tratamento em potencial para CHC avançado, uma vez que este fármaco se mostrou não-inferior ao sorafenibe para o desfecho de sobrevida global, além de ter apresentado resultados clinicamente importantes significativamente melhores para os desfechos de sobrevida livre de progressão, tempo até progressão e resposta objetiva. Adicionalmente, os perfis de segurança dos dois medicamentos foram consistentes com estudos prévios, e não houve ocorrência de eventos adversos não esperados.

4.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na [Tabela 10](#)~~Tabela 10~~.

Tabela ~~10~~¹⁰10. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida global	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até progressão	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

4.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações do estudo incluído.

Tabela 1144. Estudo incluído para análise.

Autor, data	Kudo, 2018 (23)
País onde estudo foi realizado	China, Hong Kong, Japão, Coreia do Sul, Malásia, Filipinas, Singapura, Taiwan, Tailândia, Bélgica, Canada, França, Alemanha, Israel, Itália, Polónia, Rússia, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos
Desenho	ECR multicêntrico de fase III, aberto e de não-inferioridade
População	Pacientes com diagnóstico de CHC não ressecável, virgens de tratamento sistêmico
Intervenção e comparadores	Lenvatinibe (N=478) Sorafenibe (N=476)
Desfechos	Primário: SG Secundários: SLP, tempo até progressão, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e segurança
Resultados	<p>Eficácia</p> <p>SG:</p> <ul style="list-style-type: none">A duração mediana da sobrevida global foi de 13,6 meses (IC95%: 12,1-14,9) para o lenvatinibe e de 12,3 meses para o sorafenibe (IC95%: 10,4-13,9; HR: 0,92 [IC95%: 0,72-1,06]). <p>SLP:</p> <ul style="list-style-type: none">Menor risco de progressão da doença para os pacientes tratados com lenvatinibe que para os tratados com sorafenibe (HR: 0,66 [IC95%:0,57-0,77]; p-valor<0,0001). <p>Tempo até progressão:</p> <ul style="list-style-type: none">O tempo até progressão foi significativamente maior para o lenvatinibe que para o sorafenibe - 8,9 meses (IC95%: 7,4-9,2) para o lenvatinibe e 3,7 meses (IC95%: 3,6-5,4) para o sorafenibe (HR: 0,63 [IC95%: 0,53-0,73]; p-valor<0,0001). <p>Resposta objetiva:</p> <ul style="list-style-type: none">A chance de se obter resposta objetiva foi maior no grupo tratados com lenvatinibe que no grupo tratado com sorafenibe (OR: 3,13 [IC95%: 2,15-4,56]; p-valor<0,0001). <p>Qualidade de vida:</p> <ul style="list-style-type: none">Pacientes tratados com sorafenibe apresentaram menor tempo até deterioração clinicamente importante para os domínios capacidade funcional (p-valor nominal= 0,0193), dor (p-valor nominal= 0,0105), e diarreia (p-valor nominal <0,0001), do instrumento EORTC QLQ-C30, e nutrição (p-valor nominal= 0,0113), e imagem corporal (p-valor nominal= 0,0051), do questionário EORTC QLQ-HCC18.Lenvatinibe e sorafenibe não diferiram significativamente em relação às medidas resumidas dos escores empregados. <p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none">Os EAs emergentes durante o tratamento em 99% dos pacientes de cada grupo de tratamento apresentaram EA emergentes durante o tratamento;Taxa de EAs: lenvatinibe- 18,3 episódios por paciente-ano; sorafenibe- 19,7 episódios por paciente-ano;EAs mais comuns no grupo lenvatinibe: hipertensão, diarreia, redução do apetite, e redução do peso;

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Comentado [DRF37]: Reescreveria esta frase

Comentado [LD38R37]: Alterado

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Autor, data Kudo, 2018 (23)

- EAs mais comuns no grupo sorafenibe: eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, hipertensão e redução do apetite.

Limitações Desenho aberto do estudo.

Nível de evidência/ Grau de recomendação* 1B/A

EA: evento adverso; ECR: estudo clínico randomizado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança; OR: *odds ratio*; HR: *hazard ratio*.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

4.6 Outras evidências científicas

Hudgens 2018 (24)

Hudgens et al., 2018 (24) apresentaram em **congresso (ASCO Annual Meeting, 2018)** os resultados da análise dos desfechos de QVRS do ECR de fase III conduzido por Kudo, et al., 2018 (23) em pacientes com CHC tratados com lenvatinibe e sorafenibe. Os desfechos-chave de QVRS foram estratificados de acordo com o tempo de progressão do paciente (≤ 3 meses ou > 3 meses), modelados longitudinalmente e resumidos pela área sob a curva nas análises temporais. Os instrumentos utilizados para mensurar a QVRS foram: EORTC QLQ-C30, HCC18, e EQ-5D

Foram incluídos 478 pacientes no grupo lenvatinibe e 476 pacientes no grupo sorafenibe. Pacientes que progrediram mais precocemente independente do braço de tratamento possuíam escores ruins para todos os domínios dos instrumentos de QVRS na *baseline* (escore de utilidade do EQ-5D: lenvatinibe-0,82; sorafenibe-0,84 [≤ 3 meses] versus lenvatinibe-0,88; sorafenibe-0,86 [> 3 meses]).

A diferença na área sob a curva para os domínios capacidade funcional e função física do EORTC QLQ-C30 favoreceram o lenvatinibe e foram de 0,1644 (IC95%: -0,2281 - 0,5569; p-valor= 0,4113) e 0,0974 (IC95%: -0,3963 - 0,5911; p-valor= 0,6989), respectivamente. Os domínios icterícia, imagem corporal e febre do HCC18 mostraram diferenças mínimas entre os grupos de tratamento (diferença $\leq 0,05$). Por outro lado, lenvatinibe foi favorecido para os domínios vida sexual (diferença: -0,4244), fadiga (diferença: -0,1830 e nutrição (diferença= -0,1522) deste instrumento; enquanto que sorafenibe foi favorecido apenas pelo domínio de aumento do volume abdominal (diferença: -0,2021).

Os autores concluíram que o uso de lenvatinibe mostrou bons resultados para medidas de capacidade funcional e sintomas, mesmo na ausência de significância estatística.

Tremblay, 2018 (25)

Tremblay et al., 2018 (25) publicaram em congresso (**ASCO Annual Meeting, 2018**) os resultados de um estudo conduzido com o objetivo de extrapolar e comparar a sobrevida em pacientes com CHC não ressecável tratados com sorafenibe ou lenvatinibe. Para

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

isto, os autores construíram um modelo de sobrevida particionado, no qual a população por intenção de tratar do estudo conduzido por Kudo, *et al.*, 2018 (23) foi incluída, e os desfechos de SG e SLP foram extrapolados considerando o tempo de vida dos pacientes.

Assim, para esta população obteve-se que as sobrevidas de pacientes tratados com lenvatinibe ou com sorafenibe seriam de 1,84 anos e 1,70 anos, respectivamente. **O modelo indicou que os pacientes tratados com lenvatinibe teriam 0,88 anos livres de progressão da doença, enquanto que os tratados com sorafenibe teriam 0,50 anos livres de progressão do CHC.**

Para a população ajustada pela AFP, o modelo indicou sobrevidas de 1,75 e 1,51 anos para os tratamentos com lenvatinibe e sorafenibe, respectivamente; e 0,87 e 0,79 anos livres de progressão da doença para os tratamentos com lenvatinibe e sorafenibe, respectivamente.

Os autores concluíram que o modelo sugere que é esperado uma maior SG e maior SLP em uma população tratada com lenvatinibe que em uma população tratada com sorafenibe.

5. AVALIAÇÃO POR AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Austrália e do Reino Unido avaliaram favoravelmente o uso de lenvatinibe no tratamento de CHC não ressecável ou avançado e recomendando sua incorporação. (26,27) O processo de avaliação pela agência do Canadá ainda está em andamento. (28) A Tabela 12

42

Erro! Fonte de referência não encontrada.

apresenta um resumo das conclusões sobre a análise do lenvatinibe por tais agências.

Tabela 12. Avaliações por agências de avaliação de tecnologia em saúde. (26–28)

País	Agência	Status de incorporação	Indicação
Austrália	PBAC	Incorporado	CHC não ressecável (avançado) estágios BCLC B e C
Reino Unido	NICE	Incorporado	Pacientes adultos virgens de tratamento com CHC não ressecável, com escore Child-Pugh A, com ECOG =0 ou 1
Canadá	CADTH/pCODR	Em andamento	Tratamento em primeira linha de pacientes adultos com CHC não ressecável

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CHC: carcinoma hepatocelular; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de lenvatinibe no tratamento de CHC em pacientes que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foi incluído um estudo nesta revisão para avaliação.

Em ECR conduzido por Jones *et al.*, 2018 (29), lenvatinibe mostrou-se não inferior ao sorafenibe para o desfecho de sobrevida global para o tratamento em primeira linha de pacientes com CHC não ressecável. **Adicionalmente, lenvatinibe apresentou resultados significativamente melhores para sobrevida livre de progressão, tempo até progressão e resposta objetiva em comparação ao sorafenibe.** Os dados de segurança deste estudo indicaram que o perfil de segurança do lenvatinibe foi consistente em relação a estudos anteriores.

O uso de lenvatinibe também levou a bons resultados para domínios de QVRS como capacidade funcional e sintomas, e a maior expectativa de SG e SLP que o sorafenibe de acordo com modelo de sobrevida particionado que extrapolou tais desfechos considerando o tempo de vida dos pacientes CHC não ressecável. (24,25)

Adicionalmente, agências de avaliação de tecnologia em saúde avaliaram positivamente o uso de lenvatinibe, recomendando sua incorporação aos sistemas de saúde da Austrália e do Reino Unido. (26,27)

O uso de sorafenibe como comparador é justificado pela sua indicação em primeira linha por consensos internacionais para o tratamento de CHC, juntamente com o lenvatinibe (8,9), associado ao fato de que ambos possuem registro para o tratamento de CHC não ressecável e avançado em primeira linha no Brasil (18,19) Adicionalmente, o sorafenibe é indicado para uma população reduzida de pacientes com CHC pela ANS (pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A - baixo risco para ressecção). (17) Assim, o sorafenibe é considerado como o melhor comparador de interesse. De forma adicional, a revisão sistemática da literatura não se utilizou de filtros específicos para limitação de comparador e nenhum estudo adicional que tenha realizado comparação direta entre lenvatinibe e outro comparador foi localizado.

Dessa forma, conclui-se que o lenvatinibe pode ser considerado para o tratamento do CHC em pacientes que não receberam terapia sistêmica anterior para doença

avançada ou não ressecável, sendo uma opção terapêutica eficaz e segura para esta afecção.

7. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília; 2014. 356 p.
2. Chedid MF, P. KCR, Pinto MA, Grezzana-Filho TJM, Leipnitz I, KRUEL CDP, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. ABCD Arq Bras Cir Dig (São Paulo). 2017 Dec;30(4):272–8.
3. Antônio M, Gonçalves D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. Rev Assoc Med Bras. 2013;59(5):514–24.
4. GLOBOCAN. Liver [Internet]. 2018. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
5. Pimenta JR, Massabki PS. Carcinoma hepatocelular: um panorama clínico. Rev Bras Clin Med. 2010;8:59–67.
6. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 1]. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&grou
7. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Atlas de Mortalidade por Câncer [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml#panelResultado>
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancers. Version 5.2018. 2018.
9. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement_4):iv238-iv255.

10. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50.
11. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. European Association for the Study of the Liver; 2018 Jul;69(1):182–236.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério Da Saúde; 2014. 356 p.
13. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
14. Fan S, Eiser C, Ho M. Health-Related Quality of Life in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):559–564.e10.
15. Mantovani LG, Strazzabosco M. Healthcare costs associated with hepatocellular carcinoma and the value of care. *Hepatology*. 2013;58(4):1213–4.
16. Lang K, Danchenko N, Gondek K, Shah S, Thompson D. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Hepatol*. 2009;50(1):89–99.
17. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Parecer Técnico Nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 - Cobertura: medicamentos antineoplásicos orais. 2018.
18. Bayer S.A. Nexavar (tosilato de sorafenibe)[Bula]. São Paulo; 2015. p. 1–34.
19. United Medical Ltda. Lenvima® (mesilato de lenvatinibe) [Bula]. 2019.
20. U.S. Food and Drug Administration (FDA). LENVIMA® (lenvatinib) capsules, for oral use [BULA]. 2018.
21. European Medicines Agency (EMA). Lenvima [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima#product-information-section>
22. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos

- Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
23. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2018;391(10126):1163–73.
 24. Hudgens S, Copher R, Floden L, Meier G. Understanding quality of life in hepatocellular carcinoma patients. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2018 May 20;36(15_suppl):4093.
 25. Tremblay G, Copher R, Garib SA, Pan J. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with lenvatinib or sorafenib: A disease modeling study. *J Clin Oncol*. American Society of Clinical Oncology; 2018 May 20;36(15_suppl):e16157–e16157.
 26. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551/informationforpublic>
 27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document: LENVATINIB, capsule, 4 mg, Lenvima®, Eisai Australia. 2018.
 28. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lenvima for Hepatocellular Carcinoma – Details [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.cadth.ca/lenvima-hepatocellular-carcinoma-details>
 29. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):65–75.
 30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

80 p.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

[CRD](#): *Centre for Reviews and Dissemination*; [LILACS](#): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (22)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Kudo, 2018 (23)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
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?	Lenvatinibe: n=449 (93,9%) Sorafenibe: n=450 (94,5%)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Parâmetros	Kudo, 2018 (23)
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> (X) Sim <input type="checkbox"/> () Não <input type="checkbox"/> () Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> () Sim <input type="checkbox"/> () Não <input checked="" type="checkbox"/> (X) Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> () Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (30)

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

Formatado: Fonte: Arial

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Tremblay et al.,	2018	(25)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (31)
2. Hudgens et al.,	2018	(24)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (31)

- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial
- Formatado: Fonte: (Padrão) Arial