

(21) BR 112019023064-5 A2



(22) Data do Depósito: 15/05/2018

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(43) Data da Publicação Nacional: 09/06/2020

(54) Título: TRATAMIENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

(51) Int. Cl.: A61K 31/47; A61P 1/16; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 16/05/2017 US 62/506.900.

(71) Depositante(es): EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD..

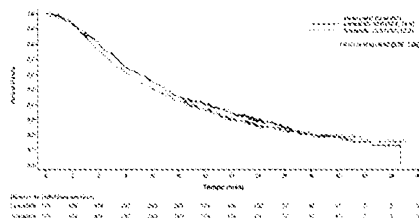
(72) Inventor(es): TOSHIYUKI TAMAI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2018018810 de 15/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/212202 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 01/11/2019

(57) Resumo: Trata-se de métodos para tratar um carcinoma hepatocelular (por exemplo, HCC irresssecável) com lenvatinib ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Também são abrangidos pela revelação regimes de dosagem descritos no presente documento de lenvatinib ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de carcinoma hepatocelular (por exemplo, carcinoma hepatocelular irresssecável) de acordo com qualquer um dos métodos descritos no presente documento. Dosagens particularmente úteis e modificações de dose mediante ocorrência de um evento adverso ou eventos adversos também são reveladas.



“TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR”Campo da Técnica

[0001] O presente pedido refere-se, de modo geral, a métodos para tratar carcinoma hepatocelular.

Antecedentes da Técnica

[0002] O carcinoma hepatocelular (HCC) é a segunda causa principal de morte por câncer mundialmente e é responsável por aproximadamente 745.000 mortes a cada ano. Normalmente ocorre como um plano de fundo de doença hepática crônica, particularmente em cirrose, o que limita a viabilidade de ressecção cirúrgica. Sorafenib, um inibidor oral de multiquinase, estende a sobrevivência geral quando usado como um tratamento de primeira linha para HCC, demonstrando uma melhora média de 2,8 meses em comparação com placebo (10,7 meses vs. 7,9 meses; taxa de risco [HR]: 0,69; $P < 0,001$) a despeito de uma taxa de resposta baixa de 2% (Llovet, N Engl. J Med., 359:378 a 390, 2008).

[0003] O desenvolvimento de fármaco em HCC nos últimos 10 anos é marcado por quatro testes de fase 3 fracassados (de sunitinib, brivanib, linifanib e erlotinib mais sorafenib) que não demonstraram não inferioridade (Cheng, J. Clin. Oncol., 31:4.067 a 4.075, 2013; Johnson, J. Clin. Oncol., 31:3.6517 a 3.524, 2013; Cainap, J. Clin. Oncol., 33:172 a 179, 2015) ou superioridade (Zhu, J. Clin. Oncol., 33(6):559 a 566, 2015) em relação a sorafenib em sobrevivência geral. Portanto, HCC irressecável representa uma necessidade médica altamente não atendida.

Sumário da Invenção

[0004] Esta revelação refere-se, em parte, a métodos para tratar um indivíduo com um HCC (por exemplo, HCC avançado, HCC irressecável (uHCC) ou uHCC avançado) com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado como um agente único de primeira linha a pacientes com HCC irressecável. Em algumas

modalidades, a dosagem de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é modificada mediante ocorrência de um ou mais eventos adversos no indivíduo tratado.

[0005] Em um primeiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que é: (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado oralmente. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado uma vez ao dia. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado oralmente, uma vez ao dia.

[0006] Em um segundo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que é 8 mg/dia. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado oralmente. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado uma vez ao dia. Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado oralmente, uma vez ao dia.

[0007] Conforme usado por toda esta revelação, um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em uma dose especificada significa que lenvatinib ou um

sal farmaceuticamente aceitável do mesmo está presente no regime de dosagem na dose especificada. Embora tal regime de dosagem possa conter componentes adicionais, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo está presente apenas na dose específica listada. A dose de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, 12 mg, 8 mg ou 4 mg), conforme usado por todo o mesmo, refere-se à dose da forma livre de lenvatinib.

[0008] Em um terceiro aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3

ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

[0009] Em um quarto aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Em certas

modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidade, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3.

[00010] Em um quinto aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

[0011] Em um sexto aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-

Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidade, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável.

[0012] Em um sétimo aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável que compreende

administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

[0013] Em um oitavo aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de

Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

[0014] Em algumas modalidades do terceiro ao oitavo aspectos, após ou durante o tratamento com o segundo regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do segundo

regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no segundo regime de dosagem).

[0015] Em algumas modalidades do terceiro ao oitavo aspectos, após ou durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do terceiro regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no terceiro regime de dosagem).

[0016] Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com os regimes de dosagem acima. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

[0017] Em um nono aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o

Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a

administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quinto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

[0018] Em um décimo aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau ou proteinúria 3 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem

que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem. Em tais modalidade, o método compreende adicionalmente terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria.

[0019] Em algumas modalidades do nono ou do décimo aspectos, após ou durante o tratamento com o segundo regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma secunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do segundo regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no segundo regime de dosagem).

[0020] Em algumas modalidades do nono ou do décimo aspectos, após ou durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do terceiro regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no terceiro regime de dosagem).

[0021] Em algumas modalidades do nono ou do décimo aspectos, após ou durante o tratamento com o quarto regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do quarto regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no quarto regime de dosagem).

[0022] Em um décimo primeiro aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, em que o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser

resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4 até a terceira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

[0023] Em um décimo segundo aspecto, a revelação fornece um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, em que o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Na execução deste método, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Em

certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Em certas modalidades, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. Em tais modalidade, o método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4.

[0024] Em um décimo terceiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha

de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a

administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

[0025] Em um décimo quarto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não

cl clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e

administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

[0026] Em algumas modalidades do décimo primeiro ao décimo quarto aspectos, após ou durante o tratamento com o segundo regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do segundo regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no segundo regime de dosagem).

[0027] Em algumas modalidades do décimo primeiro ao décimo quarto aspectos, após ou durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem, o indivíduo humano não desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4. Em tais modalidades, o método compreende adicionalmente continuar a administração do terceiro regime de dosagem ao indivíduo humano (isto é, não reduzir a dose que é dada no terceiro regime de dosagem).

[0028] Em um décimo quinto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com

um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em ainda outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0029] Em um décimo sexto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. Em

alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia, não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0030] Em um décimo sétimo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso

corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em ainda outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0031] Em um décimo oitavo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. Em

alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia, não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0032] Em um décimo nono aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em certos casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0033] Em um vigésimo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia, não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0034] Em um vigésimo primeiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a

ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em certos casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60

kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0035] Em um vigésimo segundo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende

lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em ainda outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia, não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0036] Em um vigésimo terceiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de

dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em ainda outros casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0037] Em um vigésimo quarto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu

uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior. Em alguns casos, o método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia sim, dia, não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

[0038] Em um vigésimo quinto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. O indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Em alguns casos, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso

corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do

regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0039] Em um vigésimo sexto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. O indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Em alguns casos, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência

de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior

reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0040] Em um vigésimo sétimo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de

Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0041] Em um vigésimo oitavo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de

Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0042] Em um vigésimo nono aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. O indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Em alguns casos, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso

corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do

regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0043] Em um trigésimo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. O indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Em alguns casos, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade

de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem. O método compreende adicionalmente terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0044] Em um trigésimo primeiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0045] Em um trigésimo segundo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Nos casos

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. Nos casos em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4. Nos aspectos acima, hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

[0046] Em um trigésimo terceiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de

uma hipertensão de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da hipertensão de Grau 3 até a hipertensão de Grau 3 ser controlada em menor do que ou igual a Grau 2 e administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg.

[0047] Em um trigésimo quarto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma hipertensão de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da hipertensão de Grau 3 até a hipertensão de Grau 3 ser controlada em menor do que ou igual a Grau 2 e administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia.

[0048] Em um trigésimo terceiro aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é

menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas até a proteinúria ser menor do que ou igual a 2 g de proteinúria em 24 horas e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. No aspecto acima, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma síndrome nefrótica durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da síndrome nefrótica.

[0049] Em um trigésimo sexto aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de uma proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas até a proteinúria ser menor do que ou igual a 2 g de proteinúria em 24 horas e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia. No aspecto acima, o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma síndrome nefrótica durante o tratamento com o primeiro

regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da síndrome nefrótica.

[0050] Em um trigésimo sétimo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um aumento maior do que 60 ms da prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência do prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base até o prolongamento de intervalo QT/QTc melhorar para menor do que ou igual a 480 ms ou linha de base e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg.

[0051] Em um trigésimo oitavo aspecto, a revelação apresenta um método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável. O método compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Se o indivíduo humano desenvolver uma ocorrência de um prolongamento de

intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou a aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, então, o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência do prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um aumento maior do que 60 ms do prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base até a prolongamento de intervalo QT/QTc melhorar para menor do que ou igual a 480 ms ou linha de base e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor que 60 kg.

[0052] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a sobrevivência mediana geral é 13,6 meses.

[0053] Em algumas modalidades dos aspectos acima, sobrevivência mediana geral com 95% de intervalo de confiança está entre 12,1 e 14,9 meses.

[0054] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de sobrevivência geral em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia é 0,92.

[0055] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de sobrevivência geral em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia com 95% de intervalo de confiança está entre 0,79 e 1,06.

[0056] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a sobrevivência geral é mostrada na Figura 1 (Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevivência Geral).

[0057] Em algumas modalidades dos aspectos acima, sobrevivência livre de progressão mediana é 7,4 meses.

[0058] Em algumas modalidades dos aspectos acima, em que a sobrevivência livre de progressão mediana com 95% de intervalo de confiança está entre 6,9 a 8,8 meses.

[0059] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de sobrevivência livre de progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia é 0,66.

[0060] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de sobrevivência livre de progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia com 95% de intervalo de confiança está entre 0,57 e 0,77.

[0061] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a sobrevivência livre de progressão é mostrada na Figura 2 (Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Progressão).

[0062] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o tempo mediano para progressão é 8,9 meses.

[0063] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o tempo mediano para progressão com 95% de intervalo de confiança está entre 7,4 a 9,2 meses.

[0064] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de tempo para progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia é 0,63.

[0065] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de risco de tempo para progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia com 95% de intervalo de confiança está entre 0,53 e 0,73.

[0066] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o tempo para progressão é mostrado na Figura 6 (Gráfico de Kaplan-Meier de Tempo para Progressão).

[0067] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a taxa de resposta objetiva é 24,1%.

[0068] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a índice de probabilidades de taxa de resposta objetiva em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia é 3,13.

[0069] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o índice de probabilidades de taxa de resposta objetiva em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia com 95% de intervalo de confiança está entre 2,15 a 4,56.

[0070] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o método compreende atingir os resultados mostrados na Tabela 2 ou Tabela 10 (Resultados de Eficácia em HCC).

[0071] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o método compreende atingir os resultados mostrados na Figura 15 (Qualidade de Vida).

[0072] Em algumas modalidades, o indivíduo humano consiste essencialmente no indivíduo com insuficiência hepática leve classificada na classe de Child-Pugh A sob a Classificação de Child-Pugh.

[0073] Em algumas modalidades, o indivíduo humano é categorizado para estágio B ou estágio C com base no sistema de estágios de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

[0074] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda e terceira toxicidades não hematológicas de Grau 2 ou Grau 3 intoleráveis e persistentes ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser iniciado antes de terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de início da toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

[0075] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda, terceira e quarta toxicidades hematológicas de Grau 3 ou proteinúria ser iniciado antes de

terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de início das toxicidades hematológicas de Grau 3 ou proteinúria.

[0076] Em algumas modalidades dos aspectos acima, o gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda e terceira toxicidades hematológicas de Grau 4 ser iniciado antes de terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de início das toxicidades hematológicas de Grau 4.

[0077] Em algumas modalidades dos aspectos acima, a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal é a mesma que a segunda e/ou terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

[0078] Em algumas modalidades, a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria é igual à segunda e/ou terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria.

[0079] Em algumas modalidades, a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 é igual à segunda e/ou terceira toxicidade hematológica de Grau 4.

[0080] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, a toxicidade não hematológica de Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, diarreia de Grau 3, apetite diminuído de Grau 3, fadiga de Grau 3, artralgia de Grau 3, mialgia de Grau 3, peso diminuído de Grau 3, disfonia de Grau 3, náusea de Grau 3, dor abdominal de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 3, vômito de Grau 3, constipação de Grau 3, erupção cutânea de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3.

[0081] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 2, diarreia de Grau 3, diarreia de Grau 2, apetite diminuído

de Grau 3, apetite diminuído de Grau 2, fadiga de Grau 3, fadiga de Grau 2, artralgia de Grau 3, artralgia de Grau 2, mialgia de Grau 3, mialgia de Grau 2, peso diminuído de Grau 3, peso diminuído de Grau 2, alopecia de Grau 2, disfonia de Grau 3, disfonia de Grau 2, náusea de Grau 3, náusea de Grau 2, dor abdominal de Grau 3, dor abdominal de Grau 2, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 2, hipotireoidismo de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 2, vômito de Grau 3, vômito de Grau 2, constipação de Grau 3, constipação de Grau 2, erupção cutânea de Grau 3, erupção cutânea de Grau 2, eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 2.

[0082] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, a anormalidade de laboratório de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em aumento em aspartato aminotransferase de Grau 4, aumento em alanina aminotransferase de Grau 4, aumento em fosfatase alcalina de Grau 4, hipocalemia de Grau 4, hiponatremia de Grau 4, hipoglicemia de Grau 4, aumento em bilirrubina sanguínea de Grau 4 e aumento em glutamil transferase gama de Grau 4.

[0083] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria é selecionada dentre o grupo que consiste em proteinúria de Grau 3, trombopenia de Grau 3 (trombocitopenia), anemia de Grau 3, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 3, neutropenia de Grau 3 e linfocitopenia de Grau 3.

[0084] Em algumas modalidades de qualquer um dos aspectos acima, a toxicidade hematológica de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em trombopenia de Grau 4 (trombocitopenia), anemia de Grau 4, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 4, neutropenia de Grau 4 e linfocitopenia de Grau 4.

[0085] Em algumas modalidades dos aspectos acima, lenvatinib ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é formulado como uma cápsula.

[0086] Em algumas modalidades dos aspectos acima, lenvatinib ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao indivíduo humano oralmente.

[0087] Em algumas modalidades dos aspectos acima, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é mesilato de lenvatinib.

[0088] Também é abrangido pela revelação um regime de dosagem descrito no presente documento de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de carcinoma hepatocelular (por exemplo, carcinoma hepatocelular irresssecável) de acordo com qualquer um dos métodos descritos no presente documento.

[0089] A menos que definidos de outro modo, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como habitualmente entendido por um de perícia na técnica à qual pertence esta invenção. Apesar de métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos aqui poderem ser usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais exemplificativos são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas aqui são incorporadas a título de referência na sua totalidade. No caso de haver conflito controlará o presente pedido, incluindo definições. Os materiais, métodos e exemplos são somente ilustrativos, não sendo pretendido que sejam limitadores.

[0090] Outros recursos e vantagens da invenção serão aparentes a partir da descrição detalhada a seguir e a partir das reivindicações.

Breve Descrição dos Desenhos

[0091] [Fig. 1] A Figura 1 representa estimativas de Kaplan-Meier de sobrevivência geral por grupo de tratamento. CI denota o intervalo de confiança, e HR, a taxa de risco.

[Fig. 2] A Figura 2 mostra a sobrevivência livre de progressão por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos modificados (mRECIST). CI denota o intervalo de confiança, e HR, a taxa de risco.

[Fig. 3] A Figura 3 fornece uma análise de subgrupo de sobrevivência geral que indica a taxa de risco associada e 95% de intervalo de confiança. AFP denota alfa-fetoproteína, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, CI intervalo de confiança e HR taxa de risco.

[Fig. 4] A Figura 4 fornece análises de subgrupo de sobrevivência livre de progressão que indicam a taxa de risco associada e 95% de intervalo de confiança. AFP denota alfa-fetoproteína, BCLC Barcelona Clinic Liver Cancer, CI intervalo de confiança e HR taxa de risco.

[Fig. 5] A Figura 5 fornece uma representação esquemática do arrolamento, randomização e tratamento dos 954 pacientes no teste de fase 3.

[Fig. 6] A Figura 6 é um gráfico que fornece uma Estimativa de Kaplan-Meier de tempo para progressão. CI denota o intervalo de confiança, e HR, a taxa de risco.

[Fig. 7] A Figura 7 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 8] A Figura 8 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 9] A Figura 9 fornece gráficos de Forest que indicam

taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 10] A Figura 10 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 11] A Figura 11 representa gráficos de cascata de alteração em porcentagem em diâmetro somado de lesões alvo. A alteração em porcentagem em tamanho de lesão é mostrada da linha de base ao nadir.

[Fig. 12] A Figura 12 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 13] A Figura 13 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 14] A Figura 14 fornece gráficos de Forest que indicam taxas de risco para tempo para progressão nas análises de subgrupo. AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, intervalo de confiança; HR, taxa de risco.

[Fig. 15] A Figura 15 fornece gráficos de Forest de taxa de risco de tempo até piora clinicamente significativa de pontuações de questionário de QLQC30 (parte superior) e pontuações de questionário de HCC18 (parte inferior) comparando lenvatinib a sorafenib. * Valor p nominal; HR, taxa de risco; LCL, limite de controle inferior; UCL, limite de controle superior.

Descrição de Modalidades

[0092] Esta revelação fornece métodos para tratar um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular (por exemplo, HCC avançado, HCC irresssecável ou HCC avançado irresssecável). O método compreende administrar ao indivíduo uma dose inicial de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A dose de partida é determinada com base no peso corporal do indivíduo: 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg e 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg. Entretanto, se o indivíduo humano tiver insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh, então, a dose inicial pode ser 8 mg/dia a despeito do peso corporal do indivíduo. Se o indivíduo desenvolver um ou mais eventos adversos como resultado do tratamento com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a revelação fornece modificações do regime de tratamento assim como regimes de dosagem ajustados (doses reduzidas de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo). Essas modificações de dose possibilitam que o indivíduo continue o tratamento com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Se o indivíduo não desenvolver uma reação adversa como resultado da administração de uma dose particular de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o indivíduo pode ser mantido no mesmo regime de dosagem.

Carcinoma Hepatocelular

[0093] Câncer hepático primária é o sexto câncer mais comum no mundo com aproximadamente 782.000 novos casos no mundo em 2012. Um total de 83% dos casos mundiais ocorre em regiões menos desenvolvidas e mais de 50% ocorrem somente na China; entretanto, a incidência de câncer hepático tem aumentado em diversas áreas de baixa taxa, tal como a Austrália, o Reino Unido e os Estados Unidos. Em todas as populações, homens têm taxas mais altas de câncer hepático do que mulheres.

O câncer hepático é a terceira causa mais comum de morte no mundo, representando uma estimativa de 746.000 mortes por câncer anualmente.

[0094] O carcinoma Hepatocelular (HCC) representa 85% a 90% do câncer primário do fígado e ocorre predominantemente em pacientes com doença hepática crônica subjacente, em particular cirrose. As causas principais de cirrose incluem vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e doença hepática alcoólica. A hepatite B é a causa subjacente mais frequente de HCC, com uma estimativa de 300 milhões de pessoas com infecção crônica mundialmente. Os portadores de HBV crônica têm um risco de 5 a 15 vezes maior de desenvolver HCC em comparação com a população geral. A infecção por HCV crônica é também um fator de risco principal para HCC. O risco de HCC foi 17 vezes mais alto em pacientes infectados com HCV em comparação com controles negativos para HCV.

[0095] Para reduzir as taxas de mortalidade, é importante não somente prevenir o início e promover a detecção precoce de HCC em paciente em quem o vírus da hepatite não pode ser erradicado, mas também desenvolver intervenções terapêuticas eficazes para pacientes que já desenvolveram HCC.

[0096] Para HCC, pelo menos oito sistemas de estadiamento diferentes estão disponíveis. Os mesmos incluem os sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), o sistema de estágio de Okuda, o sistema de estadiamento de TNM, a pontuação de JIS, a pontuação de CLIP, a pontuação de CUP, a classificação de French e o sistema de ER (Pons et al., HPB, 7(1):35 a 41, 2005). O sistema BCLC categoriza o HCC com base nas características do tumor, função hepática, situação de desempenho e sintomas relacionados ao câncer. Os agrupamentos de estágio de BCLC incluem:

Estágio muito inicial. O tumor tem menos de 2 cm. Não há pressão aumentada na veia portal. Os níveis de bilirrubina são normais. Cirurgia é usualmente recomendada.

Estágio inicial. O tumor tem menos de 5 cm. A função

hepática varia. Pode não haver pressão aumentada na veia portal, pressão aumentada na veia portal e níveis de bilirrubina normais ou pressão aumentada na veia portal e níveis de bilirrubina aumentados. As pessoas com doença em estágio inicial podem ser candidatas para um transplante de fígado, cirurgia ou ablação por radiofrequência (RFA).

Estágio intermediário. O tumor pode ser grande ou pode haver múltiplos tumores. Os médicos usualmente recomendam terapias regionais, tal como quimioembolização transarterial.

Estágio avançado. O tumor invadiu a veia portal ou espalhou-se para outras partes do corpo, tais como os pulmões e ossos. Terapia direcionada é geralmente recomendada.

[0097] As diretrizes com base em evidência para o diagnóstico e tratamento de HCC foram estabelecidas e adotadas (El-Serag, et al., Ann. Intern. Med., 139(10):817 a 823, 2003; Llovet, et al., Lancet, 362(9399):1.907 a 1.917, 2003). Os avanços tecnológicos recentes para pacientes com HCC em estágio inicial incluem ressecção cirúrgica, tratamentos localizados, tal como ablação por radiofrequência (RFA), injeção percutânea de etanol (PEI), crioterapia e quimioembolização transarterial (TACE). As opções de tratamento para HCC são determinadas por estágio da doença. Para HCC em estágio muito inicial, a ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha em pacientes sem cirrose. Entre os pacientes que têm cirrose subjacente, transplante de fígado ortotópico é a opção de tratamento associada ao risco mais baixo de reincidência de tumor. Para pacientes com HCC em estágio inicial que não são elegíveis para ressecção cirúrgica ou transplante, RFA é provavelmente o melhor tratamento alternativo, embora PEI e crioablação também sejam rotineiramente realizados. Outras opções de tratamento locorregionais para HCC incluem TACE transarterial, que tem mostrado melhorar a sobrevivência entre pacientes com função hepática preservada e HCC irresssecável cuja doença é muito grande ou muito multifocal para técnicas de ablação percutânea, assim como radioembolização, que tem sido usada

como tratamento paliativo em HCC em estágio intermediário. Entretanto, a reincidência devido a células tumorais residuais é uma característica clínica de HCC e, por fim, leva a um estágio avançado, em que cirurgia, RFA e TACE não são mais adequados.

[0098] Esta revelação fornece e métodos para tratar um HCC irressecável com o uso de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

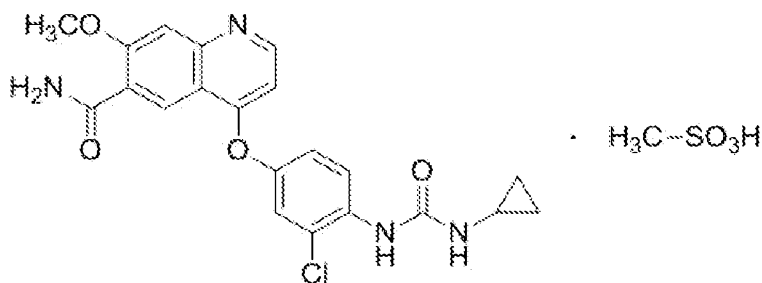
Lenvatinib

[0099] Foram desenvolvidos alguns inibidores de quinases como agentes antitumorais. Por exemplo, é conhecido que um grupo de compostos tendo atividade inibidora contra tirosina quinases receptoras, como receptor do fator de crescimento vascular endotelial (VEGFR), inibem a angiogênese e são considerados uma nova classe de agentes antitumorais. O lenvatinib é um inibidor de tirosina quinase receptora de múltiplos alvos que inibe as atividades de quinase de VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e VEGFR3 (FLT4). O lenvatinib inibe outras tirosina quinases receptoras que foram implicadas em angiogênese patológica, crescimento tumoral e progressão de câncer adicionalmente a suas funções celulares normais, incluindo receptores de fator de crescimento de fibroblasto (FGF) FGFR1, FGFR2, FGFR3 e FGFR4; receptor rearranjado durante transfecção (RET), KIT e receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFR α). O lenvatinib também exibe atividade antiproliferativa em linhagens celulares de carcinoma hepatocelular dependentes de sinalização de FGFR ativada com uma inibição concomitante de fosforilação de substrato de receptor de FGF 2 α (FRS2 α).

[00100] O termo "lenvatinib" refere-se a 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolinocarboxamida. Este composto é revelado no Exemplo 368 (ver, coluna 270) da Patente U.S. No. 7,253,286. A Patente U.S. No. 7,253,286 é incorporada aqui por referência na sua totalidade. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" não está particularmente restringido quanto ao tipo de sal. Os exemplos de tais sais

incluem, porém sem limitação, sal de adição de ácido inorgânico, tal como sal do ácido clorídrico, sal do ácido sulfúrico, sal do ácido carbônico, sal bicarbonato, sal do ácido bromídrico e sal do ácido iodídrico; sal de adição de ácido orgânico carboxílico, tal como sal do ácido acético, sal do ácido maleico, sal do ácido láctico, sal do ácido tartárico e sal do ácido trifluoroacético; sal de adição de ácido orgânico sulfônico, tal como sal do ácido metanossulfônico, sal do ácido hidroximetanossulfônico, sal do ácido hidroxietanossulfônico, sal do ácido benzenossulfônico, sal do ácido toluenossulfônico e sal de taurina; sal de adição de amina, tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de procaína, sal de picolina, sal de diciclo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)metano e sal de fenetilbenzilamina; e sal de adição de aminoácido como sal de arginina, sal de lisina, sal de serina, sal de glicina, sal de ácido aspártico e sal de ácido glutâmico. Em uma modalidade, o sal farmacologicamente aceitável é um sal do ácido metanossulfônico ("mesilato"). A forma de sal do ácido metanossulfônico (isto é, o mesilato) de lenvatinib é revelada na Patente nº U.S. 7.612.208, que está incorporada ao presente documento a título de referência em sua totalidade. O nome químico do mesilato de lenvatinib é metanossulfonato de 4-[3-cloro-4-(N'-ciclopropilureido)fenoxi]-7-metoxiquinolina-6-carboxamida e sua estrutura química é fornecida abaixo:

Substância Química 1



[00101] O mesilato de lenvatinib é também denominado LENVIMA^(marca registrada).

[00102] O mesilato de lenvatinib é um pó branco a amarelo avermelhado pálido. É ligeiramente solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol (desidratado). A constante de dissociação (valor de pKa) de mesilato de lenvatinib é 5,05 a 25 °C. O coeficiente de separação (valor de log P) é 3,30.

Administração

[00103] Conforme mostrado nos Exemplos, que descrevem, entre outros, os resultados de um teste clínico em seres humanos de fase 3 aberto em indivíduos com HCC irressecável, o lenvatinib mostrou ser não inferior a sorafenib em sobrevivência geral (mediana 13,6 meses com lenvatinib vs. 12,3 meses com sorafenib; taxa de risco [HR]: 0,92; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,79 a 1,06). O lenvatinib prolongou a sobrevivência livre de progressão (mediana 7,3 vs. 3,6 meses; HR: 0,64; 95% CI, 0,55 a 0,75; $P < 0,001$) versus sorafenib. A taxa de resposta objetiva foi 41% com lenvatinib versus 12% com sorafenib ($P < 0,001$). Em suma, o lenvatinib melhorou a sobrevivência livre de progressão, o tempo para progressão e a taxa de resposta objetiva versus sorafenib. Assim, o lenvatinib pode ser usado para o tratamento de HCC.

[00104] O lenvatinib ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo pode ser administrado oralmente a um indivíduo humano que precisa do mesmo (por exemplo, um indivíduo humano que tem HCC avançado, uHCC ou uHCC avançado) por quaisquer meios que o provedor de saúde considere útil.

[00105] Para administração oral, o composto de lenvatinib pode estar na forma de, por exemplo, um tablete, uma cápsula, uma suspensão ou um líquido. A composição farmacêutica é, de preferência, produzida na forma de uma unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente ativo. Os exemplos de tais unidades de dosagem são

cápsulas, tabletes, pós, grânulos ou uma suspensão, com aditivos convencionais, tal como lactose, manitol, amido de milho ou amido de batata; com aglutinantes, tal como celulose cristalina, derivados de celulose, acácia, amido de milho e gelatinas; com desintegradores, tal como amido de milho, amido de batata ou carboximetilcelulose sódica; e com lubrificantes, tal como talco ou estearato de magnésio. O ingrediente (ou ingredientes) ativo pode ser também administrado por injeção como uma composição em que, por exemplo, solução salina, dextrose ou água pode ser usada como um carreador farmaceuticamente aceitável.

[00106] Em uma modalidade, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) é administrado ao indivíduo humano como uma cápsula. A cápsula pode conter lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) equivalente a 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg ou 12 mg de lenvatinib. Em certos casos, a cápsula contém mesilato de lenvatinib equivalente a 4 mg de lenvatinib. Em certos casos, a cápsula contém mesilato de lenvatinib equivalente a 8 mg de lenvatinib. Em certos casos, a cápsula contém mesilato de lenvatinib equivalente a 12 mg de lenvatinib. Em algumas modalidades, essas cápsulas também contêm um ou mais dos seguintes ingredientes inativos: carbonato de cálcio, manitol, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil celulose (tipo H) e talco. Em algumas modalidades, o invólucro dessas cápsulas é um invólucro de hipromelose e pode conter um ou mais dentre: dióxido de titânio, amarelo de óxido férrico e vermelho de óxido férrico. A tinta de impressão usada na cápsula pode conter um ou mais dentre: goma-laca, óxido de ferro negro, hidróxido de potássio e propileno glicol.

[00107] Em certas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) é administrado ao indivíduo humano a uma dose de 12 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser administrada, por exemplo, como três cápsulas de 4 mg

oralmente uma vez ao dia. Em outras modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) é administrado ao indivíduo humano a uma dose de 8 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser administrada, por exemplo, como duas cápsulas de 4 mg oralmente uma vez ao dia. Em algumas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) é administrado ao indivíduo humano a uma dose de 4 mg uma vez ao dia. Essa dose pode ser administrada, por exemplo, como uma cápsula de 4 mg oralmente uma vez ao dia. Em algumas modalidades, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) é administrado ao indivíduo humano a uma dose de 4 mg dia sim, dia não. Essa dose pode ser administrada, por exemplo, como uma cápsula de 4 mg oralmente uma vez dia sim, dia não.

[00108] Recomenda-se que o indivíduo tome lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo uma vez a cada dia aproximadamente na mesma hora, com ou sem alimento.

[00109] Se o paciente for incapaz de engolir as cápsulas de lenvatinib inteiras, o paciente pode usar um copo para medir cerca de uma colher de sopa de água ou suco de maçã em um copo e colocar as cápsulas de fármaco no líquido sem quebrar ou esmagar as mesmas. As cápsulas devem ser deixadas no líquido por pelo menos 10 minutos e o conteúdo, então, agitado por pelo menos 3 minutos. O paciente pode, então, beber essa mistura. Após beber, o paciente deve enxaguar o copo com uma quantidade pequena de água ou suco de maçã adicional e engolir o líquido.

[00110] Em certas modalidades, lenvatinib ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado a um indivíduo que tem um HCC (por exemplo, HCC avançado ou HCC irresssecável) uma vez ao dia por pelo menos 7 semanas, pelo menos 14 semanas, pelo menos 28 semanas, pelo menos 56 semanas, pelo menos 84 semanas, pelo menos 112 semanas,

pelo menos 140 semanas, pelo menos 168 semanas ou pelo menos 196 semanas.

Métodos de Tratamento para Controlar, Reduzir ou Prevenir Eventos Adversos

[00111] Um problema principal no tratamento de um indivíduo com uma nova terapia é o desenvolvimento de um evento (ou eventos) adverso emergente do tratamento (TEAE). Um evento adverso emergente do tratamento é qualquer evento adverso que não estava presente no indivíduo antes do início do tratamento ou qualquer evento adverso já presente que piora em intensidade ou frequência após a exposição ao tratamento. Em certas modalidades, o evento adverso é um evento adverso persistente e intolerável.

[00112] The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE, publicado em: 28 de maio de 2009; v4.03: 14 de junho de 2010) (incorporado a título de referência ao presente documento em sua totalidade) é uma terminologia descritiva que pode ser utilizada para relatório de eventos adversos. O CTCAE fornece uma escala de classificação (gravidade) para cada termo de evento adverso. Um Evento Adverso (AE) é qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma conclusão de laboratório anormal), sintoma ou doença temporariamente associado ao uso de um tratamento ou procedimento médico que pode ou não ser considerado relacionado ao tratamento ou procedimento médico. Um AE é um termo que é uma representação exclusiva de um evento específico usado para documentação médica e análises científicas. Um AE pode ser graduado. O grau de CTCAE refere-se à gravidade do AE. O CTCAE exibe Graus 1 a 5 com descrições clínicas exclusivas de gravidade para cada AE com base nesta diretiva:

Grau 1: leve; assintomático ou sintomas leves; observações clínicas ou diagnósticas apenas; intervenção não indicada.

Grau 2: Moderado; intervenção mínima, local ou não

invasiva indicada; Atividades da Vida Diária instrumentais adequadas à idade (ADL) limitadas. ["ADL Instrumental" refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, gerenciar dinheiro, etc.]

Grau 3: Grave ou medicamente significativo, mas não imediatamente fatal; hospitalização ou prolongamento de hospitalização indicado; incapacitante; ADL de autocuidado limitadas. ["ADL de Autocuidado" refere-se a tomar banho, colocar e tirar a roupa, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicações e não acamado.]

Grau 4: Consequências fatais; intervenção urgente indicada.

Grau 5: Morte relacionada a AE.

[00113] Nem todos os Graus são adequados para todos os AEs. Portanto, alguns AEs são listados no CTCAE com menos do que cinco opções para seleção de Grau.

[00114] A terapia com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, mesilato de lenvatinib) pode levar a eventos adversos emergentes do tratamento (consultar os Exemplos). Em certas modalidades, o evento adverso associado à terapia com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um AE persistente e intolerável. Em certos casos, o AE persistente e intolerável é um AE de Grau 2. Em outros casos, o AE persistente e intolerável é um AE de Grau 3. Em certas modalidades, o evento adverso associado à terapia com o uso de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um AE de Grau 4. Em ainda outros casos, o AE persistente e intolerável é uma anormalidade de laboratório de Grau 4. Em certos casos, o AE de Grau 2 ou Grau 3 é uma toxicidade não hematológica. Em outros casos, o AE de Grau 3 ou Grau 4 é uma toxicidade hematológica. Em ainda outros casos, o AE de Grau 3 é proteinúria. As reações adversas mais comuns observadas em indivíduo com HCC tratados com lenvatinib foram, em ordem de frequência

decrecente, hipertensão, fadiga, diarreia, apetite diminuído, artralgia/mialgia e peso diminuído.

[00115] A hipertensão é um distúrbio caracterizado por um aumento patológico na pressão sanguínea; uma elevação repetida na pressão sanguínea que excede 140 por 90 mm Hg e é graduada conforme segue:

Grau 1: Pré-hipertensão (BP sistólica 120 a 139 mm Hg ou BP diastólica 80 a 89 mm Hg)

Grau 2: Hipertensão em estágio 1 (BP sistólica 140 a 159 mm Hg ou BP diastólica 90 a 99 mm Hg); intervenção médica indicada; recorrente ou persistente (≥ 24 horas); aumento sintomático por >20 mm Hg (diastólica) ou a $>140/90$ mm Hg se anteriormente WNL; monoterapia indicada
Pediátrica: recorrente ou persistente (≥ 24 horas) BP $>ULN$; monoterapia indicada

Grau 3: Hipertensão em estágio 2 (BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg); intervenção médica indicada; mais de um fármaco ou terapia mais intensiva do que anteriormente usado indicado
Pediátrica: Mesmo que para adulto

Grau 4: Consequências fatais (por exemplo, hipertensão maligna, déficit neurológico temporário ou permanente, crise hipertensiva); intervenção urgente indicada
Pediátrica: Mesmo que para adulto

Grau 5: Morte

[00116] A fadiga é um distúrbio caracterizado por um estado de fraqueza generalizada com uma incapacidade acentuada de reunir energia suficiente para realizar atividades diárias e é graduada conforme segue:

Grau 1: Fadiga aliviada por descanso.

Grau 2: Fadiga não aliviada por descanso ou atividades da vida diária instrumentais limitadas (ADL). ADL Instrumental refere-se a preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, gerenciar dinheiro, etc.

Grau 3: Fadiga não aliviada por descanso, ADL de

autocuidado limitadas. ADL de Autocuidado refere-se a tomar banho, colocar e tirar a roupa, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicações e não acamado.

Grau 4: Grau não está disponível.

Grau 5: Grau não está disponível.

[00117] A diarreia é um distúrbio caracterizado por movimentos intestinais frequentes e aguados e é graduada conforme segue:

Grau 1: Aumento de <4 evacuações por dia em relação à linha de base; aumento leve em saída de ostomia em comparação com a linha de base

Grau 2: Aumento de 4 a 6 evacuações por dia em relação à linha de base; aumento moderado em saída de ostomia em comparação com a linha de base

Grau 3: Aumento de ≥ 7 evacuações por dia em relação à linha de base; incontinência; hospitalização indicada; aumento grave em saída de ostomia em comparação com a linha de base; ADL de autocuidado limitada

Grau 4: Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada

Grau 5: morte

[00118] O apetite diminuído (anorexia) é um distúrbio caracterizado por uma perda de apetite e é graduado conforme segue:

Grau 1: Perda de apetite sem alteração em hábitos alimentares

Grau 2: Ingestão oral alterada sem perda de peso significativa ou má nutrição; suplementos nutricionais orais indicados

Grau 3: Associado a perda de peso significativa ou má nutrição (por exemplo, ingestão oral calórica e/ou de fluidos inadequada); alimentação por tubo ou TPN indicado

Grau 4: Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada

Grau 5: Morte

[00119] A artralgia é um distúrbio caracterizado por uma sensação de desconforto acentuado em uma articulação e é graduada conforme segue:

Grau 1: Dor leve

Grau 2: Dor moderada; ADL instrumentais limitadas

Grau 3: Dor intensa; ADL de autocuidado limitadas

Grau 4: Não disponível

Grau 5: Não disponível

[00120] A mialgia é um distúrbio caracterizado por sensação de desconforto acentuado que se origina de um músculo ou grupo de músculos e é graduada conforme segue:

Grau 1: Dor leve

Grau 2: Dor moderada; ADL instrumentais limitadas

Grau 3: Dor intensa; ADL de autocuidado limitadas

Grau 4: Não disponível

Grau 5: Não disponível

[00121] O peso diminuído (perda de peso) é uma constatação caracterizada por uma diminuição em peso corporal geral; para pediatria, menor que a curva de crescimento de linha de base, e é graduado conforme segue:

Grau 1: Perda de peso 5 a <10% da linha de base; intervenção não indicada

Grau 2: 10 a <20% da linha de base; suporte nutricional indicado

Grau 3: $\geq 20\%$ da linha de base; alimentação por tubo ou TPN indicado

Grau 4: Não disponível

Grau 5: Não disponível

[00122] As reações adversas sérias mais comuns ($\geq 2\%$) em pacientes tratados com LENVIMA foram encefalopatia hepática (4%), insuficiência hepática (3%), ascite (3%) e apetite diminuído (2%).

[00123] A encefalopatia hepática compreende distúrbios hepatobiliares e é graduada conforme segue:

Grau 1: Assintomático ou sintomas leves; observações clínicas ou diagnósticas apenas; intervenção não indicada

Grau 2: Moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; ADL instrumentais adequadas à idade limitadas

Grau 3: Grave ou medicamento significativo, mas não imediatamente fatal; hospitalização ou prolongamento de hospitalização existente indicado; incapacitante; ADL de autocuidado limitadas

Grau 4: Consequências fatais; intervenção urgente indicada.

Grau 5: Morte

[00124] A insuficiência hepática é um distúrbio caracterizado pela incapacidade do fígado de metabolizar produtos químicos no corpo. Os resultados de teste de laboratório revelam níveis plasmáticos anormais de amônia, bilirrubina, desidrogenase láctica e fosfatase alcalina. A insuficiência hepática é graduada conforme segue:

Grau 1: Não disponível

Grau 2: Não disponível

Grau 3: Asterixia ou encefalopatia leve ou ADL de autocuidado limitadas

Grau 4: Encefalopatia moderada a grave ou coma ou consequências fatais

Grau 5: Morte

[00125] A ascite é um distúrbio caracterizado por acúmulo de fluido sérico ou hemorrágico na cavidade peritoneal e é graduado conforme segue:

Grau 1: Assintomático ou observações clínicas ou diagnósticas apenas ou intervenção não indicada

Grau 2: Sintomático ou intervenção médica indicada

Grau 3: Sintomas graves ou intervenção invasiva indicada

Grau 4: Consequências fatais ou intervenção operatória urgente indicada

Grau 5: Morte

[00126] As reações adversas levaram à redução ou à interrupção de dose em cerca de 62% dos pacientes que receberam LENVIMA. As reações adversas mais comuns (>5%) que resultaram em redução ou interrupção de dose de LENVIMA foram fadiga (9%), apetite diminuído (8%), diarreia (8%), proteinúria (7%), hipertensão (6%) e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%).

[00127] A proteinúria é um distúrbio caracterizado por resultados de teste de laboratório que indicam a presença de proteína excessiva na urina. A mesma é predominantemente albumina, mas também globulina, e é graduada conforme segue:

Grau 1: proteinúria 1+; proteína urinária <1,0 g/24 horas

Grau 2: Adultos: proteinúria 2+; proteína urinária 1,0 a 3,4 g/24 horas; Pediátrica: razão P/C (Proteína/Creatinina) na urina 0,5 a 1,9

Grau 3: Adultos: proteína urinária $\geq 3,5$ g/24 horas; Pediátrica: P/C na urina $>1,9$

Grau 4: Não disponível

Grau 5: Não disponível

[00128] A síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar é um distúrbio caracterizado por vermelhidão, desconforto acentuado, inchaço e formigamento nas palmas das mãos ou nas solas dos pés e é graduada conforme segue:

Grau 1: Alterações mínimas na pele ou dermatite (por exemplo, eritema, edema ou hiperqueratose)

sem dor

Grau 2: Alterações na pele (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose) com dor; ADL instrumentais limitadas

Grau 3: Alterações graves na pele (por exemplo, descamação, bolhas, sangramento, edema ou hiperqueratose) com dor; ADL de autocuidado limitadas

Grau 4: Não disponível

Grau 5: Não disponível

[00129] A descontinuação do tratamento devido a reações adversas ocorre em 20% dos pacientes no grupo tratado com LENVIMA. As reações adversas mais comuns ($\geq 1\%$) que resultaram em descontinuação de LENVIMA foram fadiga (1%), encefalopatia hepática (1%), hiperbilirrubinemia (1%) e insuficiência hepática (1%).

[00130] A hiperbilirrubinemia ("Bilirrubina sanguínea aumentada") é uma constatação baseada em resultados de teste de laboratório que indicam um nível anormalmente alto de bilirrubina no sangue. A bilirrubina em excesso está associada a icterícia.

Grau 1: $> 1,0$ ULN a $1,5 \times$ ULN (limite superior da faixa normal (ULN)).

Grau 2: $>1,5$ ULN a $3,0 \times$ ULN

Grau 3: $>3,0$ ULN a $10,0 \times$ ULN

Grau 4: $>10,0 \times$ ULN

Grau 5: Não disponível

[00131] Esta revelação fornece modificações de dose para terapia que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo mediante a ocorrência de um evento (ou eventos) adverso emergente do tratamento durante o curso de tratamento. Em certas modalidades, um indivíduo que tinha um peso de linha de base de 60 kg ou mais e que tem um HCC recebe um primeiro regime de dosagem que

compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia. Em outras modalidades, um indivíduo que tinha um peso de linha de base de menos que 60 kg e que tem um HCC recebe um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia. Em algumas modalidades, se um indivíduo que tem HCC e tem insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh, então, o indivíduo recebe um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia a despeito do peso corporal do indivíduo.

[00132] As recomendações exemplificativas para interrupção, redução e descontinuação de dose de LENVIMA para algumas reações adversas são listadas na Tabela I abaixo.

[Tabela 1] **Tabela I. Modificações de Dose para Reações Adversas Exemplificativas**

Reação Adversa	Gravidade^a	Modificações de Dose para LENVIMA
Hipertensão	Grau 3	• Suspender para Grau 3 que persiste a despeito de terapia anti-hipertensiva ideal. • Retomar em dose reduzida quanto a hipertensão estiver controlada em menor ou igual a Grau 2.
	Grau 4	• Descontinuar permanentemente para hipertensão fatal.
Disfunção Cardíaca	Grau 3	• Suspender até melhorar para Grau 0 ou 1 ou linha de base. • Retomar em uma dose reduzida ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência da reação adversa.
	Grau 4	• Descontinuar permanentemente.

Reação Adversa	Gravidade^a	Modificações de Dose para LENVIMA
Evento Tromboembólico Arterial	Qualquer Grau	• Descontinuar permanentemente.
Hepatotoxicidade	Grau 3 ou 4	• Suspende até melhorar para Grau 0 a 1 ou linha de base. • Retomar em uma dose reduzida ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência da hepatotoxicidade. • Descontinuar permanentemente para insuficiência hepática.
Insuficiência ou comprometimento renal	Grau 3 ou 4	• Suspende até melhorar para Grau 0 a 1 ou linha de base. • Retomar em uma dose reduzida ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência do comprometimento renal.

[Tabela 2] **Tabela I. (continuação) Modificações de Dose para Reações Adversas Exemplificativas**

Reação Adversa	Gravidade^a	Modificações de Dose para LENVIMA
Proteinúria	proteinúria de 2 g ou mais em 24 horas	• Suspende até menor ou igual a 2 gramas de proteinúria por 24 horas. • Retomar em uma dose reduzida. • Descontinuar para síndrome nefrótica.
Perfuração	Qualquer Grau	• Descontinuar permanentemente.

Reação Adversa	Gravidade^a	Modificações de Dose para LENVIMA
Gastrointestinal		
Formação de Fístula	Grau 3 ou 4	• Descontinuar permanentemente.
Prolongamento de QT	Aumento maior que 500 ms ou maior que 60 ms em relação à linha de base	• Suspender até melhorar a menor ou igual a 480 ms ou linha de base. • Retomar em uma dose reduzida.
Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível	Qualquer Grau	• Suspender até completamente solucionado. • Retomar em uma dose reduzida ou descontinuar dependendo da gravidade e persistência dos sintomas neurológicos.
Outros Adversos	Reação adversa de Grau 2 ou 3 persistente ou intolerável Anormalidade de Laboratório de Grau 4	• Suspender até melhorar para Grau 0 ou 1 ou linha de base • Retomar em dose reduzida.
	Reação adversa de Grau 4	• Descontinuar permanentemente.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0.

Toxicidade Não Hematológica

[00133] Em alguns casos, o indivíduo pode desenvolver uma reação adversa de Grau 1 ou Grau 2 tolerável (por exemplo, toxicidade não hematológica) após receber o primeiro regime de dosagem. Em tais casos, o tratamento do indivíduo pode continuar sem quaisquer alterações ao primeiro regime de dosagem. Após ou durante o período de tratamento com o primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia ou 8 mg/dia, se o indivíduo humano não desenvolver uma reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal (por exemplo, toxicidade não hematológica), o regime de dosagem pode ser mantido sem quaisquer alterações ao primeiro regime de dosagem.

[00134] Em algumas modalidades, o indivíduo desenvolve uma reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal (por exemplo, toxicidade não hematológica) durante o período de tratamento com o primeiro regime de dosagem que está relacionada à toxicidade de lenvatinib. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas ou 20 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em uma modalidade, o indivíduo desenvolve uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal dentro de 12 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em outra modalidade, o indivíduo desenvolve uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal dentro de 16 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em certos casos, a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável é hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 2, fadiga de Grau 3,

fadiga de Grau 2, eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3, eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 2, diarreia de Grau 3, diarreia de Grau 2, apetite diminuído de Grau 3, apetite diminuído de Grau 2, fadiga de Grau 3, fadiga de Grau 2, artralgia de Grau 3, artralgia de Grau 2, mialgia de Grau 3, mialgia de Grau 2, peso diminuído de Grau 3, peso diminuído de Grau 2, alopecia de Grau 2, disfonia de Grau 3, disfonia de Grau 2, náusea de Grau 3, náusea de Grau 2, dor abdominal de Grau 3, dor abdominal de Grau 2, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3 (intervalo corrigido QT de eletrocardiograma prolongado), prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 2, hipotireoidismo de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 2, vômito de Grau 3, vômito de Grau 2, constipação de Grau 3, constipação de Grau 2, erupção cutânea de Grau 3 e erupção cutânea de Grau 2. Em casos específicos, a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável é hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 2, fadiga de Grau 3, fadiga de Grau 2, diarreia de Grau 3, diarreia de Grau 2, apetite diminuído de Grau 3, apetite diminuído de Grau 2, artralgia de Grau 3, artralgia de Grau 2, mialgia de Grau 3, mialgia de Grau 2, peso diminuído de Grau 3 ou peso diminuído de Grau 2. Em certos casos, as toxicidades de Grau 2 podem ser determinadas como sendo toleráveis ou intoleráveis tanto pelo indivíduo quanto pelo provedor de saúde. Em certos casos, a anormalidade de laboratório de Grau 4 é aumento em aspartato aminotransferase de Grau 4, aumento em alanina aminotransferase de Grau 4, aumento em fosfatase alcalina de Grau 4, hipocalemia de Grau 4, hiponatremia de Grau 4, hipoglicemia de Grau 4, aumento em bilirrubina sanguínea de Grau 4, ou aumento em glutamyl transferase gama de Grau 4. Nas modalidades acima, o provedor de saúde pode determinar se a anormalidade de laboratório de Grau 4 é fatal ou não.

[00135] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal, após ter recebido o primeiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 12

mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o primeiro regime de dosagem e administrar ao indivíduo um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o segundo regime de dosagem é administrado após a interrupção do primeiro regime de dosagem e após a toxicidade não hematológica observada após o primeiro regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base. Em alguns casos, o primeiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em modalidades específicas, a reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 adversa é hipertensão, fadiga, diarreia, artralgia/mialgia, apetite diminuído ou peso diminuído. Se a toxicidade não hematológica de Grau 3 for hipertensão, em uma modalidade, são fornecidos ao indivíduo tratamento e terapia anti-hipertensivos com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é retomado a uma dose mais baixa (por exemplo, 8 ou 4 mg/dia) quando a hipertensão é controlada a menor ou igual ao Grau 1; entretanto, a terapia com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é descontinuada para hipertensão fatal.

[00136] Em alguns casos, até mesmo após a administração do segundo regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma reação adversa (por exemplo, toxicidade não hematológica). Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas

após a administração do segundo regime de dosagem. A toxicidade não hematológica após o segundo regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade não hematológica após o primeiro regime de dosagem. A toxicidade não hematológica após o segundo regime de dosagem pode ser uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é hipertensão. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é fadiga. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é artralgia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é mialgia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é diarreia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é apetite diminuído. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é peso diminuído.

[00137] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal, após ter recebido o segundo regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o segundo regime de dosagem e administrar ao indivíduo um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o terceiro regime de dosagem é administrado após a interrupção do segundo regime de dosagem e após a toxicidade não hematológica observada após o segundo regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base. Em alguns casos, o segundo regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em

modalidades específicas, a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável é hipertensão, fadiga, diarreia, apetite diminuído, artralgia/mialgia ou peso diminuído. Se a toxicidade não hematológica de Grau 3 for hipertensão, em uma modalidade, são fornecidos ao indivíduo tratamento e terapia anti-hipertensivos com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é retomado a uma dose mais baixa (por exemplo, 4 mg dia sim, dia não) quando a hipertensão é controlada a menor ou igual ao Grau 1; entretanto, a terapia com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é descontinuada para hipertensão fatal.

[00138] Em alguns casos, até mesmo após a administração do terceiro regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma reação adversa (por exemplo, toxicidade não hematológica). Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do terceiro regime de dosagem. A toxicidade não hematológica após o terceiro regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade não hematológica após o segundo regime de dosagem. A toxicidade não hematológica após o terceiro regime de dosagem pode ser uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é hipertensão. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é fadiga. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é artralgia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é mialgia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é diarreia. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é apetite diminuído. Em alguns casos, a toxicidade não hematológica é peso diminuído.

[00139] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório

de Grau 4 não fatal, após ter recebido o terceiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o terceiro regime de dosagem e administrar ao indivíduo um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg). Se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg, em certos casos, a terapia com lenvatinib pode ser descontinuada. Em certos casos, o quarto regime de dosagem é administrado após a interrupção do terceiro regime de dosagem e após a toxicidade não hematológica observada após o terceiro regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base. Em alguns casos, o terceiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal. Em modalidades específicas, a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 persistente e intolerável é hipertensão, fadiga, diarreia, apetite diminuído, artralgia/mialgia ou peso diminuído. Se a toxicidade não hematológica de Grau 3 for hipertensão, em uma modalidade, são fornecidos ao indivíduo tratamento e terapia anti-hipertensivos com lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é retomado a uma dose mais baixa quando a hipertensão é controlada a menor ou igual ao Grau 1; entretanto, a terapia com lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é descontinuada para hipertensão fatal.

[00140] Em algumas modalidades, se o indivíduo desenvolver toxicidade não hematológica de Grau 4 excluindo anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal após ter recebido o primeiro, o segundo, o terceiro ou o quarto regime de dosagem, o provedor de saúde pode terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não

hematológica de Grau 4 excluindo anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

[00141] Em algumas modalidades, uma anormalidade de laboratório de Grau 3 que não é clinicamente relevante com base em um julgamento do provedor de saúde é excluída de uma toxicidade não hematológica de Grau 3.

[00142] Nas modalidades acima, uma proteinúria de Grau 3 é excluída de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 para aqueles regimes de dosagem.

Toxicidade Hematológica de Graus 1 a 3 e/ou Proteinúria de Graus 1 a 3

[00143] Em algumas modalidades, o indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 1 ou Grau 2 ou proteinúria de Grau 1 ou Grau 2 durante o período de tratamento com o primeiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)) que está relacionado à toxicidade de lenvatinib. Em tais casos, o indivíduo pode continuar com o tratamento com o primeiro regime de dosagem. Entretanto, em alguns casos, o indivíduo pode desenvolver uma reação adversa de Grau 3 (por exemplo, toxicidade hematológica ou proteinúria) durante o período de tratamento com o primeiro regime de dosagem que está relacionado à toxicidade de lenvatinib. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas ou 20 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em uma modalidade, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de

Grau 3 dentro de 12 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em outra modalidade, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 dentro de 16 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em certos casos, a toxicidade hematológica de Grau 3 é trombopenia de Grau 3 (trombocitopenia; contagem de plaquetas diminuída), anemia de Grau 3 (hemoglobina diminuída), diminuição na contagem de glóbulos brancos de Grau 3 (contagem de leucócitos diminuída; glóbulos brancos diminuídos), neutropenia de Grau 3 (contagem de neutrófilos diminuída) ou linfocitopenia de Grau 3 (contagem de linfócitos diminuída).

[00144] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3, após ter recebido o primeiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o primeiro regime de dosagem e administrar ao indivíduo um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o segundo regime de dosagem é administrado após a interrupção do primeiro regime de dosagem e após a toxicidade não hematológica observada após o primeiro regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o primeiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 3. Em modalidades específicas, a toxicidade hematológica de Grau 3 é trombopenia de Grau 3 (trombocitopenia), anemia de Grau 3, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 3, neutropenia de Grau 3, ou linfocitopenia de Grau 3.

[00145] Em alguns casos, até mesmo após a administração do segundo regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do segundo regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o segundo regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o primeiro regime de dosagem. A toxicidade hematológica ou proteinúria após o segundo regime de dosagem pode ser uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00146] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3, após ter recebido o segundo regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o segundo regime de dosagem e administrar ao indivíduo um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o terceiro regime de dosagem é administrado após a interrupção do segundo regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 observada após o segundo regime de dosagem ser resolvido para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o segundo regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00147] Em alguns casos, até mesmo após a administração do terceiro regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do terceiro regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o terceiro regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o segundo regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o terceiro regime de dosagem pode ser uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00148] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3, após ter recebido o terceiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o terceiro regime de dosagem e administrar ao indivíduo um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o quarto regime de dosagem é administrado após a interrupção do terceiro regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 observada após o terceiro regime de dosagem ser resolvido para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o terceiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00149] Em alguns casos, até mesmo após a administração do quarto regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do terceiro regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o terceiro regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o segundo regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 após o terceiro regime de dosagem pode ser uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00150] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3, após ter recebido o quarto regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o quarto regime de dosagem e administrar ao indivíduo um quinto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg). Em alguns casos, se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg, o tratamento com lenvatinib pode ser descontinuado. Em certos casos, o quinto regime de dosagem é administrado após a interrupção do quarto regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3 observada após o terceiro regime de dosagem ser resolvido para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o quarto regime

de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria de Grau 3.

[00151] Em algumas modalidades, uma anormalidade de laboratório de Grau 3 que não é clinicamente relevante com base em um julgamento do provedor de saúde é excluída de uma toxicidade hematológica de Grau 3.

Toxicidade Hematológica de Grau 4

[00152] Em algumas modalidades, o indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o período de tratamento com o primeiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 12 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)) que está relacionado à toxicidade de lenvatinib. Em certos casos, o indivíduo desenvolve a toxicidade hematológica de Grau 4 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas ou 20 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em uma modalidade, o indivíduo desenvolve a toxicidade hematológica de Grau 4 dentro de 12 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em outra modalidade, o indivíduo desenvolve a toxicidade hematológica de Grau 4 dentro de 16 semanas após a administração do primeiro regime de dosagem. Em certos casos, a toxicidade hematológica de Grau 4 é trombopenia de Grau 4 (trombocitopenia; contagem de plaquetas diminuída), anemia de Grau 4, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 4, neutropenia de Grau 4, ou linfocitopenia de Grau 4.

[00153] Se o indivíduo desenvolver a toxicidade hematológica de Grau 4, após ter recebido o primeiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 12

mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o primeiro regime de dosagem e administrar ao indivíduo um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o segundo regime de dosagem é administrado após a interrupção do primeiro regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 4 observada após o primeiro regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o primeiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 4. Em modalidades específicas, a toxicidade hematológica de Grau 4 é trombopenia de Grau 4 (trombocitopenia), anemia de Grau 4, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 4, neutropenia de Grau 4, ou linfocitopenia de Grau 4.

[00154] Em alguns casos, até mesmo após a administração do segundo regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 4. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 4 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do segundo regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 4 após o segundo regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade hematológica de Grau 4 após o primeiro regime de dosagem. A toxicidade hematológica após o segundo regime de dosagem pode ser uma toxicidade hematológica de Grau 4 persistente ou intolerável.

[00155] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 4, após ter recebido o segundo regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8

mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o segundo regime de dosagem e administrar ao indivíduo um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg). Em certos casos, o terceiro regime de dosagem é administrado após a interrupção do segundo regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 4 observada após o segundo regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o segundo regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 4.

[00156] Em alguns casos, até mesmo após a administração do terceiro regime de dosagem, um indivíduo pode desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 4. Em certos casos, o indivíduo desenvolve uma toxicidade hematológica de Grau 4 dentro de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas ou 12 semanas após a administração do terceiro regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 4 após o terceiro regime de dosagem pode ser igual ou diferente da toxicidade hematológica de Grau 4 após o segundo regime de dosagem. A toxicidade hematológica de Grau 4 após o terceiro regime de dosagem pode ser uma toxicidade hematológica de Grau 4 persistente ou intolerável.

[00157] Se o indivíduo desenvolver uma toxicidade hematológica de Grau 4, após ter recebido o terceiro regime de dosagem (isto é, lenvatinib ou a sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg) ou 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg)), o provedor de saúde pode terminar o terceiro

regime de dosagem e administrar ao indivíduo um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não (se o paciente tiver um peso corporal de linha de base maior ou igual a 60 kg). Se o paciente tiver um peso corporal de linha de base menor do que 60 kg, a terapia com lenvatinib pode, em algumas modalidades, ser descontinuada. Em certos casos, o quarto regime de dosagem é administrado após a interrupção do terceiro regime de dosagem e após a toxicidade hematológica de Grau 4 observada após o terceiro regime de dosagem ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base. Em alguns casos, o terceiro regime de dosagem é terminado apenas após o início do gerenciamento médico da toxicidade hematológica de Grau 4.

[00158] As modificações de dose discutidas acima podem ser úteis para permitir que um indivíduo que desenvolve uma reação adversa à terapia com lenvatinib (por exemplo, uma toxicidade não hematológica, uma toxicidade hematológica, proteinúria ou uma anormalidade de laboratório) continue com e se beneficie da terapia com lenvatinib.

[00159] A Tabela II abaixo lista reduções de dose exemplificativas para LENVIMA devido a reações adversas após a administração de um primeiro regime de dosagem discutido acima.

[Tabela 3] **Tabela II. Modificações de Dose Exemplificativas para LENVIMA**

Indicação	Primeira Redução de Dosagem para	Segunda Redução de Dosagem para	Terceira Redução de Dosagem para
HCC (por exemplo, HCC irressecável)			
Peso real 60 kg ou mais	8 mg uma vez ao dia	4 mg uma vez ao dia	4 mg dia sim, dia não
Peso real menor do que 60 kg	4 mg uma vez ao dia	4 mg dia sim, dia não	Descontinuar

[00160] Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar melhor a invenção reivindicada e não devem ser interpretados como limitadores do escopo da invenção. Até o ponto em que os materiais específicos são mencionados, os mesmos são apenas para propósitos ilustrativos e não se destinam a limitar a invenção. Uma pessoa versada na técnica pode desenvolver meios ou reagentes equivalentes sem o exercício de capacidade inventiva e sem se afastar do escopo da invenção.

Exemplos

Exemplo 1: Lenvatinib para Carcinoma Hepatocelular Irressecável

Esse Exemplo descreve o estudo de não inferioridade de fase 3 aberto com o uso de lenvatinib em HCC irressecável. Nesse estudo, 478 pacientes foram randomizados para lenvatinib (peso corporal ≥ 60 kg: 12 mg/dia; < 60 kg: 8 mg/dia) e 476 para sorafenib 400 mg duas vezes ao dia. O ponto final primário foi a sobrevivência geral. Os pontos finais secundários incluíram sobrevivência isenta de progressão, tempo para progressão, taxa de resposta objetiva, segurança e qualidade de vida.

Material e Métodos

Elegibilidade do Estudo

[00161] Os pacientes que foram elegíveis para arrolamento tinham HCC irressecável com diagnóstico confirmado histológica ou citologicamente ou com diagnóstico confirmado clinicamente em conformidade com os critérios da Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado. Os pacientes incluídos também tinham ≥ 1 lesão-alvo mensurável, com base nos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores sólidos (Lencioni 2010) modificados; Barcelona categorização de estágio B ou C do Barcelona Clinic Liver Cancer (Bruix Hepatology 2011); classe de Child-Pugh A; e situação de desempenho de Eastern Cooperative Oncology Group ≤ 1 . Todos os pacientes elegíveis tinham pressão sanguínea controlada ($\leq 150/90$ mm Hg) e função adequada do órgão. Pacientes com $\geq 50\%$ de

ocupação do fígado, clara invasão do duto biliar ou invasão da veia portal na veia portal principal foram excluídos. Pacientes também foram excluídos se tiverem recebido terapia sistêmica anterior para HCC.

Supervisão do Estudo

[00162] O estudo foi aprovado por todos os conselhos de revisão institucionais relevantes e foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque e leis locais. O teste foi registrado antes do início do arrolamento de paciente. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito antes de passar por quaisquer procedimentos específicos para o estudo. O estudo foi supervisionado por um comitê de monitoramento de dados independente.

Projeto de Estudo

[00163] Este estudo de não inferioridade aberto randomizado de fase 3 multicentralizado foi conduzido por todas as regiões Ásia-Pacífico, Europa e América do Norte. Os pacientes foram recrutados de 1 de março de 2013 a 30 de julho de 2016. A randomização foi estratificada de acordo com a região (regiões Ásia-Pacífico ou Ocidente), invasão da veia portal macroscópica e/ou disseminação extra-hepática (sim ou não), situação de desempenho de Eastern Cooperative Oncology Group (0 ou 1) e peso corporal (<60 kg ou ≥60 kg). Dentro dos fatores de estratificação, os pacientes foram aleatoriamente atribuídos (1:1) para receber lenvatinib oral a uma dosagem de 12 mg por dia (para peso corporal ≥60 kg) ou 8 mg por dia (para peso corporal <60 kg) ou sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias. Interrupções e reduções de dosagem para toxicidades relacionadas a lenvatinib (para 8 e 4 mg por dia ou 4 mg dia sim, dia não) foram permitidas. Modificações à dosagem de sorafenib foram implantadas de acordo com as informações de prescrição em cada região.

Pontos Finais e Avaliações

[00164] O ponto final primário foi a sobrevivência geral. Os pontos finais secundários incluíram sobrevivência isenta de progressão,

tempo para progressão, taxa de resposta objetiva e qualidade de vida como medições incluindo o uso dos questionários de saúde EORTC QLQ-C30 (Cocks, J, Clin. Oncol., 29:89 a 96, 2011, Giesinger, J., Clin. Epidemiol., 69:79 a 88, 2016) e EORTC QLQ-HCC18 específico para HCC (Chie, Hepatology, 55(4):1.122 a 1.129, 2012).

[00165] Os tumores foram avaliados em conformidade com mRECIST (Lencioni R., Semin Liver Dis., 30(1):52-60, 2010); RECIST 1.1 foi aplicado para lesões não hepáticas (Eisenhauer, Eur J Cancer, 45(2):228 a 247, 2009). O fígado foi examinado com tomografia computadorizada ou imagiologia por ressonância magnética foi realizada com o uso de uma técnica de varredura trifásica. Avaliações foram realizadas a cada 8 semanas até a progressão da doença. Os questionários de qualidade de vida foram administrados na linha de base, no dia 1 de cada ciclo de tratamento subsequente e na visita fora do tratamento.

[00166] As avaliações de segurança incluíram o registro dos sinais vitais, teste laboratorial hematológico e bioquímico, urinálise e eletrocardiografia. Os eventos adversos foram classificados de acordo com National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versão 4.0 (CTCAE v4.0, NCI 2013).

Análise Estatística

[00167] O ponto final primário da sobrevivência geral foi primeiramente testado para não inferioridade, depois para superioridade. O número exigido de eventos para a análise primária foram 700 mortes, com base no conjunto de análises completo. A HR e seu intervalo de confiança de 95% (CI) foram estimados a partir de um modelo de risco proporcional de Cox com o grupo de tratamento como um fator e com a análise estratificada de acordo com os mesmos fatores aplicados para randomização. A margem de não inferioridade foi definida a 1,08 com base nos testes de fase 3 anteriores de sorafenib (Llovet NEJM 2008, Cheng Lancet Oncol 2009).

[00168] Um procedimento de sequência fixa foi seguido para controlar a taxa de erro do tipo I geral de análises para os pontos finais de eficácia primários e secundários a $\alpha=0,05$ (dois lados). Após a não inferioridade ter sido declarada, os pontos finais de eficácia secundários foram testados. As diferenças na sobrevivência isenta de progressão e tempo para progressão foram avaliadas com o uso de um teste estratificado com fatores de estratificação de randomização, com a HR associada e seu CI de 95%. Uma diferença na taxa de resposta objetiva foi avaliada com o uso do teste de qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel com fatores de estratificação randomizados como estratos, com o índice de probabilidades associado e seu CI de 95%. Para avaliar a futilidade, 2 análises interinas (a 30% e 70% do número-alvo de eventos) foram realizadas com o uso da probabilidade preditiva bayesiana em um projeto de não inferioridade pelo comitê de monitoramento de dados independente.

Pacientes

[00169] Um total de 954 pacientes de 20 países foram aleatoriamente atribuídos para receber lenvatinib (478 pacientes) ou sorafenib (476 pacientes) (Figura 5). A análise de eficácia seguiu o princípio de intenção de tratar. Apenas os pacientes que receberam o tratamento (lenvatinib, 476 pacientes; sorafenib, 475 pacientes) foram incluídos na análise de segurança. As características do paciente na linha de base foram bem balanceadas entre os grupos de tratamento, com a exceção de hepatite C e nível de alfa-fetoproteína de linha de base (Tabela 1).

[Tabela 4] **Tabela 1.** *Características Demográficas e de Doença na Linha de Base.*

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
Idade - anos			
Média	61,3	61,2	61,3

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
Desvio Padrão	11,7	12,0	11,8
Grupo de idade (anos) - número (%)			
<65	270 (56,5)	283 (59,5)	553 (58,0)
≥65 a <75	150 (31,4)	126 (26,5)	276 (28,9)
≥75	58 (12,1)	67 (14,1)	125 (13,1)
Sexo - número (%)			
Masculino	405 (84,7)	401 (84,2)	806 (84,5)
Feminino	73 (15,3)	75 (15,8)	148 (15,5)
Região - número (%)			
Ocidente	157 (32,8)	157 (33,0)	314 (32,9)
Ásia-Pacífico	321 (67,2)	319 (67,0)	640 (67,1)
Raça - número (%)			
Branca	135 (28,2)	141 (29,6)	276 (28,9)
Asiática	334 (69,9)	326 (68,5)	660 (69,2)
Peso corporal (kg) - número (%)			
<60	153 (32,0)	146 (30,7)	299 (31,3)
≥60	325 (68,0)	330 (69,3)	655 (68,7)
Situação de desempenho de ECOG - número (%)			
0	304 (63,6)	301 (63,2)	605 (63,4)
1	174 (36,4)	175 (36,8)	349 (36,6)
Classe de Child-Pugh - número (%)			
CP-A	475 (99,4)	471 (98,9)	946 (99,2)
CP-B	3 (0,6)	5 (1,1)	8 (0,8)
Invasão da veia portal macroscópica - número (%)			

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
Sim	109 (22,8)	90 (18,9)	199 (20,9)
Não	369 (77,2)	386 (81,1)	755 (79,1)
Disseminação extra-hepática - número (%)			
Sim	291 (60,9)	295 (62,0)	586 (61,4)
Não	187 (39,1)	181 (38,0)	368 (38,6)
Invasão da veia portal macroscópica, disseminação extra- hepática ou ambas - número (%)			
Sim	329 (68,8)	336 (70,6)	665 (69,7)
Não	149 (31,2)	140 (29,4)	289 (30,3)
Cirrose subjacente com base no histórico médico - número (%)			
Sim	243 (50,8)	231 (48,5)	474 (49,7)
Não	235 (49,2)	245 (51,5)	480 (50,3)

[Tabela 5] **Tabela 1. (Continuação)** *Características Demográficas e de Doença na Linha de Base.*

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
Estágio de Barcelona Clinic Liver Cancer - número (%)			
B (estágio intermediário)	104 (21,8)	92 (19,3)	196 (20,5)
C (estágio avançado)	374 (78,2)	384 (80,7)	758 (79,5)
Sítios de doença envolvidos - número (%)			
Fígado	441 (92,3)	430 (90,3)	871 (91,3)

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
Pulmão	163 (34,1)	144 (30,3)	307 (32,2)
Sítios de doença envolvidos por paciente - número (%)			
1	207 (43,3)	207 (43,5)	414 (43,4)
2	167 (34,9)	183 (38,4)	350 (36,7)
≥3	103 (21,5)	86 (18,1)	189 (19,8)
Etiologia da doença hepática crônica - número (%)			
Hepatite B	251 (52,5)	228 (47,9)	479 (50,2)
Hepatite C	91 (19,0)	126 (26,5)	217 (22,7)
Álcool	36 (7,5)	21 (4,4)	57 (6,0)
Outro	38 (7,9)	32 (6,7)	70 (7,3)
Desconhecido	62 (13,0)	69 (14,5)	131 (13,7)
Nível de alfa-fetoproteína de linha de base - ng/ml			
Número de pacientes	471	463	934
Média	17507,7	16678,5	17096,5
Desvio padrão	105137,4	94789,5	100088,8
Mediana	133,1	71,2	89,0
Faixa	0-1567470	0-1446396	0-1567470
Grupo de nível de alfa-fetoproteína de linha de base (ng/ml) - número (%)			
<200	255 (53,3)	286 (60,1)	541 (56,7)
≥200	222 (46,4)	187 (39,3)	409 (42,9)
Ausente	1 (0,2)	3 (0,6)	4 (0,4)
Terapia antiviral sistêmica			

	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Total (N = 954)
concomitante para Hepatite B ou C - número (%)	163 (34,1)	149 (31,3)	312 (32,7)
Terapia anterior - número (%)			
Procedimentos anticâncer anteriores	327 (68,4)	344 (72,3)	671 (70,3)
Radioterapia	49 (10,3)	60 (12,6)	109 (11,4)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

No momento do corte de dados (13 de novembro de 2016), a duração mediana de acompanhamento foram 27,7 meses no grupo lenvatinib e 27,2 meses no grupo sorafenib.

Eficácia

[00170] Lenvatinib demonstrou não inferioridade na sobrevivência geral em comparação a sorafenib. A sobrevivência geral mediana foram 13,6 meses (CI de 95%, 12,1 a 14,9) com lenvatinib em comparação a 12,3 meses (CI de 95%, 10,4 a 13,9) com sorafenib (HR: 0,92; CI de 95%, 0,79 a 1,06) (Figura 1). A sobrevivência geral média para o braço de tratamento com lenvatinib foi numericamente mais longa em todos os estratos pré-especificados, com a exceção dos pacientes do subgrupo de regiões ocidentais; e foi igual em pacientes que não tiveram nem invasão da veia portal macroscópica nem disseminação extra-hepática (Figura 3). Os pacientes com alfa-fetoproteína de linha de base <200 ng/ml tiveram sobrevivência geral mais longa do que aqueles com alfa-fetoproteína ≥200 ng/ml (Figura 3). A HR foi <1 favorecendo lenvatinib em ambos os subgrupos alfa-fetoproteína, mas houve mais pacientes com nível de alfa-fetoproteína de linha de base <200 ng/ml no braço sorafenib (60,1%) em comparação ao braço lenvatinib (53,3%, Tabela 1).

[00171] Lenvatinib demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em comparação a sorafenib em todos os pontos

finais de eficácia secundários conforme determinado pela avaliação de tumor com base em mRECIST. A sobrevivência isenta de progressão mediana para lenvatinib foram 7,4 meses (CI de 95%, 6,9 a 8,8 meses) em comparação a 3,7 meses (CI de 95%, 3,6 a 4,6 meses) com sorafenib (HR: 0,66; CI de 95%, 0,57 a 0,77; $P<0,001$) (Figura 2). Adicionalmente, a sobrevivência isenta de progressão em cada um dos subgrupos pré-especificado foi mais longa com lenvatinib em comparação a sorafenib (Figura 4). O tempo para progressão mediano foram 8,9 meses (CI de 95%, 7,4 a 9,2 meses) para pacientes no grupo lenvatinib em comparação a 3,7 meses (CI de 95%, 3,6 a 5,4 meses) para pacientes no grupo sorafenib (HR: 0,63; CI de 95%, 0,53 a 0,73; $P<0,001$) (Tabela 2 e Figura 6).

[Tabela 6] **Tabela 2. Medidas de Eficácia.**

Resultado	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)	Razão de risco (95% de CI)
Sobrevivência geral mediana (CI de 95%) - mo	13,6 (12,1–14,9)	12,3 (10,4–13,9)	0,92 (0,79–1,06)
Sobrevivência isenta de progressão mediana (CI de 95%) - mo	7,4 (6,9–8,8)	3,7 (3,6–4,6)	0,66 (0,57–0,77) $P<0,001$
Tempo para progressão mediano (CI de 95%) - mo	8,9 (7,4–9,2)	3,7 (3,6–5,4)	0,63 (0,53–0,73) $P<0,001$
Taxa de resposta objetiva*- número (%) 95% de CI	115 (24,1) 20,2–27,9	44 (9,2) 6,6–11,8	3,13† (2,15–4,56)
Resposta completa	6 (1,3)	2 (0,4)	$P<0,001$
Resposta parcial	109 (22,8)	42 (8,8)	
Doença estável	246 (51,5)	244 (51,3)	
Doença estável duradoura com duração de ≥ 23 semanas	167 (34,9)	139 (29,2)	
Doença progressiva	71 (14,9)	147 (30,9)	
Desconhecido/não avaliável	46 (9,6)	41 (8,6)	
Taxa de controle de doença‡ - número (%) 95% de CI	361 (75,5) 71,7–79,4	288 (60,5) 56,1–64,9	

*A taxa de resposta objetiva foi determinada de acordo com mRECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores sólidos modificados). †Índice de probabilidades. ‡A taxa de controle de doença é computada da seguinte forma: resposta completa + resposta parcial + doença estável. CI, intervalo de confiança.

[00172] O tempo para progressão mediano com tratamento com lenvatinib foi também numericamente mais longo em cada um dos estratos pré-especificados em comparação a sorafenib (Figuras 7 a 10). Lenvatinib mostrou uma taxa de resposta objetiva de 24,1% versus 9,2% para sorafenib (índice de probabilidades, 3,13; CI de 95%, 2,15 a 4,56; $P < 0,001$) (Tabela 2 e Figura 11). O índice de probabilidades favoreceu lenvatinib em todos os subgrupos pré-especificados, com a exceção do subgrupo etiologia do álcool (Figuras 12 a 14). A análise para sobrevivência geral com fatores de estratificação e outros subgrupos suporta a robustez do resultado de não inferioridade (Tabela 3).

[Tabela 7] **Tabela 3. Sobrevivência Geral com Fatores de Estratificação Ajustados por Características de Linha de Base.**

Características de linha de base	Taxa de risco para (Lenvatinib/Sorafenib) (CI de 95%)
Geral	0,916 (0,789–1,064)
Idade (<65, ≥65 a <75, ≥75 anos)	0,919 (0,791–1,067)
Sexo (masculino, feminino)	0,916 (0,789–1,064)
Região (Ásia-Pacífico, Ocidente)	0,915 (0,789–1,062)
Invasão da veia portal macroscópica (sim, não)	0,910 (0,784–1,057)
Disseminação extra-hepática (sim, não)	0,915 (0,788–1,062)
Invasão da veia portal macroscópica, disseminação extra-hepática ou ambas (sim, não)	0,908 (0,783–1,054)

Características de linha de base	Taxa de risco para (Lenvatinib/Sorafenib) (CI de 95%)
ECOG-PS (0, ≥1)	0,923 (0,795–1,071)
Peso corporal (<60 kg, ≥60 kg)	0,923 (0,796–1,071)
AFP na linha de base (<200 ng/ml, ≥200 ng/ml)	0,856 (0,736–0,995)
Terapia antiviral para HCB ou HCV (sim, não)	0,912 (0,785–1,059)
Número de sítios de doença na linha de base (1, 2, ≥3)	0,878 (0,755–1,020)
Etiologia (HBV, HCV, álcool)	0,855 (0,721–1,013)
Cirrose subjacente (sim, não)	0,916 (0,789–1,063)
Estágios de BCLC (estágio B, estágio C)	0,918 (0,791–1,067)
Procedimento anterior (sim, não)	0,902 (0,777–1,048)

AFP, alfa-fetoproteína; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; ECOG-PS, situação de desempenho de Eastern Cooperative Oncology Group; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C.

[00173] Digno de nota, 32,6% dos pacientes no braço lenvatinib e 38,7% no braço sorafenib receberam uma medicação anticâncer pós-estudo (incluindo terapia de investigação). Desses, 25,3% dos pacientes no braço lenvatinib e 11,8 % no braço sorafenib, respectivamente, receberam sorafenib durante o acompanhamento de sobrevivência. Na região ocidental, 26,1% dos pacientes no braço lenvatinib receberam medicação anticâncer durante o acompanhamento de sobrevivência versus 38,9% no braço sorafenib (Tabela 4).

[Tabela 8] **Tabela 4. Terapia Anticâncer Pós-estudo Durante o Acompanhamento de Sobrevivência.**

	Lenvatinib			Sorafenib		
	Ásia-Pacífico Subgrupo (N = 321)	Subgrupo Ocidente (N = 157)	Total (N = 478)	Subgrupo Ásia-Pacífico (N = 319)	Subgrupo Ocidente (N = 157)	Total (N = 478)
Receberam qualquer medicação anticâncer (não dada para qualquer procedimento) durante o acompanhamento de sobrevivência - número (%)	115 (35,8)	41 (26,1)	156 (32,6)	123 (38,6)	61 (38,9)	184 (38,7)
Passaram por qualquer procedimento anticâncer durante o acompanhamento de sobrevivência - número (%)	111 (34,6)	11 (7,0)	122 (25,5)	112 (35,1)	18 (11,5)	130 (27,3)

No braço lenvatinib, 7,0% dos pacientes na região ocidental tiveram qualquer procedimento anticâncer durante o acompanhamento em comparação a 11,0% dos pacientes no braço sorafenib nessa região.

Perfil de Efeito Colateral e Segurança

[00174] A duração mediana do tratamento de estudo para pacientes no grupo lenvatinib foi mais longa para pacientes no grupo sorafenib (5,7 versus 3,7 meses). Eventos adversos emergentes do tratamento ocorreram em 98,7% dos pacientes que receberam lenvatinib e 99,4% dos pacientes que receberam sorafenib. Ajustada por anos do paciente, a taxa de evento adverso foi 18,9 no grupo lenvatinib e 19,7 no grupo sorafenib. Eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3 ou mais ocorreram em 75,0% dos pacientes que receberam lenvatinib e 66,5% dos pacientes que receberam sorafenib (taxa de evento adverso: 3,2 versus 3,3). Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns dentre os pacientes que receberam lenvatinib (a uma dosagem de 8 mg ou 12 mg por dia) foram hipertensão (8 mg por dia, 43,0%; 12 mg por dia, 41,8%), diarreia (35,1%; 40,3%), apetite diminuído (33,1%; 34,5%) e peso diminuído (28,5%; 32,0%). No braço sorafenib, os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram eritrodisestesia palmo-plantar (52,4%), diarreia (46,3%), hipertensão (30,3%) e apetite diminuído (26,7%) (Tabela 5).

[Tabela 9] **Tabela 5. Eventos Adversos.**

	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
Eventos adversos emergentes do tratamento relacionados ao tratamento totais — número (%)	447 (93,9)	452 (95,42)
Eventos adversos emergentes do tratamento relacionados ao tratamento de grau >3 — número (%)	270 (56,7)	231 (48,6)
Eventos adversos		

emergentes do tratamento graves — número (%)	205 (43,1)		144 (30,3)	
Eventos adversos emergentes do tratamento que ocorrem em ≥15% dos pacientes em cada grupo de tratamento	Qualquer grau	Grau ≥ 3	Qualquer grau	Grau ≥ 3
<i>Número de pacientes (percentual)</i>				
Eritrodisestesia palmo- plantar	128 (26,9)	14 (2,9)	249 (52,4)	54 (11,4)
Diarreia	184 (38,7)	20 (4,2)	220 (46,3)	20 (4,2)
Hipertensão	201 (42,2)	111 (23,3)	144 (30,3)	68 (14,3)
Apetite diminuído	162 (34,0)	22 (4,6)	127 (26,7)	6 (1,3)
Peso diminuído	147 (30,9)	36 (7,6)	106 (22,3)	14 (2,9)
Fatiga	141 (29,6)	18 (3,8)	119 (25,1)	17 (3,6)
Alopecia	14 (2,9)	0 (0)	119 (25,1)	0 (0)
Proteinúria	117 (24,6)	27 (5,7)	54 (11,4)	8 (1,7)
Disfonia	113 (23,7)	1 (0,2)	57 (12,0)	0 (0)
Náusea	93 (19,5)	4 (0,8)	68 (14,3)	4 (0,8)
Dor abdominal	81 (17,0)	8 (1,7)	87 (18,3)	13 (2,7)
Contagem de plaquetas diminuída	87 (18,3)	26 (5,5)	58 (12,2)	16 (3,4)
Aspartato aminotransferase aumentada	65 (13,7)	24 (5,0)	80 (16,8)	38 (8,0)
Hipotireoidismo	78 (16,4)	0 (0)	8 (1,7)	0 (0)
Vômito	77 (16,2)	6 (1,3)	36 (7,6)	5 (1,1)
Constipação	76 (16,0)	3 (0,6)	52 (10,9)	0 (0)
Erupção cutânea	46 (9,7)	0 (0)	76 (16,0)	2 (0,4)

[00175] Eventos adversos fatais ocorreram por todo o tratamento e pareceram ocorrer em taxas similares em ambos os braços. Os eventos adversos fatais determinados pelo investigador como estando relacionados ao tratamento com lenvatinib ocorreram em 11 pacientes (2,3%) e incluíram insuficiência hepática (3 pacientes), hemorragia cerebral (3 pacientes) e insuficiência respiratória (2 pacientes). No grupo sorafenib, eventos adversos fatais relacionados ao tratamento ocorreram em 4 pacientes (0,8%) e incluíram hemorragia de tumor, acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência respiratória e morte repentina (1 evento por paciente).

[00176] Redução da dose de lenvatinib, interrupção de fármaco e descontinuação devido a eventos adversos ocorreram em 184 (38,7%), 248 (52,1%) e 94 (19,7%) pacientes, respectivamente. No braço sorafenib, redução de dose, interrupção de fármaco e descontinuação devido a eventos adversos ocorreram em 185 (38,9%), 193 (40,6%) e 69 (14,5%) pacientes, respectivamente. A intensidade de dose de lenvatinib média foi 7,0 mg (87,7%) no grupo de 8 mg/dia e 10,5 mg (87,5%) no grupo de 12 mg/dia. A intensidade de dose de sorafenib média foi 663,8 mg (83,0%).

Qualidade de Vida

[00177] As pontuações de linha de base nos questionários de saúde EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-HCC18 foram similares nos grupos de tratamento lenvatinib e sorafenib (Figura 15). Após o tratamento, as pontuações declinaram em ambos os grupos. A análise do tempo para deterioração clinicamente significativa mostrou que a deterioração de capacidade funcional, dor e diarreia de QLQ-C30 e nutrição e imagem corporal de QLQ-HCC18 foi observado mais cedo em pacientes tratados com sorafenib do que com lenvatinib (P nominal $<0,05$).

[00178] Os pacientes que receberam lenvatinib experimentaram menos casos de eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia e alopecia e mais casos de hipertensão, proteinúria, disfonia e hipotireoidismo do que pacientes que receberam sorafenib. Embora as pontuações de qualidade

de vida tenham declinado em ambos os grupos após o tratamento, um atraso clinicamente significativo na deterioração para múltiplos domínios foi observado com lenvatinib em comparação a sorafenib.

[00179] A duração mediana do tratamento com lenvatinib foi 1,5 vez mais longa do que esta de sorafenib, o que pode ter contribuído para a incidência mais alta de eventos adversos. Quando ajustados para a duração do tratamento, quase todos os episódios foram comparáveis para os braços lenvatinib e sorafenib. As dosagens de lenvatinib para HCC (8 ou 12 mg por dia com base no peso corporal) são mais baixas do que a dosagem de lenvatinib para câncer da tireoide diferenciado refratário a radioiodo (24 mg por dia). No estudo de fase 1 de lenvatinib em HCC, pacientes com HCC que receberam 12 mg de lenvatinib por dia e pacientes com tumores sólidos que receberam 25 mg de lenvatinib por dia tiveram concentração plasmática de lenvatinib similar em 24 horas, possivelmente devido ao fato de que lenvatinib é metabolizado no fígado. No estudo de fase 3 atual, atividades clínicas e perfis de segurança similares foram observados para as dosagens iniciais de lenvatinib de 8 mg e 12 mg por dia.

[00180] Em conclusão, os resultados deste estudo demonstraram a não inferioridade de lenvatinib na sobrevivência geral a sorafenib e melhora estatística e clinicamente significativa na sobrevivência isenta de progressão, tempo para progressão e taxa de resposta objetiva. Os perfis de segurança de lenvatinib e sorafenib neste estudo parecem consistentes com os perfis de segurança conhecidos desses agentes em HCC e nenhum novo sinal de segurança é identificado. Com base nesses resultados, lenvatinib pode ser uma opção de tratamento potencial em HCC avançado.

Exemplo 2: Interrupção de Dose e Redução de Dose para Toxicidade de Lenvatinib

[00181] Cápsulas de lenvatinib foram tomadas por via oral, uma vez ao dia (QD) em ciclos de 28 dias contínuos. A dose de lenvatinib

foi baseada no peso corporal (BW) de linha de base do indivíduo conforme mostrado abaixo.

[Tabela 10]

Nome do Fármaco	BW de Linha de Base	Dose	Forma de Dose Oral	Número Dispensado e Frequência
Lenvatinib	≥60 kg	12 mg	cápsula	3 × cápsulas de 4 mg, uma vez ao dia no mesmo horário cada dia
	<60 kg	8 mg	cápsula	2 × cápsulas de 4 mg, uma vez ao dia no mesmo horário cada dia

[00182] A toxicidade de lenvatinib foi gerenciada pela interrupção do tratamento, redução de dose e/ou descontinuação do tratamento. O ajuste de dose para o gerenciamento da toxicidade de lenvatinib (com a exceção de hipertensão) foi feito em conformidade com a Tabela 6.

[Tabela 11] **Tabela 6: Reduções de Dose de Lenvatinib e Instruções de Interrupção**

Reduções de dose ocorreram em sucessão no nível de dose anterior (12, 8 e 4 mg/dia, e 4 mg dia sim, dia não [QOD]). Qualquer redução de dose abaixo de 4 mg QOD foi discutida com o patrocinador. Uma vez que a dose foi reduzida, a mesma não foi aumentada em uma data posterior.		
Toxicidades Não Hematológicas		
Toxicidade Relacionada ao Tratamento ^{a,b}	Gerenciamento	Ajuste de Dose
Grau 1 ou Grau 2 Tolerável	Continuar tratamento ^c	Nenhuma alteração
Grau 2^c ou Grau 3^{d,e} Intolerável		

Primeira ocorrência	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 1 ou linha de base	Redução de um nível
Segunda ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 1 ou linha de base	Redução de um nível
Terceira ocorrência ^f (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 1 ou linha de base	Redução de um nível
Quarta ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 1 ou linha de base	Discutir com o patrocinador
Grau 4:^g Descontinuar Lenvatinib		
Toxicidades Hematológicas e Proteinúria		
Toxicidade Relacionada ao Tratamento^a	Gerenciamento	Ajuste de Dose
Grau 1 ou Grau 2^e	Continuar tratamento ^c	Nenhuma alteração
Grade 3^e		
Primeira ocorrência	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Nenhuma alteração
Segunda ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Redução de um nível
Terceira ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou	Redução de um nível

nova toxicidade)	Linha de Base	
Quarta ocorrência ^f (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Redução de um nível
Quinta ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Discutir com o patrocinador

[Tabela 12] **Tabela 6 (continuação):** *Reduções de Dose de Lenvatinib e Instruções de Interrupção*

Grau 4		
Primeira ocorrência	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Redução de um nível
Segunda ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Redução de um nível
Terceira ocorrência ^f (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Redução de um nível
Quarta ocorrência (mesma toxicidade ou nova toxicidade)	Interrompido até que resolvido para Grau 0 a 2 ou Linha de Base	Discutir com o patrocinador

Observação: Classificação de acordo com CTCAE v4.0.

ALP = fosfatase alcalina; ALT = alanina aminotransferase;
AST = aspartato aminotransferase; CTCAE v4.0 = Common Terminology
Criteria for Adverse Events Versão 4.0; ULN = limite superior da normal; γ -GTP
= razão normalizada internacional.

a: Uma interrupção de lenvatinib por mais do que 28

dias (devido a toxicidades relacionadas ao tratamento) exigiu a aprovação do patrocinador antes do tratamento ter sido retomado. Durante a interrupção do tratamento, a avaliação de AE foi repetida pelo menos a cada 7 dias (até a administração ter sido reiniciada).

b: Gerenciamento médico ideal iniciado para náusea, vômito, diarreia e/ou hipotireoidismo antes de qualquer tratamento com lenvatinib, interrupção ou redução de dose.

c: As toxicidades de Grau 2 foram determinadas como sendo toleráveis ou intoleráveis tanto pelo indivíduo quanto pelo patrocinador. Se a toxicidade de Grau 2 tiver sido determinada como sendo intolerável, a dose do fármaco do estudo foi reduzida com ou sem interrupção de dose. A interrupção para toxicidade de Grau 3 foi mandatória.

d: Indivíduos obesos com perda de peso não precisam retornar à perda de peso de linha de base ou Grau 1 para reiniciar lenvatinib. Se não tiver havido perda de peso por pelo menos 1 semana, os indivíduos foram reiniciados na dose mais baixa, e o índice de massa corporal normal foi usado para reduções de dose adicionais.

e: Não se aplica a valores de laboratório clínico anormais que não foram clinicamente relevantes com base no julgamento do investigador (por exemplo, valores de ALT, AST, γ -GTP $<10 \times$ ULN e sódio).

f: Não se aplica a indivíduos que iniciaram a 8 mg QD.

g: Excluindo anormalidades de laboratório julgadas como sendo não fatais, que foram gerenciadas como Grau 3.

Gerenciamento de hipertensão

[00183] A hipertensão é um efeito colateral reconhecido do tratamento com fármacos que inibem a sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os indivíduos arrolados no teste tinham BP $\leq 150/90$ mm Hg no momento da entrada do estudo e, se fosse sabido que são hipertensos, receberam uma dose estável de terapia anti-hipertensiva por

pelo menos 1 semana antes do Ciclo 1/Dia 1. A detecção precoce e o gerenciamento eficaz da hipertensão foram importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções de dose de lenvatinib.

[00184] Agentes anti-hipertensivos foram iniciados logo que BP elevada (BP sistólica ≥ 140 mm Hg ou BP diastólica ≥ 90 mm Hg) foi confirmada em 2 avaliações com intervalo mínimo de 1 hora. Uma avaliação de BP foi definida como o valor médio de 3 medidas com intervalo de pelo menos 5 minutos. A escolha do tratamento anti-hipertensivo foi individualizada para as circunstâncias clínicas do indivíduo e prática médica padrão seguida. Para indivíduos anteriormente normotensos, a terapia anti-hipertensiva apropriada foi iniciada quando BP sistólica ≥ 140 mm Hg ou BP diastólica ≥ 90 mm Hg foi primeiramente observada em 2 avaliações com intervalo mínimo de 1 hora. Para aqueles indivíduos que já tomavam medicação anti-hipertensiva, modificação de tratamento pode ter sido necessária se a hipertensão tiver persistido. Para indivíduos com hipertensão e proteinúria, terapia apropriada, por exemplo, inibidor de enzima conversora da angiotensina ou antagonista de receptor de angiotensina-II, foi preferencial.

[00185] Lenvatinib foi retido em qualquer caso em que um indivíduo estava em risco iminente de desenvolver uma crise hipertensiva ou tinha fatores de risco significativos para complicações graves da hipertensão descontrolada (por exemplo, BP $\geq 160/100$ mm Hg, fatores de risco significativos para doença cardíaca, hemorragia intracerebral ou outras comorbidades significativas). Uma vez que o indivíduo tomava as mesmas medicações anti-hipertensivas por pelo menos 48 horas e a BP estava controlada, lenvatinib foi retomado conforme descrito a seguir.

[00186] Durante o Período de Tratamento, tanto na Fase de Randomização quanto na Fase de Extensão, os indivíduos com BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiveram sua BP monitorada a cada 2 semanas (no dia 15 ou mais frequentemente conforme clinicamente indicado) até a BP sistólica ter sido ≤ 150 mm Hg e a BP diastólica ter sido

≤ 95 mm Hg por 3 meses consecutivos. Se um evento repetido de BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiver ocorrido, o indivíduo retomou a avaliação do Dia 15 até a BP sistólica ter sido ≤ 150 mm Hg e a BP diastólica ter sido ≤ 95 mm Hg por 3 meses consecutivos.

[00187] As diretrizes a seguir foram seguidas para o gerenciamento de BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg confirmada em medições repetidas após 1 hora:

Lenvatinib foi continuado e a terapia anti-hipertensiva foi instituída para indivíduos ainda não recebendo medicação anti-hipertensiva

Para aqueles indivíduos que já tomam medicação anti-hipertensiva, a escolha de dose ou medicação foi modificada de acordo com o investigador.

Se BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiver persistido apesar da terapia anti-hipertensiva máxima, então, a administração de lenvatinib foi interrompida e reiniciada a uma dose de 8 mg QD (redução de um nível de dose conforme especificado na Tabela 6) apenas quando BP sistólica ≤ 150 mm Hg e BP diastólica ≤ 95 mm Hg e o indivíduo recebeu uma dose estável de medicação anti-hipertensiva por pelo menos 48 horas.

Se BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiver sido retornada na dose de 8 mg QD apesar do gerenciamento ideal da hipertensão com medicações anti-hipertensivas (ou por uma diminuição de dose ou pela adição de uma classe diferente de anti-hipertensivo), então, a administração de lenvatinib foi interrompida e reiniciada a uma dose de 4 mg QD (redução de mais um nível de dose conforme especificado na Tabela 6) apenas quando BP sistólica ≤ 150 mm Hg e BP diastólica ≤ 95 mm Hg e o indivíduo recebeu uma dose estável de medicação anti-hipertensiva por pelo menos 48 horas.

Se BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiver sido retornada na dose de 4 mg QD apesar do gerenciamento ideal da

hipertensão com medicações anti-hipertensivas (ou por uma diminuição de dose ou pela adição de uma classe diferente de anti-hipertensivo), então, a administração de lenvatinib foi interrompida e reiniciada a uma dose de 4 mg QOD (redução de mais um nível de dose conforme especificado na Tabela 6) apenas quando BP sistólica ≤ 150 mm Hg e BP diastólica ≤ 95 mm Hg e o indivíduo recebeu uma dose estável de medicação anti-hipertensiva por pelo menos 48 horas.

Se BP sistólica ≥ 160 mm Hg ou BP diastólica ≥ 100 mm Hg tiver sido retomada na dose de 4 mg QOD apesar do gerenciamento ideal da hipertensão com medicações anti-hipertensivas (ou por aumento de dose ou pela adição de uma classe diferente de anti-hipertensivo), então, a administração de lenvatinib foi interrompida e a reinicialização da medicação do estudo foi discutida com o patrocinador.

[00188] As diretrizes a seguir foram seguidas para o gerenciamento de hipertensão de Grau 4 (consequências fatais):

O gerenciamento médico apropriado foi instituído.

O fármaco do estudo foi descontinuado.

Gerenciamento de Proteinúria

[00189] Avaliação regular para proteinúria foi conduzida. As diretrizes para avaliação e gerenciamento de proteinúria foram as seguintes:

Episódio inicial de proteinúria: Se proteinúria $\geq 2+$ tiver sido detectada no teste de tiras reagentes para a análise de urina, o fármaco do estudo foi continuado e uma coleta de urina de 24 horas para proteína total foi obtida assim que possível dentro de 72 horas para verificar o grau de proteinúria. A classificação de acordo com CTCAE v4.0 foi baseada na coleta de urina de 24 horas para o resultado de proteína total. Adicionalmente, um teste de razão entre proteína-creatinina spot foi realizado na amostra de urina de 24 horas assim que possível dentro de 72 horas. O gerenciamento da administração de lenvatinib foi baseado no grau de proteinúria de acordo com 7.

Durante o Período de Tratamento, tanto na Fase de Randomização quanto na Fase de Extensão, o teste de tiras reagentes para a análise de urina para indivíduos com proteinúria $\geq 2+$ foi realizado a cada 2 semanas (no dia 15 ou mais frequentemente conforme clinicamente indicado) até os resultados terem sido 1+ ou negativos por 3 meses consecutivos. Quaisquer aumentos subsequentes no nível de proteinúria $\geq 2+$ no teste de tiras reagentes para a análise de urina foram confirmados com uma coleta de urina de 24 horas e classificados de acordo com as instruções de redução e interrupção de dose fornecidas em 7. Um teste de razão entre proteína-creatinina spot foi realizado na amostra de urina de 24 horas assim que possível. Se um novo evento de proteinúria $\geq 2+$ tiver ocorrido, o indivíduo retomou o teste de tiras reagentes para a análise de urina do Dia 15 para avaliação da proteinúria até os resultados terem sido 1+ ou negativos por 3 meses consecutivos.

[00190] Uma coleta de urina de 24 horas para quantificação de proteína foi exigida nas seguintes situações:

A primeira ocorrência (inicial) de proteinúria 2+, 3+ ou 4+ nas tiras reagentes para a análise de urina ao tomar o fármaco do estudo

Um aumento aparente subsequente na gravidade da proteinúria de tiras reagentes para a análise de urina (da medição anterior que foi $\geq 2+$) ocorrendo no mesmo nível de dose de lenvatinib

Quando houve uma redução de dose de lenvatinib e no acompanhamento, o resultado das tiras reagentes para a análise de urina é 2+, 3+ ou 4+ (no novo nível de dose)

[00191] A coleta de urina de 24 horas não foi exigida nas seguintes situações:

Persistência da mesma gravidade de proteinúria por tiras reagentes para a análise de urina no mesmo nível de dose do estudo quando uma coleta de urina de 24 horas já foi coletada neste nível de dose)

Ocorrências subsequentes de proteinúria 2+, 3+ ou 4+ por

tiras reagentes para a análise de urina quando o indivíduo não estava tomando o fármaco do estudo

Gerenciamento da Hepatotoxicidade

[00192] O monitoramento regular de testes de função hepática (por exemplo, níveis de alanina transaminase [ALT], aspartato transaminase [AST], bilirrubina) foi conduzido conforme clinicamente indicado. Se sinais tiverem ocorrido indicando uma diminuição na função hepática em 1 grau ou mais da linha de base, as instruções na Tabela 6 foram seguidas. Cuidado de suporte apropriado foi fornecido juntamente com monitoramento próximo. Se insuficiência hepática tiver ocorrido, o fármaco do estudo foi descontinuado.

Gerenciamento de Eventos Tromboembólicos

[00193] Os indivíduos foram aconselhados a prestar atenção aos sintomas que sugerem eventos tromboembólicos venosos, que incluíram início agudo de dispneia, dor no peito, tosse, hemoptise, taquipneia, taquicardia, cianose e sinais de trombose venosa profunda incluindo inchaço de extremidades inferiores, vermelhidão e calor ao toque ou sensibilidade. Se qualquer um desses sinais ou sintomas tiver aparecido, os indivíduos foram instruídos a relatar tais sinais e sintomas imediatamente ao médico responsável pelo tratamento. Se um evento tromboembólico tiver sido confirmado, as instruções contidas na Tabela 6 foram seguidas. Se um indivíduo tiver experimentado reações tromboembólicas fatais (Grau 4), incluindo embolismo pulmonar, o fármaco do estudo foi descontinuado.

Gerenciamento da Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível

[00194] Nos estudos clínicos com lenvatinib, eventos da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (PRES), um distúrbio neurológico que pode se apresentar com dor de cabeça, convulsão, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira e outras perturbações visuais ou neurológicas, foram relatados em menos do que 1% dos indivíduos tratados

com lenvatinib. Hipertensão moderada a grave também poderia estar presente. Uma imaginologia por ressonância magnética (MRI) foi necessária para confirmar o diagnóstico de PRES. Em indivíduos com sinais ou sintomas de PRES, medidas apropriadas tiveram que ser tomadas para controlar a pressão sanguínea, e as instruções na Tabela 6 foram seguidas.

Exemplo 3: Eventos Adversos que Exigiram Redução ou Interrupção de Dose do Fármaco do Estudo

[00195] Um sumário de TEAEs que ocorrem em $\geq 10\%$ dos indivíduos no braço de tratamento com lenvatinib ou sorafenib, em ordem decrescente de frequência no braço lenvatinib total, é apresentado na Tabela 7.

[Tabela 13] **Tabela 7:** *Eventos Adversos Emergentes do Tratamento que Ocorrem em pelo menos 10% dos Indivíduos em ambos os Braços de Tratamento, pelo Termo Preferencial*

Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
<i>Indivíduos com quaisquer TEAEs</i>	151 (100,0)	319 (98,2)	470 (98,7)	472 (99,4)
Hipertensão	65 (43,0)	136 (41,8)	201 (42,2)	144 (30,3)
Diarreia	53 (35,1)	131 (40,3)	184 (38,7)	220 (46,3)
Apetite diminuído	50 (33,1)	112 (34,5)	162 (34,0)	127 (26,7)
Peso diminuído	43 (28,5)	104 (32,0)	147 (30,9)	106 (22,3)
Fatiga	42 (27,8)	99 (30,5)	141 (29,6)	119 (25,1)
Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	35 (23,2)	93 (28,6)	128 (26,9)	249 (52,4)
Proteinúria	37 (24,5)	80 (24,6)	117 (24,6)	54 (11,4)
Disfonia	28 (18,5)	85 (26,2)	113 (23,7)	57 (12,0)
Náusea	24 (15,9)	69 (21,2)	93 (19,5)	68 (14,3)

	Lenvatinib			Sorafenib
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Termo Preferencial				(N = 475) n (%)
Contagem de plaquetas diminuída	26 (17,2)	61 (18,8)	87 (18,3)	58 (12,2)
Dor abdominal	19 (12,6)	62 (19,1)	81 (17,0)	87 (18,3)
Hipotireoidismo	25 (16,6)	53 (16,3)	78 (16,4)	8 (1,7)
Vômito	22 (14,6)	55 (16,9)	77 (16,2)	36 (7,6)
Constipação	19 (12,6)	57 (17,5)	76 (16,0)	52 (10,9)
Bilirrubina sanguínea aumentada	23 (15,2)	48 (14,8)	71 (14,9)	63 (13,3)
Pirexia	24 (15,9)	45 (13,8)	69 (14,5)	63 (13,3)
Ascites	21 (13,9)	47 (14,5)	68 (14,3)	44 (9,3)
Edema periférico	23 (15,2)	43 (13,2)	66 (13,9)	33 (6,9)
Aspartato aminotransferase aumentada	21 (13,9)	44 (13,5)	65 (13,7)	80 (16,8)
Dor abdominal superior	21 (13,9)	37 (11,4)	58 (12,2)	40 (8,4)
Astenia	14 (9,3)	40 (12,3)	54 (11,3)	48 (10,1)
Alanina aminotransferase aumentada	17 (11,3)	36 (11,1)	53 (11,1)	52 (10,9)
Dor nas costas	11 (7,3)	39 (12,0)	50 (10,5)	31 (6,5)
Erupção cutânea	18 (11,9)	28 (8,6)	46 (9,7)	76 (16,0)
Estomatite	11 (7,3)	34 (10,5)	45 (9,5)	56 (11,8)
Alopecia	5 (3,3)	9 (2,8)	14 (2,9)	119 (25,1)

[Tabela 14] [Data de corte de dados: 13 de novembro de 2016; As porcentagens são baseadas no número total de indivíduos dentro do grupo de tratamento relevante no Conjunto de Análises de Segurança. A exibição está em ordem decrescente de frequência de TEAEs no grupo total lenvatinib. Os indivíduos com 2 ou mais TEAEs no mesmo termo preferencial

foram contados apenas uma vez. Os termos de Evento Adverso foram codificados com o uso de MedDRA versão 19.1. MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = evento adverso emergente do tratamento. ^a: 8 mg e 12 mg foram as doses iniciais de lenvatinib com base no peso corporal dos indivíduos (<60 kg, ≥60 kg) na Linha de Base.] Um TEAE ocorreu em todos menos 6 e 3 indivíduos nos braços lenvatinib e sorafenib, respectivamente. Os TEAEs mais frequentemente relatados (>30% dos indivíduos) foram hipertensão, diarreia, apetite diminuído e peso diminuído para lenvatinib e síndrome eritrodisestesia palmo-plantar (PPE), diarreia e hipertensão para sorafenib. Os eventos adversos que ocorreram em ≥10% mais de indivíduos no braço lenvatinib do que no braço sorafenib foram: hipertensão (42,2% versus 30,3%), proteinúria (24,6% versus 11,4%), disfonia (23,7% versus 12,0%) e hipotireoidismo (16,4% versus 1,7%). Esses AEs são consistentes com o perfil de segurança conhecido de lenvatinib em outras indicações de câncer. Outros AEs com uma incidência de indivíduo de <10%, mas que foram relatados em uma proporção mais alta de indivíduos tratados com lenvatinib em comparação a sorafenib (≥10 episódios em 1 braço de tratamento e uma diferença entre tratamentos de ≥0,1 episódio por SY) quando ajustados pela duração de tratamento incluíram: proteinúria (0,5 versus 0,31 episódio por SY), disfonia (0,4 versus 0,28), hipotireoidismo (0,24 versus 0,03), contagem de WBC diminuída (0,25 versus 0,15), contagem de neutrófilos diminuída (0,21 versus 0,06) e encefalopatia hepática (0,17 versus 0,04).

[00196] Um algoritmo de interrupção de dose seguido pela redução de dose foi usado para o gerenciamento da toxicidade de lenvatinib (consultar a Tabela 6). Não ajustados para a duração do tratamento, os eventos adversos (AEs) que levam à redução ou interrupção de dose foram relatados em 61,8% dos indivíduos no braço lenvatinib e 55,6% dos indivíduos no braço sorafenib (Tabela 8).

[Tabela 15] **Tabela 8: Eventos Adversos Emergentes do Tratamento que Levam à Redução/Interrupção de Dose do Fármaco do Estudo**

em pelo menos 1% dos Indivíduos em Ambos os Braços de Tratamento, por Classe de Órgão de Sistema e Termo Preferencial – Conjunto de Análise de Segurança

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Indivíduos com quaisquer TEAEs levando à Redução ou Interrupção de Dose	81 (53,6)	213 (65,5)	294 (61,8)	264 (55,6)
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	5 (3,3)	11 (3,4)	16 (3,4)	13 (2,7)
Neutropenia	0 (0,0)	6 (1,8)	6 (1,3)	0 (0,0)
Trombocitopenia	2 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,3)	4 (0,8)
Anemia	2 (1,3)	1 (0,3)	3 (0,6)	8 (1,7)
Distúrbios gastrointestinais	22 (14,6)	65 (20,0)	87 (18,3)	72 (15,2)
Diarreia	8 (5,3)	28 (8,6)	36 (7,6)	35 (7,4)
Náusea	2 (1,3)	14 (4,3)	16 (3,4)	9 (1,9)
Vômito	1 (0,7)	11 (3,4)	12 (2,5)	6 (1,3)
Ascites	3 (2,0)	7 (2,2)	10 (2,1)	5 (1,1)
Dor abdominal	2 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,3)	8 (1,7)
Estomatite	2 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,3)	2 (0,4)
Dor abdominal superior	2 (1,3)	3 (0,9)	5 (1,1)	2 (0,4)
Hemorragia das varizes esofágicas	0 (0,0)	5 (1,5)	5 (1,1)	1 (0,2)
Distúrbios gerais e condições do sítio de administração	17 (11,3)	50 (15,4)	67 (14,1)	35 (7,4)
Fatiga	5 (3,3)	22 (6,8)	27 (5,7)	17 (3,6)
Astenia	3 (2,0)	13 (4,0)	16 (3,4)	9 (1,9)
Pirexia	4 (2,6)	8 (2,5)	12 (2,5)	5 (1,1)

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Edema periférico	2 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,3)	3 (0,6)
Mal-estar	2 (1,3)	3 (0,9)	5 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios hepatobiliares	2 (1,3)	25 (7,7)	27 (5,7)	19 (4,0)
Função hepática anormal	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,4)	9 (1,9)

[Tabela 16] **Tabela 8 (continuação): Eventos Adversos Emergentes do Tratamento que Levam à Redução/Interrupção de Dose do Fármaco do Estudo em pelo menos 1% dos Indivíduos em Ambos os Braços de Tratamento, por Classe de Órgão de Sistema e Termo Preferencial – Conjunto de Análise de Segurança**

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Investigações	24 (15,9)	57 (17,5)	81 (17,0)	52 (10,9)
Contagem de plaquetas diminuída	9 (6,0)	13 (4,0)	22 (4,6)	12 (2,5)
Bilirrubina sanguínea aumentada	8 (5,3)	12 (3,7)	20 (4,2)	14 (2,9)
Peso diminuído	3 (2,0)	17 (5,2)	20 (4,2)	4 (0,8)
Contagem de neutrófilos diminuída	4 (2,6)	7 (2,2)	11 (2,3)	5 (1,1)
Aspartato aminotransferase aumentada	4 (2,6)	5 (1,5)	9 (1,9)	18 (3,8)
Gama-glutamyltransferase aumentada	1 (0,7)	6 (1,8)	7 (1,5)	4 (0,8)
Alanina aminotransferase aumentada	2 (1,3)	4 (1,2)	6 (1,3)	9 (1,9)
Contagem de glóbulos brancos diminuída	3 (2,0)	3 (0,9)	6 (1,3)	4 (0,8)

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Distúrbios de metabolismo e nutrição	21 (13,9)	31 (9,5)	52 (10,9)	19 (4,0)
Apetite diminuído	15 (9,9)	21 (6,5)	36 (7,6)	15 (3,2)
Desidratação	3 (2,0)	3 (0,9)	6 (1,3)	0 (0,0)
Hiponatremia	2 (1,3)	3 (0,9)	5 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético	4 (2,6)	14 (4,3)	18 (3,8)	9 (1,9)
Mialgia	1 (0,7)	4 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)
Distúrbios do sistema nervoso	7 (4,6)	28 (8,6)	35 (7,4)	14 (2,9)
Encefalopatia hepática	4 (2,6)	16 (4,9)	20 (4,2)	3 (0,6)
Distúrbios renais e urinários	5 (3,3)	35 (10,8)	40 (8,4)	9 (1,9)
Proteinúria	4 (2,6)	29 (8,9)	33 (6,9)	7 (1,5)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	4 (2,6)	12 (3,7)	16 (3,4)	12 (2,5)
Dispneia	2 (1,3)	6 (1,8)	8 (1,7)	4 (0,8)
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	5 (3,3)	23 (7,1)	28 (5,9)	111 (23,4)
Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	4 (2,6)	21 (6,5)	25 (5,3)	88 (18,5)
Erupção cutânea	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,4)	10 (2,1)
Erupção cutânea maculopapular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,1)

[Tabela 17] **Tabela 8 (continuação): Eventos Adversos Emergentes do Tratamento que Levam à Redução/Interrupção de Dose do Fármaco do Estudo em pelo menos 1% dos Indivíduos em Ambos os Braços de Tratamento, por Classe de Órgão de Sistema e Termo Preferencial – Conjunto de Análise de Segurança**

Classe de Órgão de Sistema Termo Preferencial	Lenvatinib			Sorafenib (N = 475) n (%)
	8 mg ^a (N = 151) n (%)	12 mg ^a (N = 325) n (%)	Total (N = 476) n (%)	
Distúrbios vasculares	3 (2,0)	30 (9,2)	33 (6,9)	19 (4,0)
Hipertensão	3 (2,0)	26 (8,0)	29 (6,1)	18 (3,8)

A data de corte de dados para essa tabela foi 13 de novembro de 2016. As porcentagens são baseadas no número total de indivíduos dentro do grupo de tratamento relevante no Conjunto de Análises de Segurança. Os indivíduos com 2 ou mais TEAEs relatados na mesma classe de órgão de sistema ou termo preferencial foram contados apenas uma vez. Os termos de Eventos Adversos foram codificados com o uso de MedDRA versão 19.1. MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = evento adverso emergente do tratamento. ^a: 8 mg e 12 mg foram as doses iniciais de lenvatinib com base no peso corporal dos indivíduos (<60 kg, ≥60 kg) na linha de base.]

[00197] Os eventos adversos que levam à redução ou interrupção de dose de lenvatinib foram mais frequentemente (≥10% dos indivíduos) codificados às SOC de Distúrbios gastrointestinais (18,3%), Investigações (17,0%), Distúrbios Gerais e Condições de Sítio de Administração (14,1%) e distúrbios de Metabolismo e Nutrição (10,9%).

[00198] Os eventos adversos que levaram à redução ou interrupção de dose em 5% ou mais dos indivíduos no braço lenvatinib ou sorafenib, respectivamente, foram apetite diminuído (7,6% versus 3,2%),

diarreia (7,6% versus 7,4%), proteinúria (6,9% versus 1,5%), hipertensão (6,1% versus 3,8%), fadiga (5,7% versus 3,6%) e síndrome PPE (5,3% versus 18,5%). Exceto para síndrome PPE, que ocorreu mais frequentemente com sorafenib, esses eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) levaram à modificação de dose ou a taxas similares nos 2 braços de tratamento ou em uma frequência mais alta no braço lenvatinib.

[00199] Outros TEAEs que levaram à modificação de dose em uma porcentagem mais alta de indivíduos no braço lenvatinib (incidência total >2% a <5%, mas [aproximadamente] >2 vezes a taxa) do que no braço sorafenib foram encefalopatia hepática (4,2% versus 0,6%), peso diminuído (4,2% versus 0,8%), pirexia (2,5% versus 1,1%), vômito (2,5% versus 1,3%), contagem de neutrófilos diminuída (2,3% versus 1,1%) e ascite (2,1% versus 1,1%). O único TEAE que levou à modificação de dose em uma porcentagem mais alta de indivíduos no braço sorafenib (incidência total >2% a <5%, mas pelo menos o dobro da taxa) do que no braço lenvatinib foi AST aumentada (3,8% versus 1,9%).

[00200] Na data de corte de dados para a análise primária, a maioria dos indivíduos finalizou o tratamento; o tratamento estava em andamento para 27 (5,6%) indivíduos de lenvatinib e 25 (5,3%) de sorafenib. A razão mais frequente para descontinuação do tratamento foi a progressão da doença. Menos indivíduos finalizaram o tratamento devido à progressão da doença no braço lenvatinib (311; 65,1%) do que no braço sorafenib (347; 72,9%). Os eventos adversos foram citados pelos investigadores como a razão para finalizar o tratamento em 13,2% (n=63) dos indivíduos de lenvatinib e 9,0% (n=43) de sorafenib (consultar a Tabela 9).

[Tabela 18] **Tabela 9:** *Disposição do Indivíduo e Razões para Descontinuação do Tratamento Durante a Fase de Randomização*

	Lenvatinib (N=478) n (%)	Sorafenib (N=476) n (%)	Total (N=954) n (%)
Randomizados	478 (100,0)	476 (100,0)	954 (100,0)
Não tratados	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
Tratados	476 (99,6)	475 (99,8)	951 (99,7)
Tratamento em andamento na data de corte de dados	27 (5,6)	25 (5,3)	52 (5,5)
Tratamento Descontinuado^b	451 (94,4)	451 (94,7)	902 (94,5)
Razão Primária para Descontinuação do Tratamento			
Progressão da Doença	311 (65,1)	347 (72,9)	658 (69,0)
Evento adverso	63 (13,2)	43 (9,0)	106 (11,1)
Escolha do indivíduo	28 (5,9)	15 (3,2)	43 (4,5)
Inadequados para acompanhamento	3 (0,6)	1 (0,2)	4 (0,4)
Retirada de consentimento	9 (1,9)	5 (1,1)	14 (1,5)
Outros ^a	37 (7,7)	40 (8,4)	77 (8,1)
Tratamento Descontinuado, mas em Acompanhamento de Sobrevida	82 (17,2)	82 (17,2)	164 (17,2)

Data de corte de dados: 13 de novembro de 2016.

As porcentagens são baseadas no número total de indivíduos dentro do grupo de tratamento relevante no Conjunto de Análises Completo.

a: Essas razões foram coletadas como comentários do investigador sob a categoria "Outros" no formulário de relatório de caso.

b: Inclui os 3 indivíduos que não foram tratados após a randomização.

[00201] A porcentagem dos indivíduos que descontinuaram o tratamento com lenvatinib devido a eventos adversos foi

13,2% (n=62). Essa porcentagem baixa de descontinuação não poderia ter sido alcançada sem o uso de modificações de dose (consultar a Tabela 6).

Exemplo 4: Resultados de Eficácia no Estudo Clínico de Carcinoma Hepatocelular

[00202] A eficácia de LENVIMA foi avaliada em um estudo randomizado, aberto, multicentralizado, internacional (REFLECT; NCT0761266) conduzido em pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável não anteriormente tratado (HCC). O estudo arrolou adultos com HCC Child-Pugh A e Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Estágio C ou B que eram inelegíveis para terapia direcionada a fígado local; tinham uma PS de ECOG de 0 ou 1; não tinham recebido nenhuma terapia sistêmica anterior para HCC; e tinham pelo menos uma lesão-alvo mensurável de acordo com RECIST modificados para HCC. Os resultados de eficácia são resumidos na Tabela 10.

[Tabela 19] Tabela **10**: Resultados de Eficácia em Carcinoma Hepatocelular em REFLECT

	LENVIMA N= 478	Sorafenib N=476
Sobrevivência Geral		
Número de mortes (%)	351 (73)	350 (74)
OS mediano em meses (CI de 95%)	13,6 (12,1, 14,9)	12,3 (10,4, 13,9)
Taxa de risco (CI de 95%) ^a	0,92 (0,79,1,06)	
Sobrevivência isenta de progressão ^b (mRECIST)		
Número de Eventos(%)	311 (65)	323 (68)
PFS mediano em meses (CI de 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
Taxa de risco (CI de 95%) ^a	0,64 (0,55, 0,75)	
Valor p	<0,001	
Taxa de resposta objetiva ^b (mRECIST)		
Taxa de resposta objetiva	41%	12%
Respostas completas, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)

	LENVIMA N= 478	Sorafenib N=476
Respostas parciais, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
95% de CI	(36%, 45%)	(9%, 15%)
Índice de probabilidades (CI de 95%)	5,01 (3,59, 7,01)	
Valor p	<0,001	
Sobrevivência isenta de progressão^b (RECIST 1.1)		
Número de Eventos(%)	307 (64)	320 (67)
PFS mediano em meses (CI de 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,9)
Taxa de risco (CI de 95%) ^a	0,65 (0,56, 0,77)	
Taxa de resposta objetiva^b (RECIST 1.1)		
Taxa de resposta objetiva	19%	7%
Respostas completas, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respostas parciais, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)
95% de CI	(15%, 22%)	(4%, 9%)
Índice de probabilidades (CI de 95%)	3,3 (2,2, 5,1)	

CI = intervalo de confiança; ECOG PS = situação de desempenho de Eastern Cooperative Oncology Group; HR = taxa de risco; OS = sobrevivência geral.

A margem de não inferioridade para taxa de risco (lenvatinib versus sorafenib) é 1,08.

Por revisão independente.

Exemplo 5: Estudos de Interação de Fármaco: Efeito de Lenvatinib em Outros Fármacos

[00203] Estudos Clínicos com Substratos de CYP3A4 ou CYP2C8: Não há nenhum risco de interação de fármaco-fármaco significativo projetado entre lenvatinib e midazolam (um substrato de CYP3A4) ou repaglinida (um substrato de CYP2C8).

[00204] Estudos *In Vitro* com Substratos de CYP ou UDP-glucuronosiltransferase (UGT): Lenvatinib inibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6,

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A. Lenvatinib não inibe CYP2A6 e CYP2E1. Lenvatinib induz CYP3A, mas não induz CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C9.

[00205] Lenvatinib inibe UGT1A1, UGT1A4 e UGT1A9 *in vitro*, mas provavelmente apenas inibe UGT1A1 *in vivo* no trato gastrointestinal com base na expressão da enzima em tecidos. Lenvatinib não inibe UGT1A6, UGT2B7 ou aldeído oxidase. Lenvatinib não induz UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 ou UGT2B7.

[00206] Estudos *In Vitro* com Substratos de Transportadores: Lenvatinib não tem o potencial de inibir MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 ou OATP1B3 *in vivo*.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[00207] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório nº U.S. 62/506.900, depositado em 16 de maio de 2017, cujo conteúdo é incorporado ao presente a título de referência em sua totalidade.

OUTRAS MODALIDADES

[00208] Não obstante a invenção ter sido descrita em conjunção com a sua descrição detalhada, é pretendido que a descrição anterior ilustre e não limite o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações adjuntas. Outros aspectos, vantagens e modificações pertencem ao escopo das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um regime de dosagem de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que é: (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg.

2. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um regime de dosagem de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo que é 8 mg/dia.

3. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for

igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

4. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência

de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3.

5. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e

persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou

linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

6. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro

regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente.

7. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o

indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

8. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e

insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira

toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

10. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano

um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não, se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem; e

(d) terminar a administração do quarto regime de

dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quinto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

11. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano

um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0-2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem; e

(d) terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria.

12. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2

ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4 até a terceira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

13. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8

mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4.

14. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou

anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia sim, dia não;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano

um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não, se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem; e

(d) terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quinto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não; ou

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4 até a terceira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não.

15. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e

insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira

toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de

dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria ser resolvida para o Grau 0-2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o quarto regime de dosagem; e

(d) terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria; ou

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4

durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro, quarto ou quinto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

17. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo

humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o quarto regime de dosagem; e

(d) terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quinto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2

ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4 até a terceira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não;

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não;

(IV) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem

que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não; ou

(V) em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro, quarto ou quinto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

18. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de

dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a segunda toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem;

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o quarto regime de dosagem;
e

(d) terminar a administração do quarto regime de dosagem após a ocorrência da quarta toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade hematológica de Grau 4 até a segunda toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade hematológica de Grau 4;

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda

toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem;

(IV) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento

com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a segunda toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante; ou

(V) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

19 Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg;

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro

regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg;

(IV) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg; ou

(V) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

20. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressuscitável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressuscitável e

insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia;

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade hematológica de Grau 4 até a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 2 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia;

(III) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica

de Grau 2 intolerável e persistente, e com ou sem interrupção do primeiro regime de dosagem até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 intolerável e persistente ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia;

(IV) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante até a primeira toxicidade não hematológica de Grau 3 que exclui a anormalidade de laboratório não clinicamente relevante ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia; ou

(V) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da toxicidade não hematológica de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório não fatal.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9 e 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda e terceira toxicidades não hematológicas de Grau 2 ou Grau 3 intoleráveis e persistentes ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal ser iniciado antes de terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de

início da toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10, 11 e 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda, terceira e quarta toxicidades hematológicas de Grau 3 ou proteinúria ser iniciado antes de terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de início das toxicidades hematológicas de Grau 3 ou proteinúria.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 18, **caracterizado** pelo fato de que o gerenciamento médico de cada uma dentre a primeira, segunda e terceira toxicidades hematológicas de Grau 4 intoleráveis e persistentes ser iniciado antes de terminar a administração do regime de dosagem administrado no momento de início das toxicidades hematológicas de Grau 4.

24. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9 e 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que a primeira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal é a mesma que a segunda e/ou terceira toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10, 11 e 14 a 18, **caracterizado** pelo fato de que a primeira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria é igual à segunda e/ou terceira toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 18, **caracterizado** pelo fato de que a primeira toxicidade hematológica de Grau 4 é igual à segunda e/ou terceira toxicidade hematológica de Grau 4.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9 e 14 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade não

hematológica de Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, diarreia de Grau 3, artralgia de Grau 3, mialgia de Grau 3, apetite diminuído de Grau 3, fadiga de Grau 3, peso diminuído de Grau 3, disfonia de Grau 3, náusea de Grau 3, dor abdominal de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 3, vômito de Grau 3, constipação de Grau 3, erupção cutânea de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9 e 14 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 2, diarreia de Grau 3, diarreia de Grau 2, apetite diminuído de Grau 3, apetite diminuído de Grau 2, artralgia de Grau 3, artralgia de Grau 2, mialgia de Grau 3, mialgia de Grau 2, Grau 3 fadiga, fadiga de Grau 2, peso diminuído de Grau 3, peso diminuído de Grau 2, alopecia de Grau 2, disfonia de Grau 3, disfonia de Grau 2, náusea de Grau 3, náusea de Grau 2, dor abdominal de Grau 3, dor abdominal de Grau 2, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 2, hipotireoidismo de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 2, vômito de Grau 3, vômito de Grau 2, constipação de Grau 3, constipação de Grau 2, erupção cutânea de Grau 3, erupção cutânea de Grau 2, eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 2.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9 e 14 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a anormalidade de laboratório de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em aumento em aspartato aminotransferase de Grau 4, aumento em alanina aminotransferase de Grau 4, aumento em fosfatase alcalina de Grau 4, hipocalemia de Grau 4, hiponatremia de Grau 4, hipoglicemia de Grau 4, aumento em bilirrubina sanguínea de Grau 4 e aumento em glutamil transferase gama de Grau 4.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10, 11 e 14 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria é selecionada dentre o grupo que consiste em proteinúria de Grau 3, trombopenia de Grau 3 (trombocitopenia), anemia de Grau 3, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 3, neutropenia de Grau 3 e linfocitopenia de Grau 3.

31. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 20, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade hematológica de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em trombopenia de Grau 4 (trombocitopenia), anemia de Grau 4, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 4, neutropenia de Grau 4 e linfocitopenia de Grau 4.

32. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60

kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

33. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de

dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 3 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

34. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de

dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

35. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente durante o tratamento com o regime de

dosagem anterior.

36. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia

não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

37. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 não fatal durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

38. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um

indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo

humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

39. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria

durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

40. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior;

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do

indivíduo humano for menor do que 60 kg, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

41. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh:

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior; ou

um regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano foi anteriormente tratado com um regime de dosagem anterior que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, e em que o indivíduo humano desenvolveu uma ocorrência de uma toxicidade hematológica de Grau 4 durante o tratamento com o regime de dosagem anterior.

42. Método, de acordo com a reivindicação 32 ou 33, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade não hematológica de Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, diarreia de Grau 3, artralgia de Grau 3, mialgia de Grau 3, apetite diminuído de Grau 3, fadiga de Grau 3, peso diminuído de Grau 3, disfonia de Grau 3, náusea de Grau 3, dor abdominal de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 3, vômito de Grau 3, constipação de Grau 3, erupção cutânea de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 37, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade não hematológica de Grau 2 ou Grau 3 é selecionada dentre o grupo que consiste em hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 2, diarreia de Grau 3, diarreia de Grau 2, apetite diminuído de Grau 3, apetite diminuído de Grau 2, artralgia de Grau 3, artralgia de Grau 2, mialgia de Grau 3, mialgia de Grau 2, Grau 3 fadiga, fadiga de Grau 2, peso diminuído de Grau 3, peso diminuído de Grau 2, alopecia de Grau 2, disfonia de Grau 3, disfonia de Grau 2, náusea de Grau 3, náusea de Grau 2, dor abdominal de Grau 3, dor abdominal de Grau 2, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 3, prolongamento de intervalo QT/QTc de Grau 2, hipotireoidismo de Grau 3, hipotireoidismo de Grau 2, vômito de Grau 3, vômito de Grau 2, constipação de Grau 3, constipação de Grau 2, erupção cutânea de Grau 3, erupção cutânea de Grau 2, eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 3 e eritrodisestesia palmo-plantar de Grau 2.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 36 ou 37, **caracterizado** pelo fato de que a anormalidade de laboratório de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em aumento em aspartato aminotransferase de Grau 4, aumento em alanina aminotransferase de Grau 4, aumento em fosfatase alcalina de Grau 4, hipocalemia de Grau 4, hiponatremia de Grau 4, hipoglicemia de Grau 4, aumento em bilirrubina sanguínea de Grau 4 e aumento em glutamyl

transferase gama de Grau 4.

45. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade hematológica de Grau 3 ou proteinúria é selecionada dentre o grupo que consiste em proteinúria de Grau 3, trombopenia de Grau 3 (trombocitopenia), anemia de Grau 3, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 3, neutropenia de Grau 3 e linfocitopenia de Grau 3.

46. Método, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, **caracterizado** pelo fato de que a toxicidade hematológica de Grau 4 é selecionada dentre o grupo que consiste em trombopenia de Grau 4 (trombocitopenia), anemia de Grau 4, diminuição em contagem de glóbulos brancos de Grau 4, neutropenia de Grau 4 e linfocitopenia de Grau 4.

47. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem

que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

48. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a

primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento

tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

49. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma

ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

50. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau

2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que a hipertensão de Grau 3, hipertensão de Grau 4, disfunção cardíaca de Grau 3, disfunção cardíaca de Grau 4, evento tromboembólico arterial de qualquer grau, hepatotoxicidade de Grau 3, hepatotoxicidade de Grau 4, proteinúria 2 g ou maior em 24 horas, falência ou insuficiência renal de Grau 3, falência ou insuficiência renal de Grau 4, perfuração gastrointestinal de qualquer Grau, fístula de Grau 3, fístula de Grau 4, um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms, um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível de qualquer Grau são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3 ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

51. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e

persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg dia sim, dia não se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3

intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base, e, se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg, administrar ao indivíduo humano um quarto regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

52. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente:

(a) terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o segundo regime de dosagem;

(b) terminar a administração do segundo regime de dosagem após a ocorrência da segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a segunda reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um terceiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg dia sim, dia não, em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o terceiro regime de dosagem; e

(c) terminar a administração do terceiro regime de dosagem após a ocorrência da terceira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro, segundo, terceiro ou quarto regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação

adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

53. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem,

e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

54. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

(I) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 até a primeira reação adversa de Grau 2 ou Grau 3 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4 ser resolvida para o Grau 0 a 1 ou linha de base e administrar ao indivíduo humano um segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia; ou

(II) em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem,

e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da reação adversa de Grau 4 que exclui a anormalidade de laboratório de Grau 4;

visto que hipertensão, disfunção cardíaca, evento tromboembólico arterial, hepatotoxicidade, proteinúria, falência ou insuficiência renal, perfuração gastrointestinal, fistula, prolongamento de intervalo QT/QTc e síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível são excluídos da reação adversa de Grau 2, Grau 3, ou Grau 4 intolerável e persistente ou anormalidade de laboratório de Grau 4.

55. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma hipertensão de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da hipertensão de Grau 3 até a hipertensão de Grau 3 ser controlada em menor do que ou igual a Grau 2 e administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg.

56. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a

Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma hipertensão de Grau 3 durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do primeiro regime de dosagem após a ocorrência da hipertensão de Grau 3 até a hipertensão de Grau 3 ser controlada em menor do que ou igual a Grau 2 e administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia.

57. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas até a proteinúria ser menor do que ou igual a 2 g de proteinúria em 24 horas e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg,

visto que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma síndrome nefrótica durante o tratamento com o primeiro regime de

dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da síndrome nefrótica.

58. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da proteinúria de 2 g ou maior em 24 horas até a proteinúria ser menor do que ou igual a 2 g de proteinúria em 24 horas e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia,

visto que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de uma síndrome nefrótica durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência da síndrome nefrótica.

59. Método para tratar carcinoma hepatocelular irressecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irressecável um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 12 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano é menor do que 60 kg,

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um

aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência do prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base até o prolongamento de intervalo QT/QTc melhorar para menor do que ou igual a 480 ms ou linha de base e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de (i) 8 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for igual a ou mais do que 60 kg ou (ii) 4 mg/dia se o peso corporal do indivíduo humano for menor do que 60 kg.

60. Método para tratar carcinoma hepatocelular irresssecável, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo humano que tem um carcinoma hepatocelular irresssecável e insuficiência hepática moderada classificada em classe de Child-Pugh B sob a Classificação de Child-Pugh um primeiro regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 8 mg/dia.

em que o indivíduo humano desenvolve uma ocorrência de um prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou a aumento maior do que 60 ms de prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base durante o tratamento com o primeiro regime de dosagem, e o método compreende adicionalmente terminar a administração do regime de dosagem após a ocorrência do prolongamento de intervalo QT/QTc maior do que 500 ms ou um aumento maior do que 60 ms do prolongamento de intervalo QT/QTc de linha de base até a prolongamento de intervalo QT/QTc melhorar para menor do que ou igual a 480 ms ou linha de base e, administrar ao indivíduo humano o segundo regime de dosagem que compreende lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a uma dose de 4 mg/dia.

61. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência mediana geral é 13,6 meses.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência mediana geral com 95% de intervalo de confiança está entre 12,1 e 14,9 meses.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de sobrevivência geral comparada com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia é 0,92.

64. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de sobrevivência geral comparada com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes com 95% de intervalo de confiança está entre 0,79 e 1,06.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência geral é 12 a 15 meses.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência livre de progressão mediana é 7,3 meses.

67. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência livre de progressão mediana com 95% de intervalo de confiança está entre 5,6 a 7,5 meses.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de sobrevivência livre de progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia é 0,64.

69. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de sobrevivência livre de progressão comparada com sorafenib a uma dosagem

de 400 mg duas vezes com 95% de intervalo de confiança está entre 0,55 e 0,75.

70. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a sobrevivência livre de progressão é 5 a 8 meses.

71. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que o tempo mediano para progressão é 7,3 meses.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que o tempo mediano para progressão com 95% de intervalo de confiança está entre 5,6 a 7,5 meses.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de tempo para progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia é 0,65.

74. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de risco de tempo para progressão em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia com 95% de intervalo de confiança está entre 0,56 e 0,77.

75. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que o tempo para progressão é mostrado na Figura 6 (Gráfico de Kaplan-Meier de Tempo para Progressão).

76. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que a taxa de resposta objetiva é 19%.

77. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que o índice de probabilidades de taxa de resposta objetiva em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia é 3,13.

78. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 60, **caracterizado** pelo fato de que o índice de probabilidades de taxa de resposta objetiva em comparação com sorafenib a uma dosagem de 400 mg duas vezes por dia com 95% intervalo de confiança está entre 2,15 a 4,56.

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende alcançar os resultados mostrados na Tabela 10 (Resultados de Eficácia em HCC).

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, sendo que o método é **caracterizado** pelo fato de que compreende alcançar os resultados mostrados na Figura 15 (Qualidade de Vida).

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 80, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano consiste essencialmente no indivíduo com insuficiência hepática leve classificada na classe de Child-Pugh A sob a Classificação de Child-Pugh.

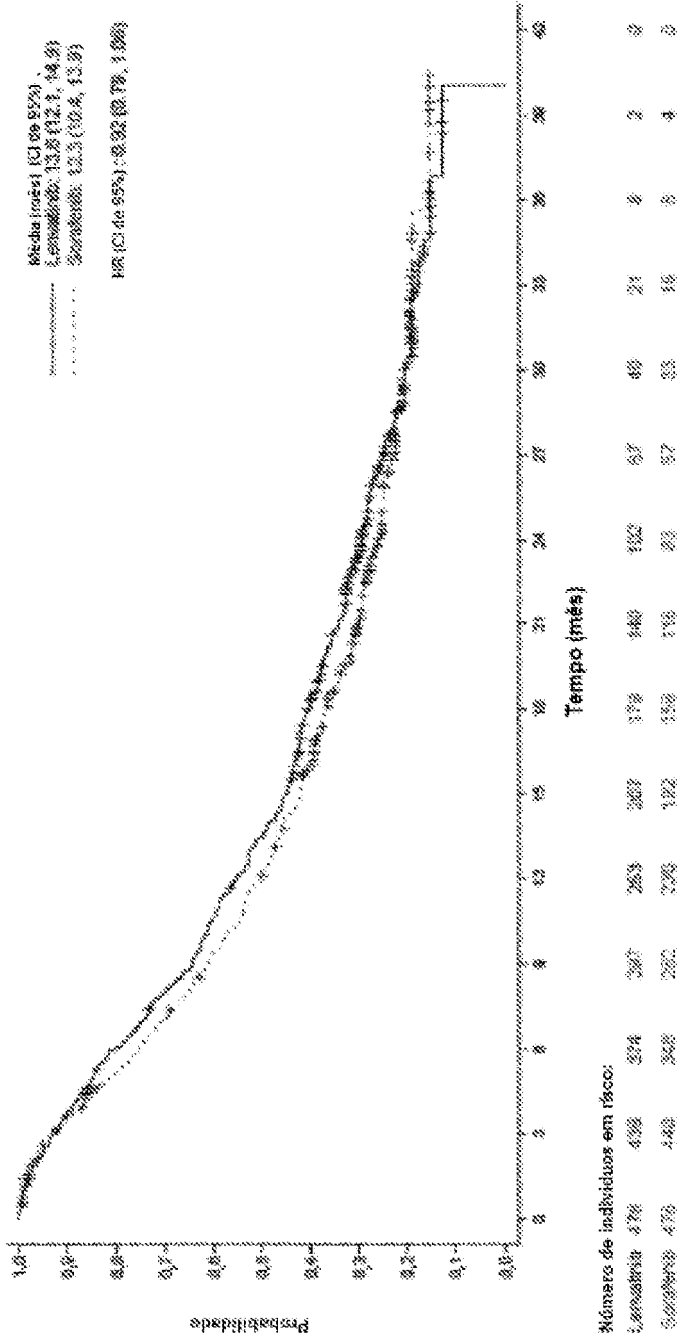
82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo humano é categorizado para estágio B ou estágio C com base no sistema de estágios de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC).

83. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, **caracterizado** pelo fato de que lenvatinib ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é formulado como uma cápsula.

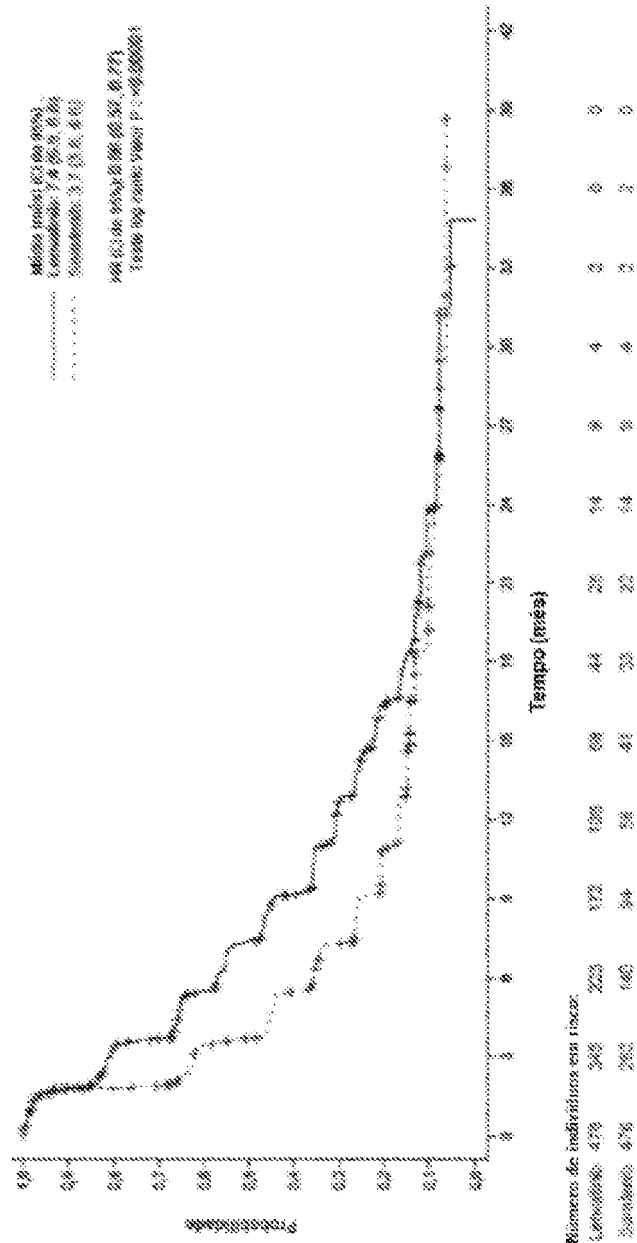
84. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 83, **caracterizado** pelo fato de que lenvatinib ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é administrado ao indivíduo humano oralmente.

85. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 84, **caracterizado** pelo fato de que lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é mesilato de lenvatinib.

Fig. 1

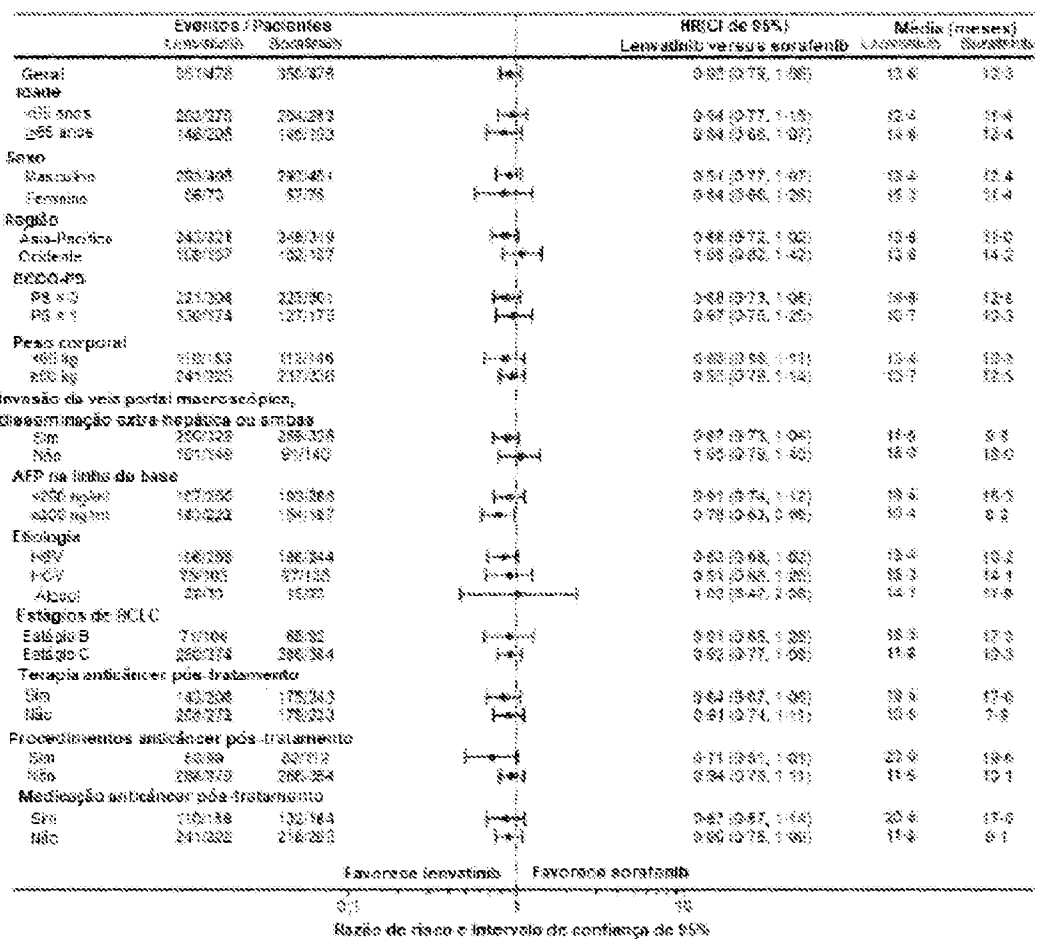


(Fig. 2)



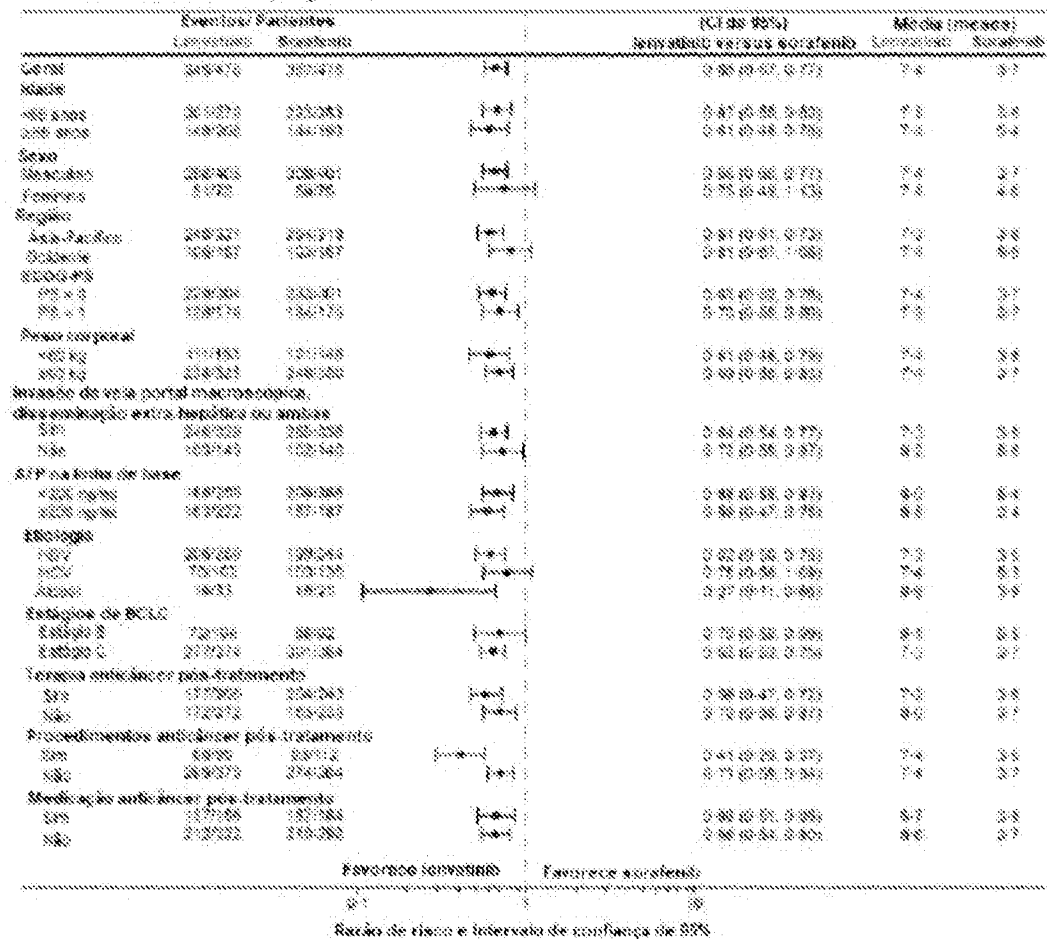
[Fig. 3]

Sobrevivência geral

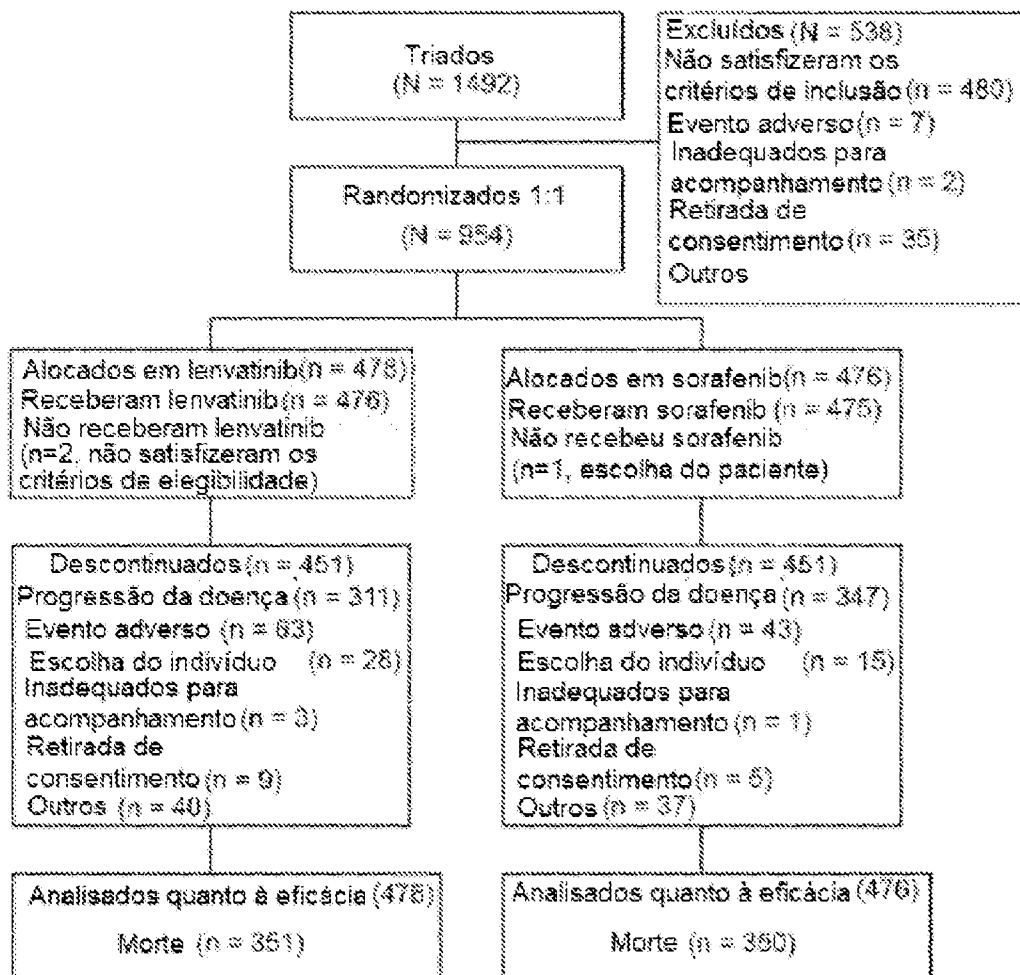


[Fig. 4]

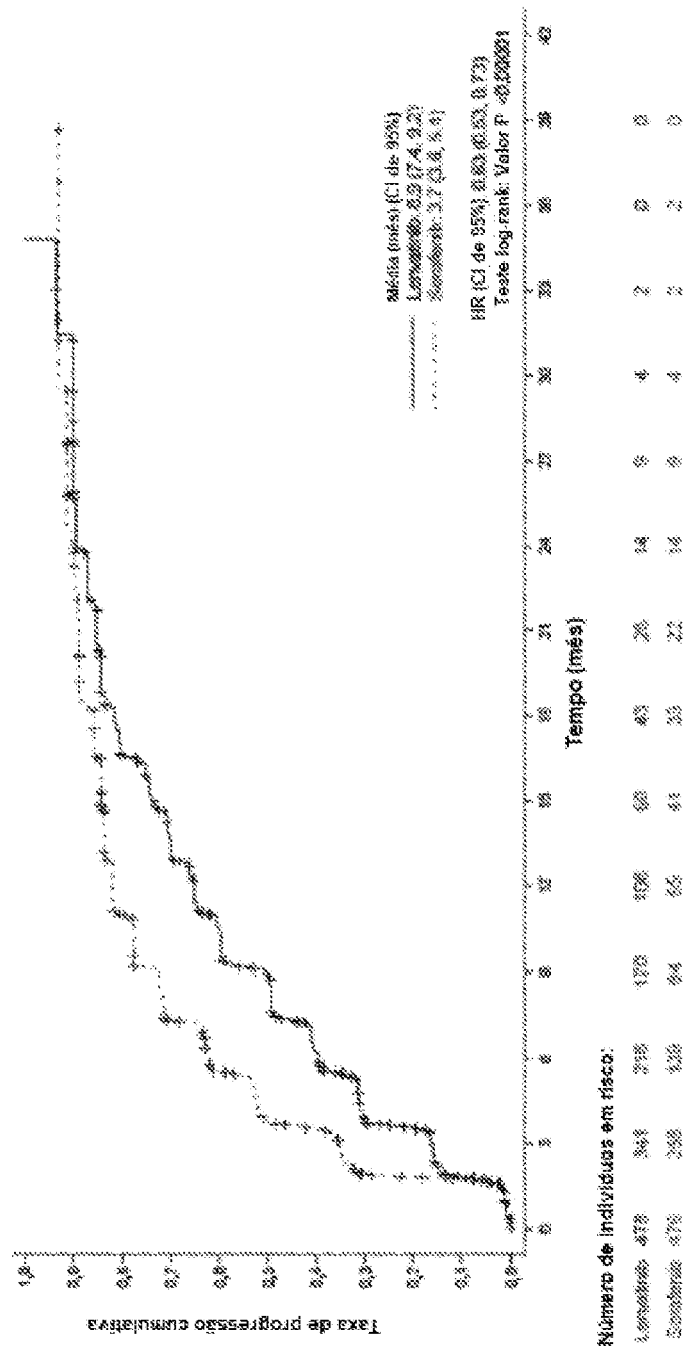
Sobrevivência (sem de progressão)



[Fig. 5]



[Fig. 6]

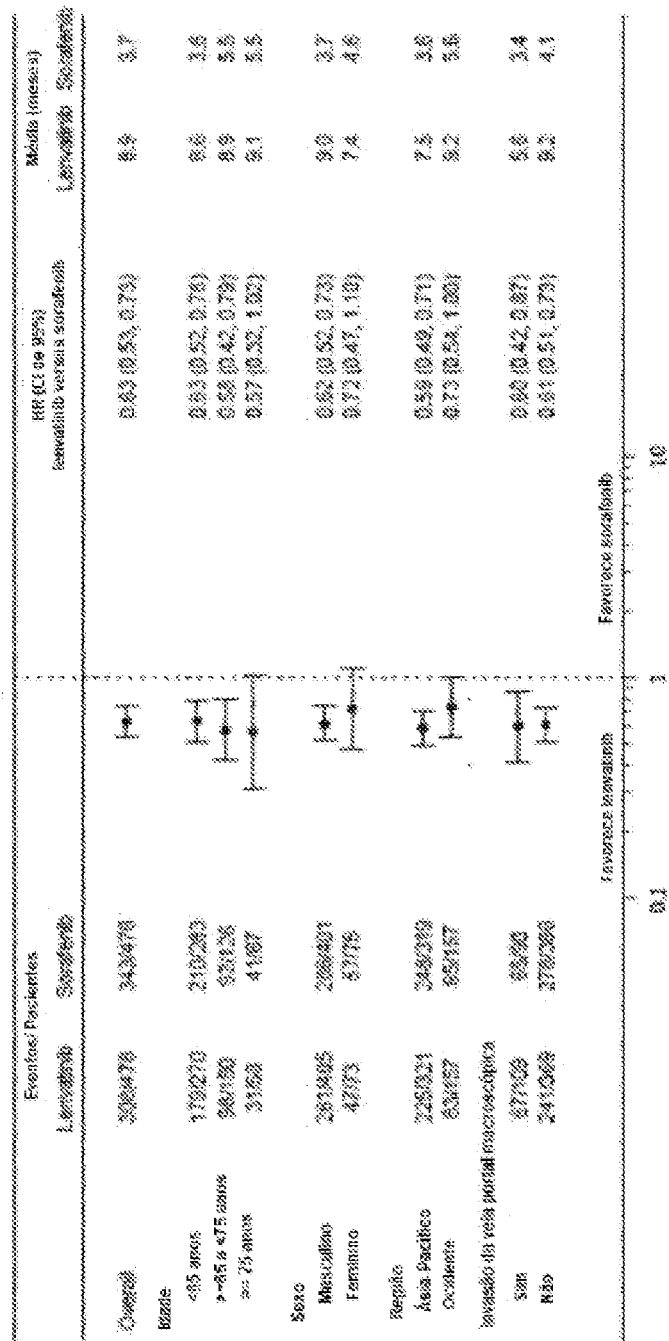


[Fig. 7]

Protocolo: E7233-0000-004

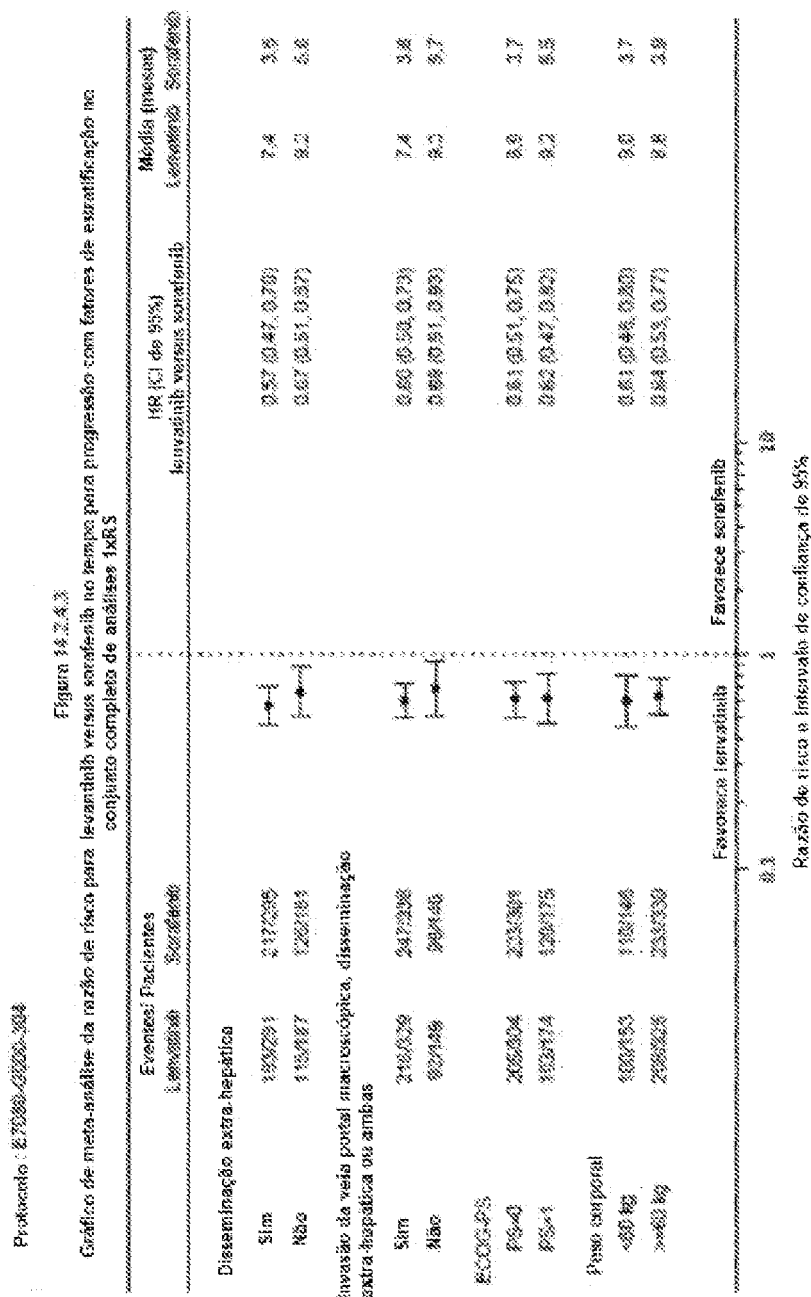
Figura 14.2.4.3

Gráfico de meta-análise da razão de risco de risco para leucemia versus sorafenib no tempo para progressão com tabeiras de extração no conjunto completo de análises T335

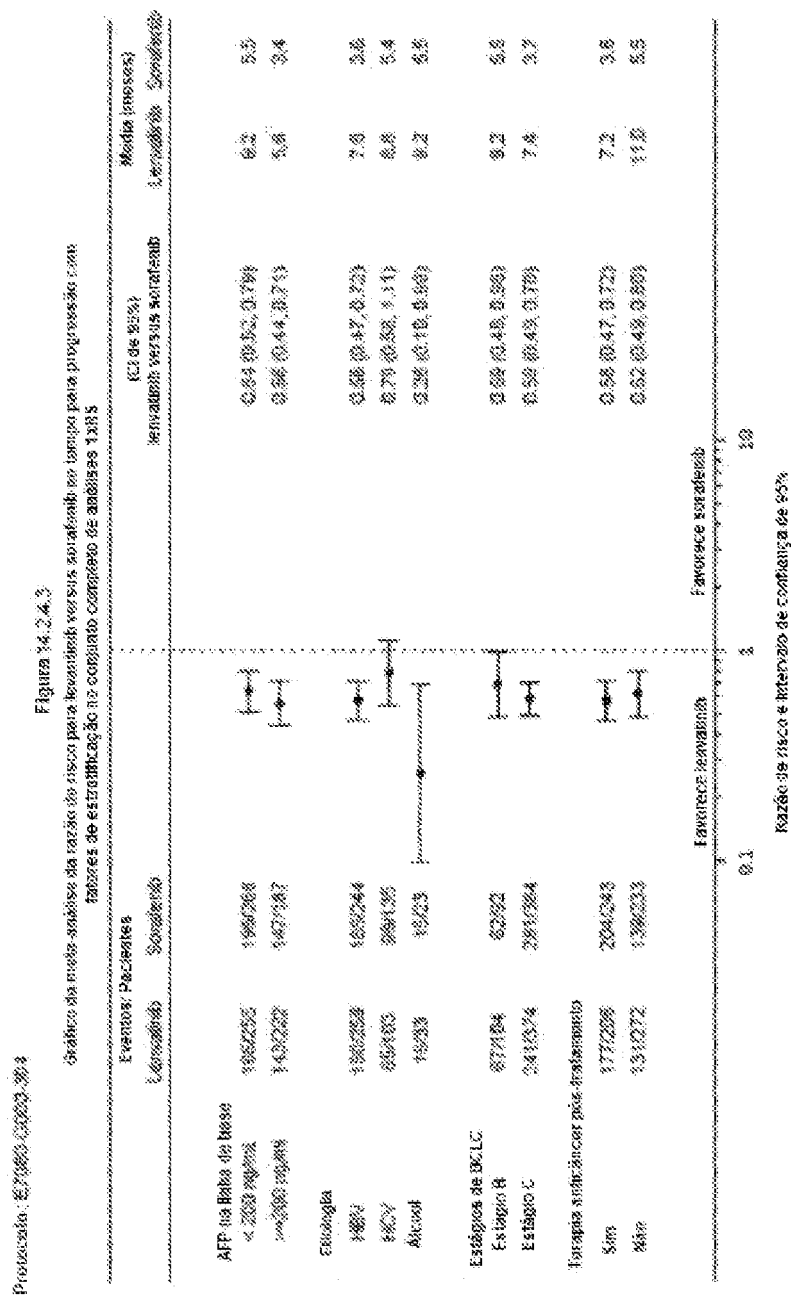


Razão de risco e intervalo de confiança de 95%

Fig. 24



[Fig. 9]



[Fig. 11]

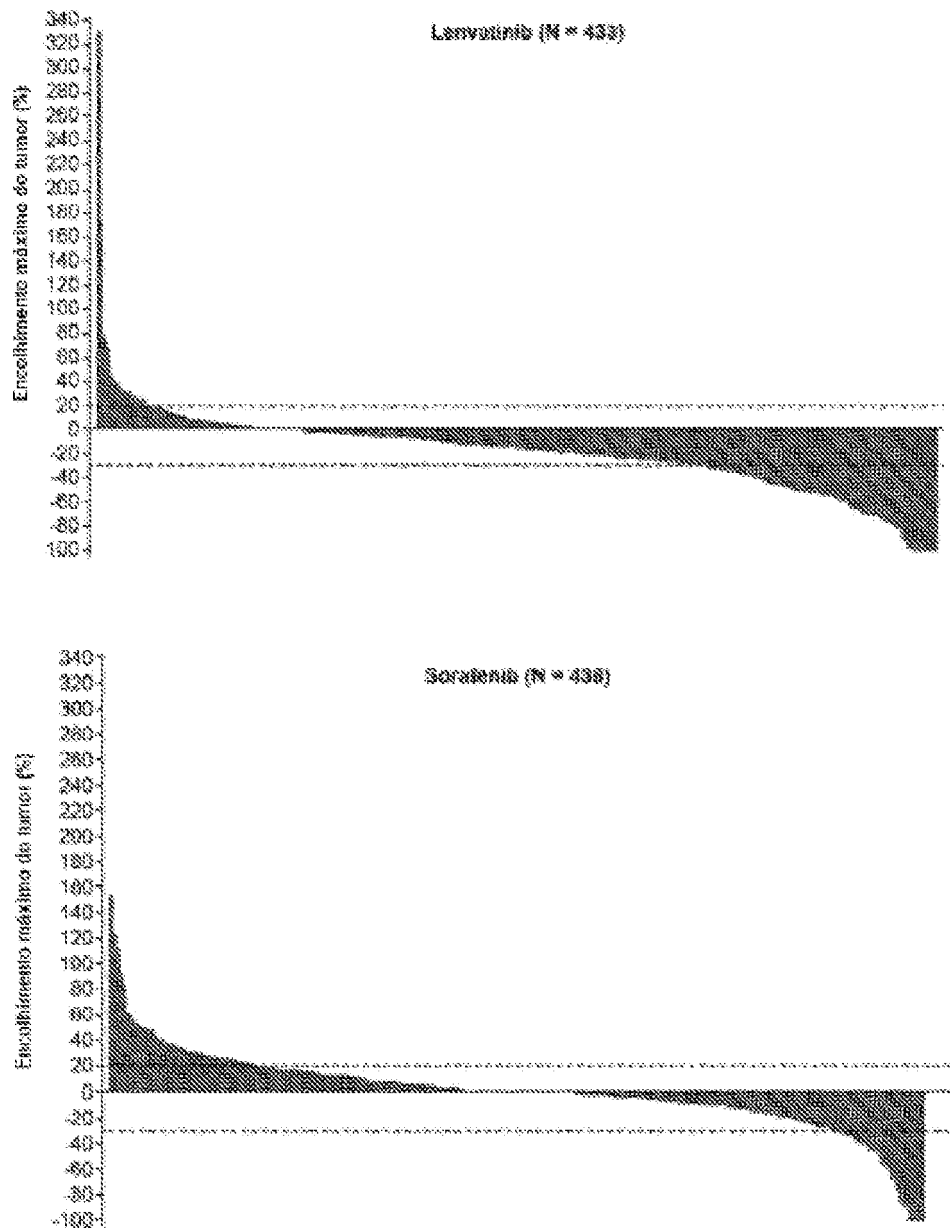
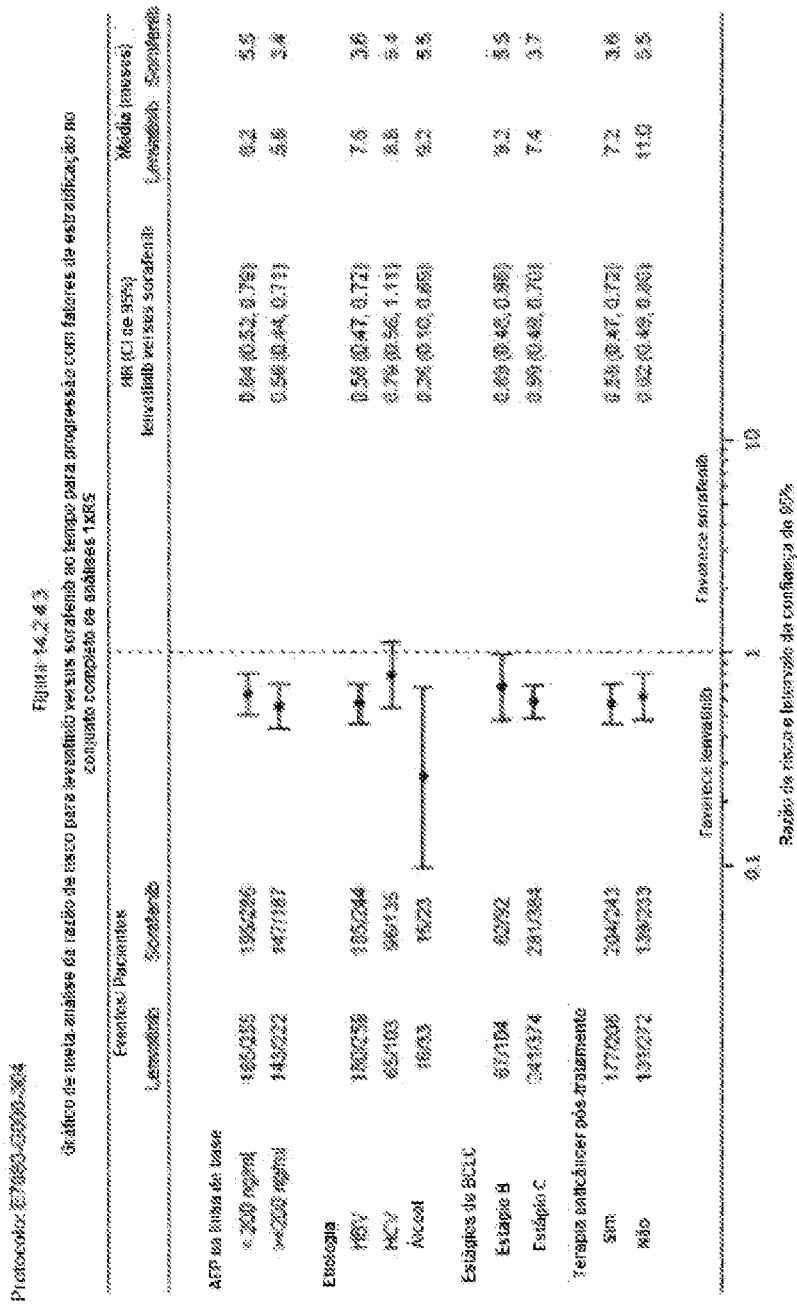
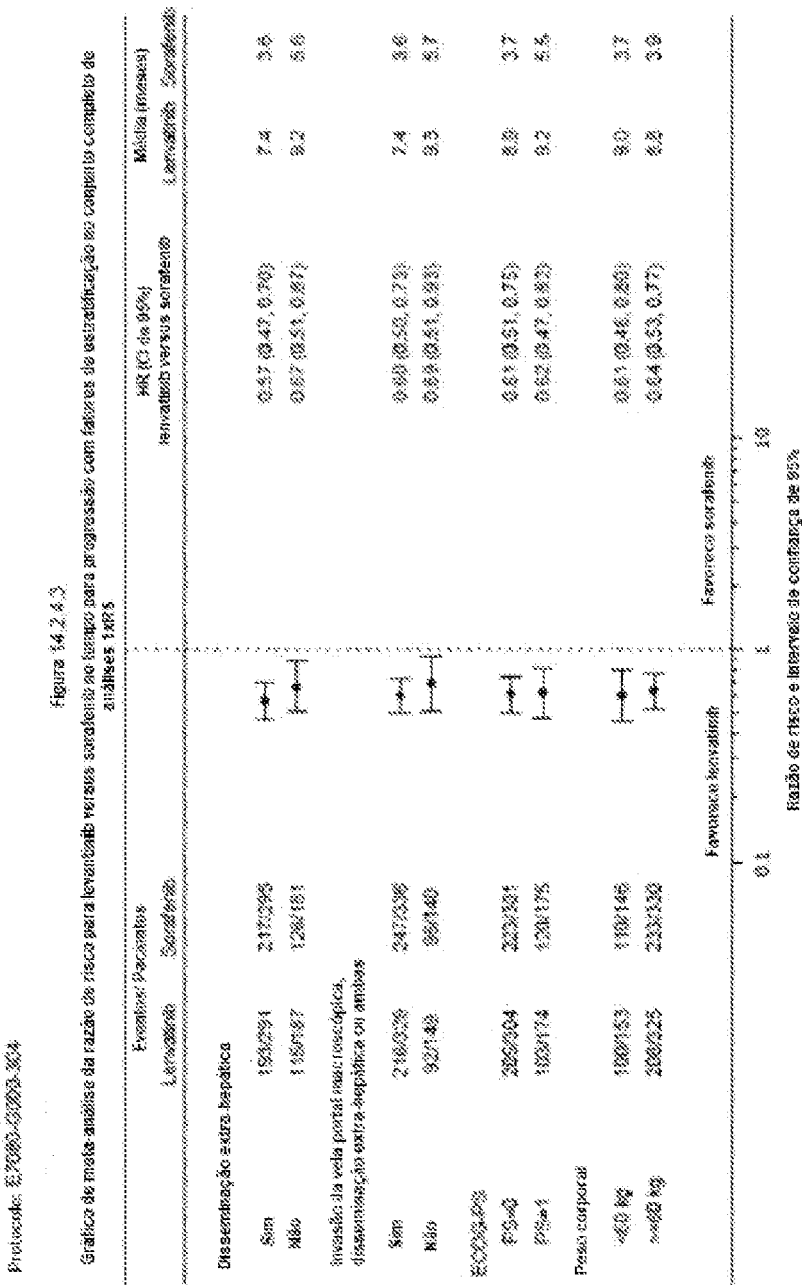


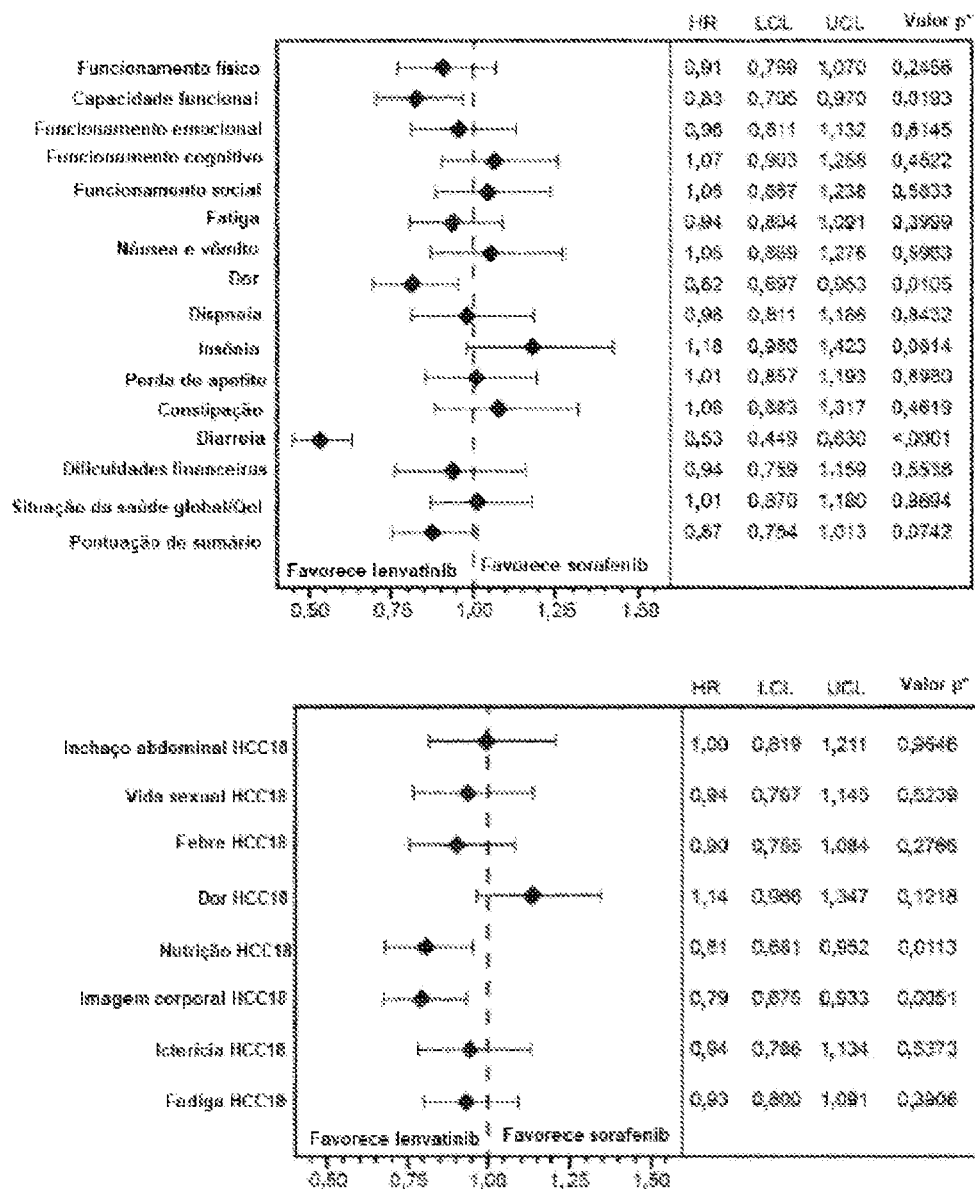
Fig. 12



[Fig. 13]



[Fig. 15]



RESUMO**“TRATAMENTO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR”**

Trata-se de métodos para tratar um carcinoma hepatocelular (por exemplo, HCC irressecável) com lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também são abrangidos pela revelação regimes de dosagem descritos no presente documento de lenvatinib ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de carcinoma hepatocelular (por exemplo, carcinoma hepatocelular irressecável) de acordo com qualquer um dos métodos descritos no presente documento. Dosagens particularmente úteis e modificações de dose mediante ocorrência de um evento adverso ou eventos adversos também são reveladas.