

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

GLAUBER MEIRELES MACIEL

**EFICÁCIA, SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE INIBIDORES DE CHECKPOINT
IMUNOLÓGICO PARA O CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS
AVANÇADO OU METASTÁTICO**

Belo Horizonte – MG
2020

GLAUBER MEIRELES MACIEL

**EFICÁCIA, SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE INIBIDORES DE CHECKPOINT
IMUNOLÓGICO PARA O CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS
AVANÇADO OU METASTÁTICO**

Versão final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração em Saúde Pública).

Orientador: Prof. Francisco de Assis Acurcio

Coorientador: Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte – MG
2020

M152e Maciel, Glauber Meireles.
Eficácia, segurança e efetividade de inibidores de checkpoint imunológico para o câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático [manuscrito]. / Glauber Meireles Maciel. - - Belo Horizonte: 2020.
103 f.: il.
Orientador (a): Francisco de Assis Acurcio.
Coorientador (a): Augusto Afonso Guerra Júnior.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas. 2. Antígeno CTLA-4. 3. Proteínas Reguladoras de Apoptose. 4. Sobrevida. 5. Toxicidade. 6. Revisão Sistemática. 7. Metanálise. 8. Dissertação Acadêmica. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Guerra Júnior, Augusto Afonso. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 658

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitora

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Humberto José Alves

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Luana Giatti Gonçalves

Sub-Coordenadora

Lidyane do Valle Camelo

Colegiado

Eli Iola Gurgel Andrade - titular	-
Luana Giatti Gonçalves - titular	Lidyane do Valle Camelo - suplente
Sandhi Maria Barreto - titular	Antonio Luiz Pinho Ribeiro - suplente
Mariângela Leal Cherchiglia - titular	Ilka Afonso Reis - suplente
Ada Ávila Assunção - titular	Adriane Mesquita de Medeiros - suplente
Alaneir de Fátima dos Santos - titular	Rafael Moreira Claro - suplente
Thaís Cristina Marquezine Caldeira – discente titular	Cecília Nogueira Rezende - discente suplente



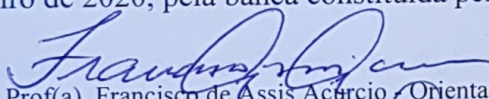
FOLHA DE APROVAÇÃO

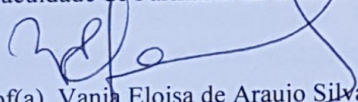
**EFICÁCIA, SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE INIBIDORES DE CHECKPOINT
IMUNOLÓGICO PARA O CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS
AVANÇADO OU METASTÁTICO**

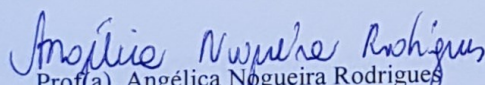
GLAUBER MEIRELES MACIEL

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração SAÚDE PÚBLICA.

Aprovada em 14 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Francisco de Assis Acarcio, Orientador
Faculdade de Farmácia da UFMG


Prof(a). Vania Eloisa de Araujo Silva
PUCMG


Prof(a). Angélica Nogueira Rodrigues
UFMG

Belo Horizonte, 14 de fevereiro de 2020.

AGRADECIMENTOS

À minha família, base de tudo! Aos meus pais por sempre terem feito o máximo para viabilizar o desejo por sempre querer saber mais. À Tereza e Ana Eliza (*in memoriam*) por compreenderem de alguma forma as ausências e momentos de introspecção.

À Paula, pelo afeto, pelo companheirismo, pelas reflexões mundanas e pela parceria nesse projeto. Este trabalho não aconteceria sem você.

Aos companheiros do Hospital das Clínicas, batalhadores pelo atendimento gratuito e de qualidade para os pacientes do nosso SUS.

Aos queridos da Farmacotécnica por todos os dias de convívio, pelo ombro amigo nos momentos de dificuldade, por se adaptarem em prol do atendimento aos pacientes oncológicos nos momentos em que precisei me ausentar.

Ao Dr. Munir Murad, pela contribuição clínica, os rascunhos sobre estadiamento oncológico e as memoráveis reflexões acadêmicas e profissionais

Ao Prof. Francisco Acurcio pela orientação e por ter aceitado prontamente a ideia deste trabalho. O curto convívio reforçou meu respeito e minha admiração pela sua contribuição acadêmica.

Ao Prof. Augusto Guerra pela coorientação com ideias críticas ao sistema e seu engajamento em áreas além das ciências farmacêuticas.

Aos membros da banca que prontamente aceitaram o convite para contribuir nessa caminhada. À Prof^a. Vania pelo acolhimento e ensinamentos em revisão sistemática e meta-análise. À Prof^a. Juliana pelas discussões construtivas em farmacoeconomia. À Profa. Angélica pela presteza em participar da banca e colaborar neste trabalho. À Dr^a. e companheira Wania por ter atuado como tutora deste e outros projetos acadêmicos.

Agradecimento especial a todos que de alguma forma cruzaram meu caminho nessa jornada. Guerreiros da UAEM que lutam mundialmente pelo acesso ao medicamento. Companheiros do CCATES pela disponibilidade e receptividade. Colegas do GPES pelas constantes discussões sobre a academia e sobre a vida.

RESUMO

Introdução: o câncer já é a principal causa de morte prematura (abaixo dos 70 anos) em cerca de um terço dos países monitorados pela Organização Mundial da Saúde, fenômeno que se relaciona à transição epidemiológica vivida no século XXI. Dentre as neoplasias mais incidentes no mundo destacam-se os tumores de pulmão, equivalentes a 12% dos casos estimados para o ano de 2018, superando os tumores de mama, de intestino/reto e próstata. Ademais, o câncer de pulmão apresenta alta letalidade, sendo responsável por 18% dos óbitos causados por alguma neoplasia, além de um prognóstico ruim, com sobrevida de cinco anos entre 10 e 20%. A década de 2010 foi marcada pelo lançamento de anticorpos monoclonais com ação na inibição do *checkpoint* imunológico (pelas vias CTLA4 e PD-1/PD-L1), trazendo novas expectativas para o combate a diversos tipos de tumores, incluindo os de pulmão. Esses medicamentos trouxeram algum ganho de sobrevida e um melhor perfil de toxicidade em relação à quimioterapia tradicional, mas a um custo elevado, superando a barreira de R\$ 100.000,00 por ano de tratamento. **Objetivo:** avaliar a eficácia, segurança e efetividade dos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI), em monoterapia, associados entre si ou associados à quimioterapia, em comparação ao tratamento tradicional para o câncer de pulmão de células não pequenas em estadiamento avançado ou metastático. **Métodos:** foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais publicados nas principais bases de dados eletrônicas (Cochrane Library, EMBASE, LILACS e PUBMED). Os desfechos analisados foram sobrevida global (OS), eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE) grau 3 ou maior, eventos adversos relacionados ao uso de imunoterapia (irAE), sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR). **Resultados:** dentre as 2.783 publicações identificadas na literatura, foram selecionados 19 artigos referentes a 14 ECR e apenas um artigo referente a estudo observacional. Nas meta-análises realizadas para os ECR, o uso de ICI, em monoterapia ou em associação com outro ICI ou com quimioterapia, demonstrou ser mais eficaz nos desfechos OS (diferença de média [MD] 2,66 meses; intervalo de confiança [IC] 95% 1,80 a 3,52) e ORR (risco relativo [RR] 1,47; IC95% 1,20 a 1,79). Os dados referentes à PFS não demonstraram ganho de sobrevida (MD 0,07 meses; IC95% -0,61 a 0,76). Quanto à segurança dos ICI, observou-se um melhor perfil de toxicidade no desfecho trAE (RR 0,51;

IC95% 0,36 a 0,73), entretanto houve maior incidência de irAE. Também foi possível identificar associação entre a expressão da proteína de membrana PD-L1 nas células tumorais e os desfechos de sobrevida. **Conclusão:** apesar da heterogeneidade estatística encontrada nas meta-análises e dos conflitos de interesse identificados nos ECR, os resultados obtidos indicam que os ganhos de sobrevida são mínimos e houve incidência de irAE relevantes como colite, hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite. A carência de evidências de mundo real, com braços comparadores, somada ao alto custo por ano de vida ganho são limitações para se estimar a efetividade dessas opções terapêuticas e para incorporar essas tecnologias em sistemas de saúde de países em desenvolvimento.

Palavras-chave: revisão sistemática, meta-análise, carcinoma pulmonar de células não pequenas, inibidor de checkpoint imunológico, anti CTLA4, anti PD-1, anti PD-L1.

ABSTRACT

Introduction: cancer has become the main cause of premature mortality (before the age of 70) in one third of the countries. This phenomenon is related to the epidemiologic transition in 21st century. Among the world's main neoplasms, lung tumors represent 12% of estimated cases in 2018, outperforming breast, colon and prostate tumors. Moreover, lung cancer show high lethality, being responsible for 18% of deaths caused by any neoplasm. The disease prognostic is poor, with a five-year survival between 10 and 20%. In 2010's there were launched monoclonal antibodies inhibiting the immune checkpoint system (CTLA4 and PD-1/PD-L1 pathways), bringing new hope against many tumors, including lung cancer. These drugs showed some survival gain and a better safety profile comparing to traditional chemotherapy. Although these benefits, they have a high cost, overcoming the R\$ 100.000,00 barrier per year of treatment. **Objective:** to assess the efficacy, safety and effectiveness of immune checkpoint inhibitors (ICI), as monotherapy, in association with themselves or with chemotherapy, comparing with traditional treatment for advanced or metastatic non-small cell lung cancer. **Methods:** we did a systematic review with meta-analysis selecting randomized clinical trials (RCT) and observational studies from the main electronic database (Cochrane Library, EMBASE, LILACS e PUBMED). We analyzed overall survival (OS), treatment-related adverse events (trAE) grade 3 or greater, immune-related adverse events (irAE), progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR). **Results:** among the 2,783 publications identified on the electronic database, we selected 19 papers referring to 14 RCT and only papers of observational study. Considering the meta-analysis we did for the RCT outcomes, ICI showed more efficacy in the outcomes OS (mean difference [MD] 2.66 months; 95% confidence interval [95%CI] 1.80; 3.52) and ORR (relative risk [RR] 1.47; 95%CI 1.20; 1.79). Regarding PFS, we found inconclusive data (MD 0.07 months; 95%CI -0.61; 0,76). In terms of safety, we found a better safety profile in trAE (RR 0.51; 95%CI 0.36; 0.73), but there were high incidence of irAE. We also identified the association between membrane protein PD-L1 expression and survival outcomes. **Conclusion:** despite the statistical heterogeneity in the meta-analysis and the conflict of interest identified in the RCT, our results suggest small survival gain in the intention-to-treat population and relevant irAE incidence as colitis, hypothyroidism, hyperthyroidism and pneumonitis. There was a lack of real world evidence, which limited our estimates for the

effectiveness of these drugs. Moreover, considering the high cost per life gained, there is a relevant barrier to incorporate these technologies in health systems of developing countries.

Keywords: systematic review, meta-analysis, non-small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitor, anti CTLA4, anti PD-1, anti PD-L1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico de setores com a proporção de incidência de novos casos de câncer por localização do tumor primário.	15
Figura 2 - Gráfico de setores com a proporção de mortalidade por câncer por localização do tumor primário.....	16
Figura 3 - Estadiamento ao diagnóstico das cinco neoplasias mais frequentes no Brasil.	17
Figura 4 - Inibição de células T mediado pelo receptor CTLA-4.....	23
Figura 5 - Inibição de células T mediante receptor PD-1.	25
Figura 6- Fluxograma para a seleção dos estudos.	34
Figura 7- Risco de viés dos artigos analisados.	35
Figura 8 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em razão de risco (HR), por tipo de medicamento.	41
Figura 9 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em diferença de média (MD), por tipo de medicamento.	42
Figura 10 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em razão de risco (HR), por subgrupo de acordo com a expressão da proteína PD-L1.....	43
Figura 11 - Gráfico de floresta para trAE, grau 3 ou maior.....	44
Figura 12 - Gráfico de floresta para a irAE do tipo hipotireoidismo.	46
Figura 13 - Gráfico de floresta para a irAE do tipo hipertireoidismo.	46
Figura 14 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em razão de risco (HR), com subgrupo por linha de tratamento.....	48
Figura 15 - Gráfico de floresta para taxa de resposta objetiva, expresso em risco relativo (RR), com subgrupo por tipo de medicamento.	49
Figura 16 - Gráfico de funil para sobrevida global, expressa em razão de risco (HR).	64
Figura 17 - Gráfico de funil para eventos adversos relacionados ao tratamento, grau 3 ou maior, expressos em risco relativo (RR).....	65
Figura 18 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expressa em razão de risco (HR), por linha de tratamento.	66
Figura 19 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expressa em razão de risco (HR), por histologia do tumor.....	67

Figura 20 - Gráfico de floresta para eventos adversos relacionados ao tratamento, grau 3 ou maior, expressos em risco relativo (RR), por associação ou não à QT.....	68
Figura 21 - Gráfico de floresta para ocorrência de colite, em qualquer grau, expressa em risco relativo (RR).....	69
Figura 22 - Gráfico de floresta para ocorrência de pneumonite, em qualquer grau, expressa em risco relativo (RR).	70
Figura 23 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expressa em diferença de médias (MD), por linha de tratamento.	71
Figura 24 - Gráfico de floresta para taxa de resposta objetiva, expressa em risco relativo (RR), por linha de tratamento.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento TNM.....	19
Tabela 2 - Opções terapêuticas para o CPCNP, segundo as DDT do Ministério da Saúde.....	20
Tabela 3 - Custo estimado do tratamento de CPCNP com antineoplásicos tradicionais.	21
Tabela 4 - Inibidores de checkpoint com registros aprovados, ano do primeiro registro e suas indicações.....	26
Tabela 5 - Posologia, intervalo entre doses, apresentação farmacêutica e custos dos ICI aprovados no Brasil para CPCNP.	27
Tabela 6 - Situação da incorporação de ICI nas agências canadense, inglesa e escocesa.	28
Tabela 7 - Características principais do estudo observacional incluído.	36
Tabela 8 - Características principais dos ensaios clínicos incluídos.	37
Tabela 9 - Estimativas de efeito para a sobrevida global.	40
Tabela 10 - Estimativas de efeito para trAE, grau 3 ou maior, expresso em risco relativo.....	45
Tabela 11 - Estimativas de efeito para irAE, expresso em risco relativo.....	45
Tabela 12 - Estimativas de efeito para a sobrevida livre de progressão.	47
Tabela 13 - Estimativas de efeito para a taxa de resposta objetiva.	49

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALK	-	Quinase de linfoma anaplásico
APC	-	Célula apresentadora de antígeno
ASCO	-	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CPCNP	-	Câncer de pulmão de células não pequenas
CTLA4	-	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4</i>
DDT	-	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
ECOG	-	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	-	Ensaio clínico randomizado
EGFR	-	Fator de crescimento epitelial
EMA	-	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	-	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	-	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	-	Razão de risco (<i>Hazard ratio</i>)
IC95%	-	Intervalo de confiança 95%
ICI	-	Inibidor de checkpoint imunológico
INCA	-	Instituto Nacional do Câncer
irAE	-	Evento adverso relacionado à imunoterapia (<i>Treatment-related adverse event</i>)
mAb	-	Anticorpo monoclonal (<i>Monoclonal antibody</i>)
MD	-	Diferença de média
MS	-	Ministério da Saúde
MeSH	-	<i>Medical Searching Headings</i>
NCCN	-	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ORR	-	Taxa de resposta objetiva (<i>Objective response rate</i>)
OS	-	Sobrevida global (<i>Overall survival</i>)
PD-1	-	<i>Programmed death-1</i>
PD-L1	-	<i>Programmed death ligand-1</i>
PFS	-	Sobrevida livre de progressão (<i>Progression-free survival</i>)
P&D	-	Pesquisa e desenvolvimento
QT	-	Quimioterapia
RR	-	Risco relativo

- SUS - Sistema Único de Saúde
- trAE - Evento adverso relacionado ao tratamento (*Immune-related adverse event*)
- USD - Dólares americanos

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	15
1.1	Epidemiologia do câncer de pulmão	15
1.2	Diagnóstico e tratamento	17
1.2.1	Diagnóstico, estadiamento e testes moleculares.....	17
1.2.2	Tratamento	19
1.3	Os inibidores de checkpoint imunológico	22
1.3.1	Inibição de CTLA-4	22
1.3.2	Inibição de PD-1 e PD-L1	24
1.4	Registro e incorporação dos inibidores de checkpoint	25
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	Objetivos específicos	29
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
3.1	Estratégia de busca e base de dados	30
3.2	Critérios de elegibilidade	30
3.3	Seleção de estudos e extração de dados	31
3.4	Avaliação da qualidade metodológica	31
3.5	Desfechos analisados	32
3.6	Análise estatística	33
4	RESULTADOS.....	34
4.1	Estudos incluídos	34
4.2	Qualidade metodológica e risco de viés.....	35
4.3	Características gerais dos estudos incluídos	35
4.4	Desfechos primários.....	40
4.4.1	Sobrevida global.....	40
4.4.2	Eventos adversos relacionados ao tratamento	44
4.4.3	Eventos adversos relacionados à imunoterapia	45
4.5	Desfechos secundários	47
4.5.1	Sobrevida livre de progressão	47
4.5.2	Taxa de resposta objetiva.....	48
5	DISCUSSÃO	50
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
7	REFERÊNCIAS.....	56
	APÊNDICES.....	62
	Apêndice A. Estratégias de busca.....	62
	Apêndice B. Dados suplementares das meta-análises realizadas	64
	Apêndice C. Protocolo da Revisão Sistemática.....	73
	Apêndice D. Proposta de artigo.....	76

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO

O câncer atualmente é a principal causa de morte prematura (abaixo dos 70 anos) em 48 países no mundo, de um total de 172 monitorados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo a principal barreira para melhorias na expectativa de vida no século XXI (WHO, 2016). Para o ano de 2018, eram esperados 18 milhões de novos casos de neoplasias, com cerca de 9,5 milhões de óbitos tendo como causa direta algum tipo de câncer (BRAY *et al.*, 2018). O câncer de pulmão é o mais incidente na população mundial com 2,1 milhões de casos (Figura 1), além de ser o tumor com maior taxa de letalidade com 1,8 milhão de óbitos (Figura 2), superando as neoplasias de mama, intestino e próstata.

No Brasil, as neoplasias ocupam a segunda colocação no quesito morte prematura, atrás das doenças cardiovasculares. Dentre todos os casos de câncer estimados para o ano de 2020, as neoplasias de pulmão ocupam posição de destaque, sendo a quarta mais incidente entre toda a população, com 4,4% dos casos dentre os 686 mil novos casos estimados para o mesmo ano (INCA, 2019).

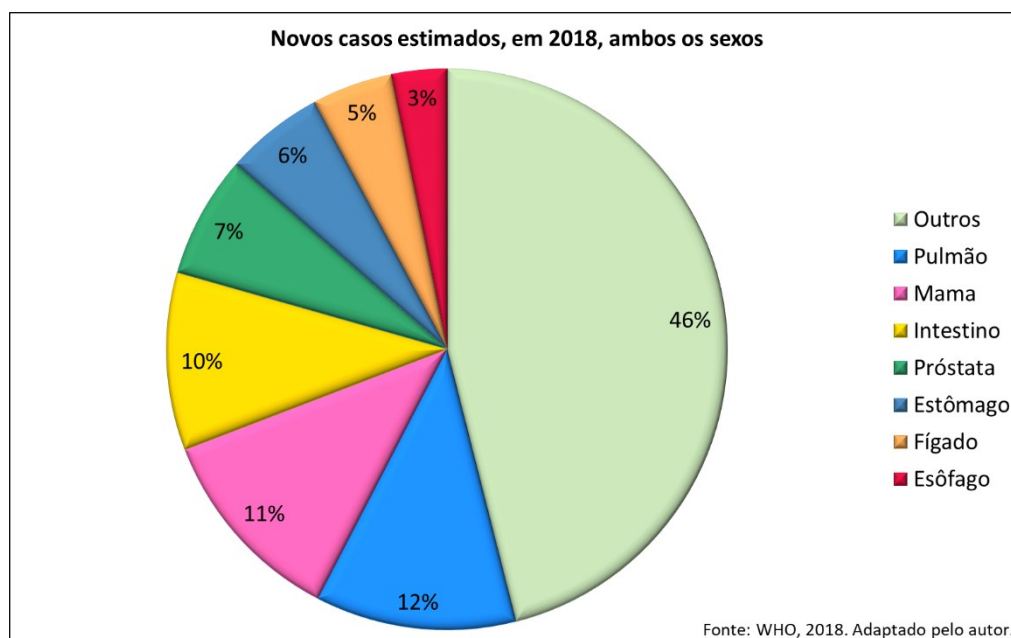


Figura 1 - Gráfico de setores com a proporção de incidência de novos casos de câncer por localização do tumor primário. Tumores de pele do tipo não melanoma incluído em “Outros”.

Além de ser um dos mais frequentes, o câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade, com 18,4% de todos os óbitos por neoplasia no mundo, e tem como

característica uma razão mortalidade por incidência elevada, em torno de 0,84, sendo menos letal apenas do que os casos envolvendo fígado (0,93) e esôfago (0,89) (WHO, 2018). Por esse comportamento, as taxas de sobrevivência em 5 anos têm variado entre 10 e 20% (ARAÚJO *et al.*, 2018).

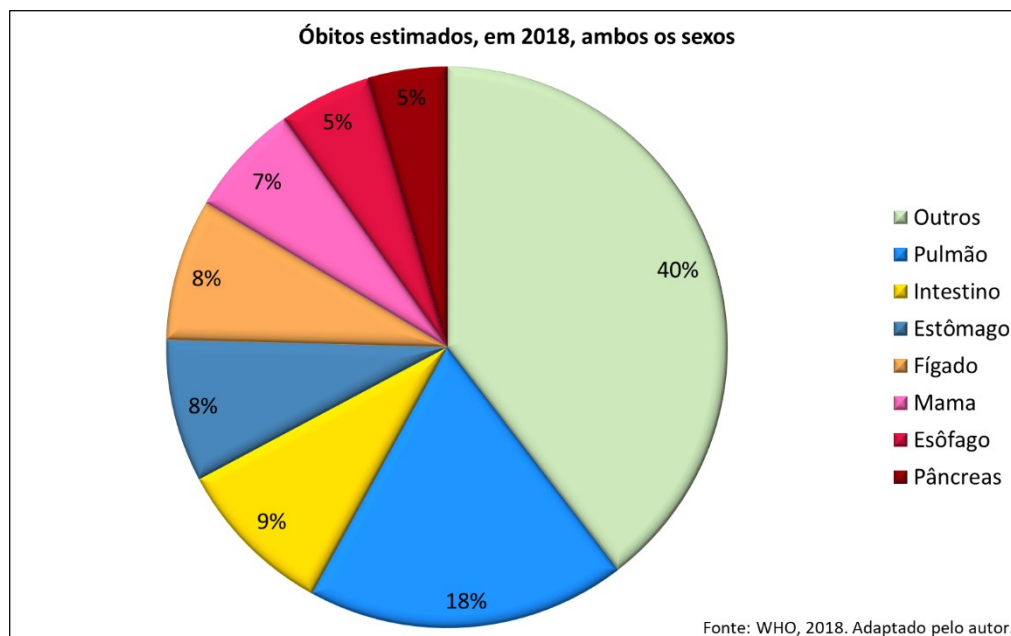


Figura 2 - Gráfico de setores com a proporção de mortalidade por câncer por localização do tumor primário.

Tumores de pele do tipo não melanoma incluído em "Outros".

A neoplasia de pulmão é uma das principais causas de morte evitável e o tabagismo é o principal fator de risco para sua ocorrência, seguido do tabagismo passivo, exposição ambiental ao gás radônio e exposição ocupacional à mineração de amianto. A doença acometia cerca de 10 homens para cada mulher em meados de 1950, mas essa proporção tem diminuído, provavelmente devido ao envelhecimento populacional e ao hábito de fumar entre o sexo feminino, com uma proporção atual de 1,9:1 (NOVAES *et al.*, 2008). No Brasil, de acordo com o Registro Hospitalar de Câncer (RHC), cerca de 85% dos casos são diagnosticados em estágio avançado ou metastático, diferentemente de outras neoplasias também frequentes que acometem outros órgãos, conforme ilustrado na Figura 3 (INCA, 2016). O prognóstico da doença avançada ou metastática é ruim, uma vez que o tratamento cirúrgico muitas vezes é desaconselhado e a quimioterapia sistêmica tem apresentado taxas de resposta entre 15 e 30%, seja para primeira ou para segunda linha de tratamento (MALHOTRA; JABBOUR; AISNER, 2017).

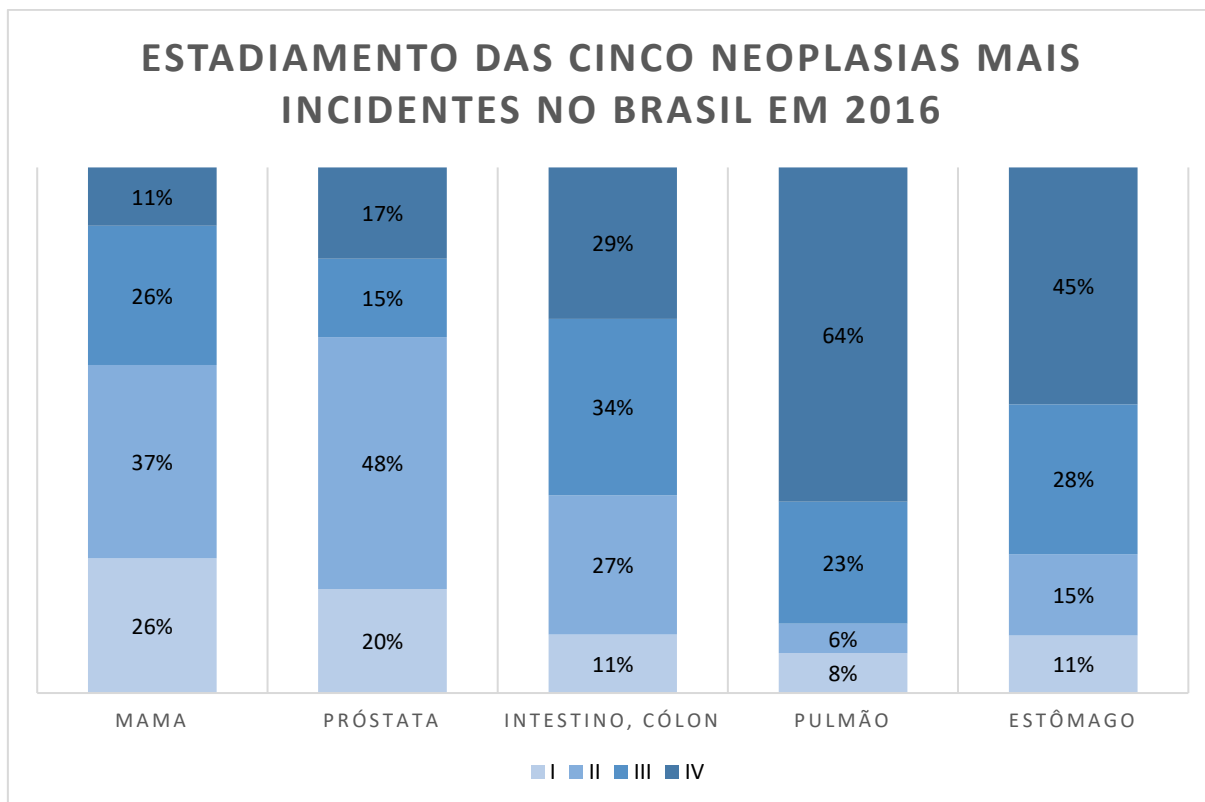


Figura 3 - Estadiamento ao diagnóstico das cinco neoplasias mais frequentes no Brasil.

1.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

1.2.1 Diagnóstico, estadiamento e testes moleculares

Em 2014, o Ministério da Saúde (MS) publicou a Portaria nº 957 que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do câncer de pulmão. Segundo a DDT:

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento), ou por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito. Mesmo para fumantes, não é recomendado o rastreamento radiológico (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada de baixa dose) para indivíduos assintomáticos; apesar de resultados promissores verificados no *National Lung Screening Trial* (NLST), permanecem indefinidas questões como a reprodutibilidade do método de aquisição e leitura das imagens, frequência do exame e população sob risco apropriada para a intervenção no Brasil.

O diagnóstico definitivo é firmado pelo exame histopatológico ou citológico de espécime tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural ou biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeo-assistida. Eventualmente, o diagnóstico será feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão. A citologia de escarro não é recomendada rotineiramente, porém pode ser útil no diagnóstico de tumores de localização central. (BRASIL, 2014)

Apesar de algumas diretrizes mais recentes, como as do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), adotarem raciocínio diferente quanto ao

rastreamento, resultados recentes do estudo NELSON reportaram redução de mortalidade por câncer de pulmão ao se rastrear pacientes de risco elevado, utilizando como técnica a tomografia computadorizada de baixa dose (DE KONING *et al.*, 2020; NCCN, 2019b). Os recentes achados corroboram as conclusões sobre rastreamento obtidas pelo primeiro estudo desse tipo conduzido nos Estados Unidos, entre 2002 e 2004, pelo *National Lung Screening Trial* (ABERLE *et al.*, 2011). De maneira geral, ambos os estudos recomendam o rastreamento anual em adultos entre 55 e 80 anos com histórico de 30 ou mais maços de cigarro por ano e seja fumante ou tenha parado de fumar nos últimos 14 anos.

O estadiamento da doença ocorre pela classificação TNM que considera o tamanho do tumor (T), a invasão ou não em linfonodo (N) ipsilateral ou contralateral e presença ou não de metástase distante (M), sumarizada na Tabela 1. De modo geral, divide-se os casos de câncer de pulmão em dois grupos, de acordo com o tipo histopatológico, para fins terapêuticos e prognósticos. O primeiro é o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), que corresponde entre 10 e 20% dos casos, caracterizado por uma evolução clínica mais agressiva. O segundo grupo, denominado câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), com 80 a 90% dos casos, agrupa os demais tipos histopatológicos: células escamosas e não escamosas. Os tumores de células não escamosas ainda podem ser subdivididos em adenocarcinoma, carcinoma de células grandes ou outros tipos histológicos (PAECH *et al.*, 2011).

A identificação dos subtipos do CPCNP ganhou relevância nos últimos anos devido à disponibilidade de terapias alvo-moleculares, que possibilitaram, além de um tratamento mais personalizado, um melhor prognóstico. Dessa forma, torna-se necessário identificar, por meio de diagnóstico molecular, a presença de mutações nos genes para o fator de crescimento epitelial (*EGFR*) ou para o gene *BRAF*, além do rearranjo dos genes da quinase de linfoma anaplásico (*ALK*) e *ROS1*. Mais recentemente, também se tornou rotina a avaliação da expressão da proteína ligante *programmed death 1* (PD-L1) (PLANCHARD *et al.*, 2018; POSTMUS *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Estadiamento TNM.

Classificação	Tumor	Linfonodo	Metástase
CA oculto	TX	N0	M0
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estádio IA2	T1b	N0	M0
Estádio IA3	T1c	N0	M0
Estádio IB	T2a	N0	M0
Estádio IIA	T2b	N0	M0
Estádio IIB	T1a-c; T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T1a-c; T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0; N1	M0
Estádio IIIB	T1a-c; T2a,b	N3	M0
	T3; T4	N2	M0
Estádio IIIC	T3; T4	N3	M0
Estádio IV	T1-4	N0-N3	M1
Estádio IVA	T1-4	N0-N3	M1a; M1b
Estádio IVB	T1-4	N0-N3	M1c

Fonte: SCHIL, 2018. Adaptado pelo autor.

1.2.2 Tratamento

De acordo com a DDT do MS, o CPCNP pode ser tratado por procedimento cirúrgico, radioterapia e/ou quimioterapia, a depender do estadiamento da doença. Resumidamente, as opções terapêuticas foram alocadas conforme a Tabela 2. Ainda de acordo com as DDT, em pacientes diagnosticados com doença avançada ou metastática, a quimioterapia paliativa promove pequeno aumento de sobrevida (2 a 3 meses), com controle temporário dos sintomas, mas sem expectativa de cura. Dentre as opções quimioterápicas, recomenda-se como primeira linha de tratamento sistêmico o esquema com cisplatina ou carboplatina e uma segunda droga, geralmente etoposídeo ou pemetrexede, sem especificar doses ou quantidade de ciclos. Ainda é considerada a possibilidade de se utilizar o anticorpo monoclonal (mAb) bevacizumabe com o esquema carboplatina e paclitaxel. Esse esquema demonstra aumento discreto na mediana de sobrevida (2 meses), mas apenas para tumores não escamosos e com maior perfil de toxicidade. No caso de haver mutação para o *EGFR*, a DDT considera aceitável a monoterapia com inibidores da tirosina-quinase (eg:

erlotinibe, gefitinibe) para a quimioterapia paliativa inicial ou após falha a outro esquema terapêutico. Para tratamento de segunda linha, a DDT não especifica qualquer medicamento, dizendo apenas que o esquema terapêutico, em monoterapia preferencialmente, seja selecionado de acordo com a opção adotada no tratamento inicial e a capacidade funcional do paciente (BRASIL, 2014). Em ensaios clínicos randomizados (ECR) mais recentes o docetaxel tem sido o medicamento comparador escolhido para o tratamento em segunda linha (BORGHAEI, H. *et al.*, 2015; BRAHMER, J. R. *et al.*, 2015; HERBST *et al.*, 2016).

Tabela 2 - Opções terapêuticas para o CPCNP, segundo as DDT do Ministério da Saúde.

Estádio	Opção terapêutica
Estádio 0	Ressecção cirúrgica conservadora
Estádio I	Ressecção cirúrgica conservadora Radioterapia torácica radical
Estádio II	Ressecção cirúrgica Radioterapia torácica radical Quimioterapia adjuvante Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estádio IIIA	Ressecção cirúrgica (estadiamento T3N1M0) Radioterapia torácica radical associada à quimioterapia (se N2 ou cirurgia contraindicada) Radioterapia torácica radical (se quimioterapia contraindicada) Quimioterapia adjuvante Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia, seguida ou não por ressecção cirúrgica
Estádio IIIB, IV	Radioterapia torácica associada ou não à quimioterapia Quimioterapia paliativa Ressecção cirúrgica de metástase cerebral isolada, seguida ou não por radioterapia craniana; Radioterapia externa, associada ou não à radioterapia intersticial, para lesões endobrônquicas sintomáticas; Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática

Fonte: BRASIL, 2014. Adaptado pelo autor.

Partindo desse racional, o tratamento sistêmico de CPCNP avançado ou metastático, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), remunera o prestador de serviço com base em dois procedimentos listados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (códigos 03.04.02.021-4 e 03.04.04.009-6) com um valor tabelado de R\$ 1.100,00 a cada mês de tratamento (BRASIL, 2019b). Comparando as médias ponderadas dos preços listados no Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2019), a infusão de antineoplásicos tradicionais no SUS é factível para o prestador de serviços, do ponto de vista financeiro, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Custo estimado do tratamento de CPCNP com antineoplásicos tradicionais.

Linha de tratamento e medicamentos	Apresentação (mg)	Valor Unitário	Intervalo (dias)	Ciclos	Custo mensal
1a linha - opção A			21	4	R\$ 278,87
Cisplatina; 100 mg/m ² ; D1	50	R\$ 27,72			
Etoposídeo; 100 mg/m ² ; D1 a D3	100	R\$ 17,31			
2a linha			28	4	R\$ 369,11
Docetaxel; 75 mg/m ² ; D1	80	R\$ 113,69			

Fonte: BPS. Observação: considerado um paciente padrão com 1,7 m² de superfície corporal.

As diretrizes internacionais da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e da NCCN concordam entre si quanto às opções terapêuticas para o tratamento do CPCNP em estágio I ou II. O tratamento da doença em estágio III dependerá do tamanho do tumor e do acometimento dos linfonodos, direcionado para ressecção cirúrgica ou para tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia, nesse caso quando há maior massa tumoral ou importante comprometimento dos linfonodos. Atualmente, para os pacientes em estágio III com contraindicação cirúrgica, discute-se a terapia de consolidação com imunoterapia à base de inibidor de PD-L1, após a realização de radio-quimioterapia (HANNA *et al.*, 2017; NCCN, 2019a; PLANCHARD *et al.*, 2018).

Por fim, para tratamento de doença metastática, as diretrizes apresentam algumas divergências entre si. Sinteticamente, já que não se pretende neste trabalho detalhar essas diferenças, as recomendações para primeira linha, em caso positivo para mutações ALK, BRAF, EGFR, ROS1, preveem o uso de terapia alvo-molecular. Caso contrário, a depender da quantidade expressa de PD-L1, da classificação ECOG¹ do paciente e do subtipo histológico, é possível optar pelo uso de inibidores da via -1 em monoterapia ou associados à quimioterapia. Para segunda linha e posteriores, a utilização de inibidores da via PD-1 aplica-se geralmente a pacientes virgens de imunoterapia, sendo também avaliada a utilização de outras terapias alvo-

¹ ECOG *Performance Status* é uma escala, criada pelo *Eastern Cooperative Oncology Group*, que permite avaliar como a doença progride e como as habilidades diárias do paciente são impactadas. Um paciente ECOG 0 é plenamente ativo, sem restrições, enquanto um paciente ECOG 5 está morto. Disponível em: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.

moleculares, bem como da quimioterapia tradicional (HANNA *et al.*, 2017; NCCN, 2019a; PLANCHARD *et al.*, 2018).

1.3 OS INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO

Na imunologia, as vias de checkpoint imunológico participam da regulação do sistema imune. Essas vias são essenciais para auto tolerância, que impede o sistema de atacar as células do organismo indiscriminadamente. Em termos gerais, essas vias são ativadas (ou desativadas) após a apresentação de antígenos a células do sistema imunológico, especialmente linfócitos do tipo T. Atualmente, algumas vias já têm seus mecanismos de ação elucidados, com destaque para as vias *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4* (CTLA-4) e *Programmed Death-1 receptor* (PD-1) e seu ligante principal (PD-L1) (PARDOLL, 2012).

1.3.1 Inibição de CTLA-4

O receptor CTLA-4, expresso exclusivamente na membrana de linfócitos T, foi o primeiro a ser alvo de ensaios clínicos. Nessa via, o papel de estimular a ativação das células T fica a cargo do receptor CD28 que se liga aos receptores CD80 e CD86 (família B7), ambos expressos pelas células apresentadoras de antígenos (APC). Já o CTLA-4 também pode se ligar aos receptores CD80 e CD86, diminuindo a ativação das células T contra antígenos do próprio corpo, incluindo células tumorais. (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018). No caso de a estimulação das células T ser fraca, a ligação CD28:B7 predomina, resultando em estimulação do sistema imune (Figura 4-A). Por outro lado, havendo uma maior estimulação, a quantidade de CTLA-4 na membrana aumenta, competindo com o CD28 pelos receptores B7, reduzindo a estimulação do sistema imune (Figura 4-B) (BUCHBINDER; DESAI, 2016).

Partindo da premissa de que uma massa tumoral pode apresentar características imunogênicas, as pesquisas pré-clínicas foram direcionadas para o desenvolvimento de uma droga capaz de inibir o CTLA-4, na expectativa de aumentar a resposta imune dos linfócitos T contra as células tumorais. Em 1996, Allison e colaboradores demonstraram pela primeira vez a possibilidade de se obter resposta antitumoral bloqueando CTLA-4 em modelos murínicos contra tumores com alguma imunogenicidade (LEACH; KRUMMEL; ALLISON, 1996).

Os resultados pré-clínicos levaram à condução de estudos clínicos, a partir dos anos 2000, de dois mAb: tremelimumabe e ipilimumabe. Cerca de 10% de pacientes com melanoma obtiveram resposta clínica, mas com um perfil de toxicidade grave relacionada à imunoterapia, entre 25 e 30%. Estudos de fase III para o primeiro mAb não apontaram ganho de sobrevida em relação à quimioterapia convencional. Já os estudos com o ipilimumabe obtiveram maior êxito nos resultados de sobrevida, inclusive quanto à sobrevida de longo prazo, especialmente ao avaliar diferentes doses, ciclos e intervalo entre os mesmos, bem como o de manejo dos eventos adversos. Uma característica importante da imunoterapia com inibidores do CTLA-4 se refere à velocidade em que há resposta clínica. Enquanto quimioterápicos convencionais ou outras terapias alvo moleculares já apresentam resposta em até algumas semanas após a primeira administração, na imunoterapia a resposta é mais lenta, podendo ocorrer até seis meses após o início do tratamento (BUCHBINDER; DESAI, 2016).

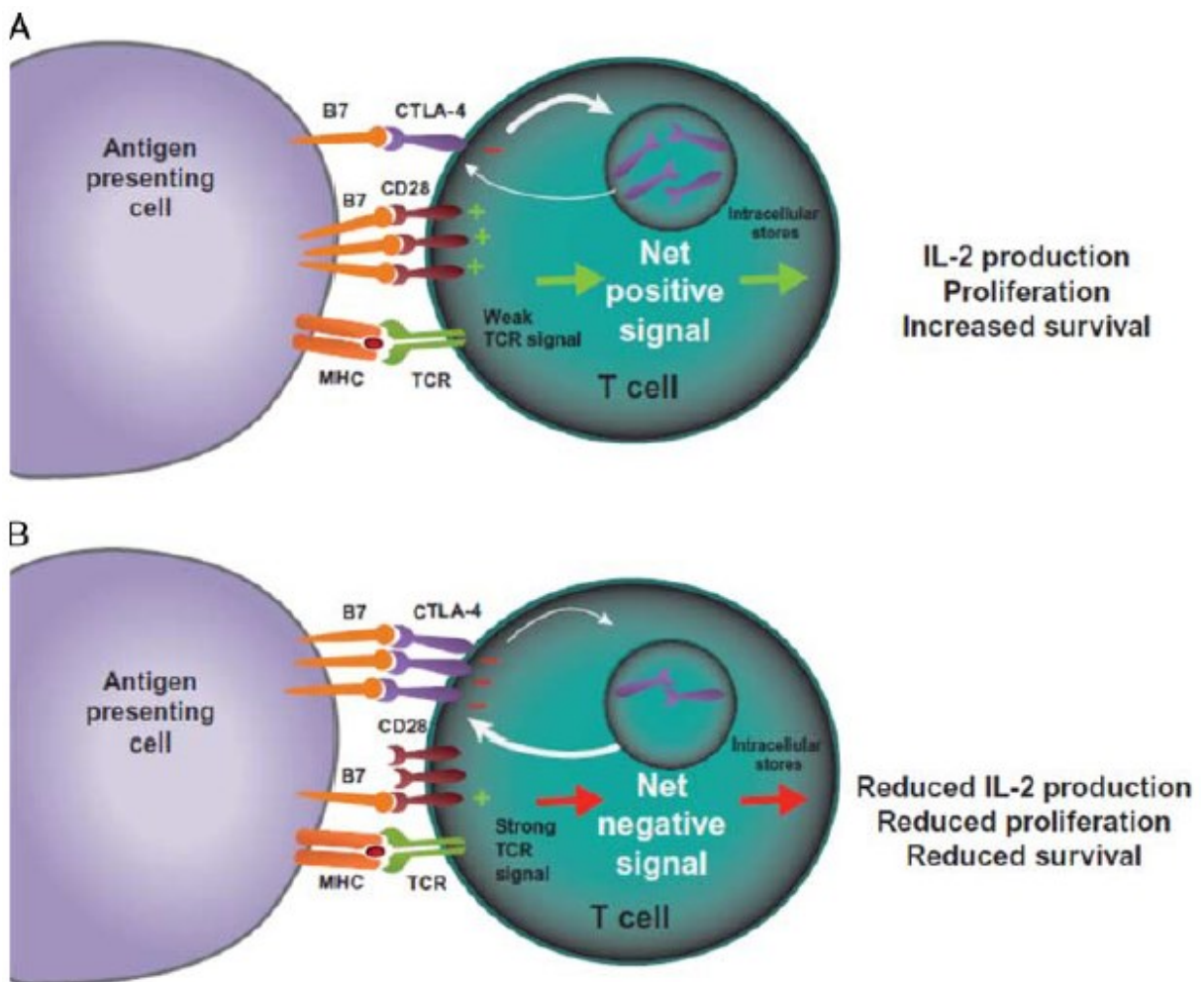


Figura 4 - Inibição de células T mediado pelo receptor CTLA-4.
Fonte: BUCHBINDER; DESAI, 2016.

1.3.2 Inibição de PD-1 e PD-L1

Honjo e colaboradores estudaram a via do receptor PD-1, também expresso em linfócitos T e em outras células do sistema imunológico como linfócitos B e mastócitos. Nem toda célula T apresentará PD-1 em sua membrana, uma vez que a expressão do receptor depende da apresentação de algum antígeno à própria célula ou exposição a interleucinas. O receptor PD-1 possui dois ligantes, também da família B7, os ligantes PD-L1 e PD-L2 que podem ser encontrados em APC e em outras células não linfóides. Além disso, a expressão desses ligantes é estimulada na presença de interferon do tipo gamma (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018).

Em 2005, foi descoberto, em modelo animal, que a inibição de PD-1 resultava em uma menor disseminação de tumores (IWAJ; TERAWAKI; HONJO, 2005). Os experimentos apontaram que, após apresentação de antígenos tumorais pelas APC aos linfócitos T, estes migrariam ao sítio tumoral. Ao reconhecer os antígenos, haveria maior expressão do receptor PD-1 bem como produção de interferon (Figura 5-A). A célula tumoral, via interferon, aumentaria a expressão do ligante PD-L1. A interação PD-1:PD-L1 resultaria na inativação dos linfócitos T, reduzindo a produção de citocinas, o que facilita a sobrevivência do tumor ao sistema imunológico (Figura 5-B) (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018).

O primeiro estudo clínico com inibidor de PD-1 foi um ensaio de fase 1 que avaliou a atividade antitumoral, a farmacodinâmica e eventos imunológicos da molécula MDX-1106, mais tarde denominada nivolumabe, em pacientes com tumores sólidos como melanoma e CPCNP. Os resultados indicaram que o mAb foi bem tolerado e demonstrou associação com a atividade antitumoral (BRAHMER, J. R. *et al.*, 2010). Posteriormente, outro inibidor de PD-1 foi avaliado em ensaios clínicos (pembrolizumabe), bem como mAb capazes de bloquear o ligante PD-L1 (atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe) (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018).

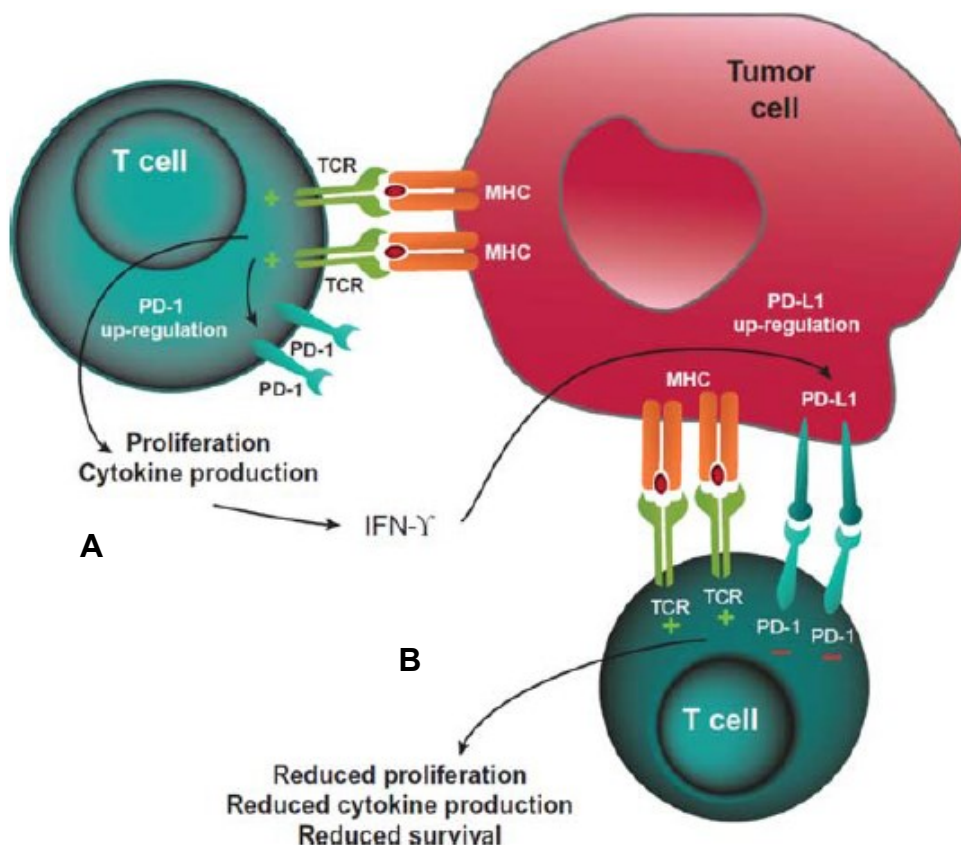


Figura 5 - Inibição de células T mediante receptor PD-1.
Fonte: BUCHBINDER; DESAI, 2016.

1.4 REGISTRO E INCORPORAÇÃO DOS INIBIDORES DE CHECKPOINT

Como visto na seção anterior, o inibidor de CTLA-4 ipilimumabe foi o primeiro mAb inibidor de checkpoint imunológico (ICI) a ter sua comercialização aprovada, em 2011, pela agência regulatória norte-americana, a *Food and Drug Administration* (FDA). A indicação inicial foi para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático. Atualmente, o ipilimumabe está aprovado para outras condições como tumores renal e colorretal. Seguindo a cronologia, o nivolumabe foi primeiro aprovado pela agência reguladora japonesa (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA*) em julho de 2014 e, ao final daquele ano, aprovado também pela FDA. Em sequência, foram lançados pembrolizumabe (2014), atezolizumabe (2016), durvalumabe (2017) e avelumabe (2017), conforme dados da Tabela 4.

Tabela 4 - Inibidores de checkpoint com registros aprovados, ano do primeiro registro e suas indicações.

Medicamento	Ação	Registro (Agência)	Indicação Inicial	Indicações Posteriores¹
Ipilimumabe	Anti CTLA-4	2011 (FDA)	Melanoma	Tumor renal Tumor colorretal
Nivolumabe	Anti PD-1	2014 (PMDA)	Melanoma	Tumor pulmonar Tumor renal e urotelial Linfoma de Hodgkin Tumor de cabeça e pescoço Tumor colorretal Tumor hepatocelular
Pembrolizumabe	Anti PD-1	2014 (FDA)	Melanoma	Tumor pulmonar Tumor de cabeça e pescoço Linfoma de Hodgkin Linfoma de células B Tumor renal e urotelial Tumor colorretal Tumor de esôfago e estômago Tumor cervical e endometrial Tumor hepatocelular
Atezolizumabe	Anti PD-L1	2016 (FDA)	Tumor urotelial	Tumor pulmonar Tumor de mama
Durvalumabe	Anti PD-L1	2017 (FDA)	Tumor urotelial	Tumor pulmonar
Avelumabe	Anti PD-L1	2017 (FDA)	Tumor de células Merckel (pele)	Tumor renal e urotelial

**Fonte: FDA; PMDA.
1 –FDA, até set/2019.**

O lançamento desses medicamentos seguiu a tendência de preços elevados, já identificada na literatura, com as novas tecnologias apresentando um benefício pequeno (ou até mesmo ausente) quanto à eficácia ou efetividade e com alto custo aos sistemas e às seguradoras de saúde. O ipilimumabe teve seu preço de lançamento fixado em USD 120.000 para um acréscimo de quatro meses na expectativa de vida de pacientes com melanoma metastático. Em análise das terapias oncológicas aprovadas pela FDA entre 1995 e 2013, Howard e colaboradores apuraram que os ganhos de sobrevida, medidos como sobrevida global (OS) ou como sobrevida livre de progressão (PFS), foram inferiores a 2 meses para 18 medicamentos, dentre 20 que foram analisados. Além disso, em termos de custo-efetividade, em 1995, pagou-se USD 54.100 por ano de vida ganho. Já em 2016, esse valor alcançou USD 207.000. (HOWARD *et al.*, 2015).

Ao mesmo tempo em que a discussão sobre preço e benefício movimenta parte da comunidade científica, a indústria farmacêutica argumenta sobre o alto valor envolvido na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de um novo medicamento (um bilhão de dólares ou mais); que os preços são baseados nos benefícios trazidos aos pacientes; que os preços são regulados pelo livre mercado; e, ainda, que o controle de preços pode reprimir a inovação (KANTARJIAN *et al.*, 2014). Todas essas justificativas já foram contra-argumentadas pela literatura, com destaque para o trabalho de Tay-Teo e colaboradores que comparou as receitas líquidas e os custos com P&D de medicamentos antineoplásicos aprovados pela FDA, entre 1988 e 2017. Nesse estudo, os pesquisadores estimaram que o custo mediano com P&D foi de USD 794 milhões (variando de USD 219 a USD 2.827 milhões). Comparando com as vendas acumuladas, o tempo mediano para se recuperar o investimento foi de três anos (intervalo entre dois e cinco anos). O estudo incluiu dados dos ICI nivolumabe e pembrolizumabe que, com pouco tempo de mercado, já superaram os custos estimados com P&D em menos de 3 anos de comercialização (TAY-TEO; ILBAWI; HILL, 2019). Baseado nos preços máximos registrados na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), é possível observar a tendência do alto custo mensal do tratamento do CPCNP com os imunoterápicos já registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esse fim conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Posologia, intervalo entre doses, apresentação farmacêutica e custos dos ICI aprovados no Brasil para CPCNP.

Medicamento, Posologia¹	Intervalo (dias)	Apresentação (mg)	Valor CMED²	Custo Mensal³
Nivolumabe, 3 mg/kg	14	100	R\$ 4.783,30	R\$ 21.524,85
Pembrolizumabe, 2 mg/kg	21	100	R\$ 8.609,95	R\$ 17.219,90
Atezolizumabe, 1200 mg ⁴	21	1200	R\$ 14.462,54	R\$ 20.660,77
Durvalumabe, 10 mg/kg	14	500	R\$ 7.173,93	R\$ 21.521,79

¹ não foram incluídos dados do ipilimumabe e avelumabe pois não são registrados até o momento para o tratamento de CPCNP

² valor de preço máximo ao governo, sem imposto, referência setembro/2019

³ considerado um paciente com peso hipotético de 70 kg, em monoterapia

⁴ a posologia é fixa, independente do peso ou superfície corporal do paciente

Com essa pressão mercadológica, clínica e social, os órgãos responsáveis pela avaliação de tecnologias em saúde em sistemas de saúde universais foram rapidamente provocados para que os ICI fossem incorporados no rol de medicamentos disponíveis para o tratamento do câncer. No Brasil, apenas o

ipilimumabe teve proposta de incorporação submetida para avaliação da Comissão Nacional para Incorporação de Tecnologias pelo SUS (CONITEC), mas com foco no tratamento de melanoma metastático. Até o momento, nenhuma outra proposta de incorporação, direcionada ao tratamento de câncer de pulmão, foi submetida à Comissão (BRASIL, [S.d.]).

Comparado a alguns países desenvolvidos e que adotam sistema de saúde universal, boa parte dos ICI já foram avaliados pelas respectivas agências de incorporação de tecnologia. Com exceção do ipilimumabe e do avelumabe, os demais mAbs foram recomendados para alguma etapa do tratamento de CPCNP avançado ou metastático, conforme apresentado na Tabela 6.

Tabela 6 - Situação da incorporação de ICI nas agências canadense, inglesa e escocesa.

Medicamento	Agências		
	CADTH	NICE	SMC
Ipilimumabe	x	x	x
Nivolumabe			
1a linha	x	x	x
2a linha	Sq ou NSq, qualquer PD-L1 ¹	I) Sq, qualquer PD-L1 ² II) NSq, PD-L1 ≥ 1% ²	I) Sq, qualquer PD-L1 ¹ II) NSq, PD-L1 ≥ 1% ¹
Pembrolizumabe			
1a linha	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 50% ²	I) Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 50% ² II) Sq, w/ CT, qualquer PD-L1 ² III) NSq, w/ CT, PD-L1 1-49% ³	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 50% ²
2a linha	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1% ²	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1% ²	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1% ²
Atezolizumabe			
1a linha	x	Sq ou NSq, w/ CT + Beva, PD-L1 < 50% ²	x
2a linha	Sq ou NSq, qualquer PD-L1 ¹	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1% ²	Sq ou NSq, qualquer PD-L1 ²
Durvalumabe			
Consolidação	Sq ou NSq, qualquer PD-L1 ¹	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1% ⁴	Sq ou NSq, PD-L1 ≥ 1%
1a linha	x	x	x
2a linha	x	x	x
Avelumabe	x	x	x

Sq: tumor escamoso; NSq: tumor não escamoso

¹ até progressão da doença ou toxicidade

² máximo 2 anos de tratamento ou até progressão da doença

³ máximo 12 meses, até progressão da doença ou toxicidade

⁴ autorizado, aguardando dados adicionais de outros estudos clínicos

2 OBJETIVOS

Avaliar a eficácia, segurança e efetividade de ICI, em monoterapia ou associados a outro ICI ou à quimioterapia, para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático, em comparação com a quimioterapia tradicional ou placebo.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar, por meio de revisão sistemática com meta-análise, a eficácia e efetividade dos ICI analisando desfechos de sobrevida como sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva;
- Avaliar associação entre o nível de expressão da proteína PD-L1 tumoral e a eficácia dos ICI;
- Estimar, por meio de meta-análise, a segurança dos ICI analisando a incidência de eventos adversos e de eventos adversos relacionados à imunoterapia.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida de acordo com as recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2015) e do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) Statement* (MOHER *et al.*, 2009). O protocolo foi registrado no repositório *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)*, sob o registro CRD42019119792 (Apêndice C).

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E BASE DE DADOS

A busca por potenciais estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE /PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*), Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). As buscas incluíram estudos publicados até dezembro/2018. Utilizando o acrônimo P-I-C-O-S (População-Intervenção-Comparador-Desfecho-Estudo) para definição da pergunta de pesquisa, foram incluídas combinações de termos MeSH (*Medical Subject Headings*), além de palavras relacionadas à doença, às intervenções e aos tipos de estudos. As estratégias para cada base de dados podem ser consultadas no Apêndice A.

Também foi realizada busca manual em periódicos da área contemplando o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018: *Journal of Thoracic Oncology*, *Journal of Clinical Oncology*, *Clinical Cancer Research*, *Oncotarget*, *Lung Cancer*. Por fim, foi realizada busca na literatura cinzenta nas bases de dados na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Minas Gerais, e na *ProQuest Dissertation and Theses Database*.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados tanto estudos observacionais do tipo coorte, retrospectiva ou prospectiva, quanto ensaios clínicos randomizados (ECR) cuja população estudada fosse de pacientes adultos (maior que 18 anos), de ambos os sexos, com CPCNP em

estádio III ou IV. Os estudos comparavam a ação de mAb inibidores da via CTLA4 (ipilimumabe) e/ou da via PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe), associados ou não à quimioterapia ou outro ICI, em relação à terapia convencional, seja ela quimioterapia ou placebo. Apenas estudos em inglês, espanhol e português foram considerados na estratégia de busca.

Estudos não randomizados ou que envolviam a utilização de outros anticorpos monoclonais e/ou outras terapias alvo-moleculares não foram considerados. Também foram desconsiderados estudos que recrutaram pacientes menores de 18 anos ou que avaliaram outros tumores diferentes do CPCNP.

3.3 SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos selecionados nas bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminação das duplicatas. Em seguida, as referências únicas foram lançadas no aplicativo Rayyan QCRI (OUZZANI *et al.*, 2016) para a seleção dos estudos elegíveis por dois revisores independentes, sendo analisados inicialmente título e resumo e, em seguida, texto completo. As divergências foram sanadas por consenso. Os dados extraídos foram alocados em planilha eletrônica do Excel®, incluindo informações sobre características dos pacientes, delineamento do estudo, e desfechos relacionados à eficácia, segurança e efetividade.

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos randomizados selecionados, os revisores utilizaram a ferramenta do *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (HIGGINS JPT, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, 2019). Nesse método, cada estudo foi avaliado em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, possibilidade de ausência de dados de desfechos, mensuração dos desfechos, e seleção do resultado reportado. De acordo com o algoritmo da ferramenta, cada domínio foi classificado como alto ou baixo risco de viés, podendo, ainda, ser classificado como incerto.

A possibilidade de viés de publicação foi avaliada por meio da análise visual do gráfico de funil para os desfechos primários de sobrevida global (OS) e de eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE). A possibilidade desse viés é dada

quando há assimetria do gráfico, podendo indicar uma superestimação do efeito ou subestimação do risco da intervenção. A assimetria pode ocorrer por outros motivos, como estudos com amostra populacional reduzida, heterogeneidade estatística e baixo número de estudos elegíveis (HIGGINS; GREEN, 2015). Para análise estatística do viés de publicação, foi utilizado o teste não-paramétrico de Begg, calculado com auxílio do software R (versão 3.5.3), pacote “meta” (versão 4.9-7).

Já para avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais, utilizou-se a escala de Newcastle-Ottawa. Nessa escala, considera-se os critérios de seleção dos participantes, comparabilidade e desfecho (HARTLING *et al.*, 2012).

3.5 DESFECHOS ANALISADOS

Os desfechos primários foram a sobrevida global (OS) e a segurança, expressa por meio dos eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE) e dos eventos adversos relacionados à imunoterapia (irAE). A OS é definida como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa, medida na população por intenção por tratar, sendo o desfecho mais adequado para avaliação de eficácia em ensaios clínicos (ANVISA, 2015; EMA, 2012). Os irAE são eventos adversos que estão relacionados à utilização de ICI (NAIDOO *et al.*, 2015). Para esse trabalho, foram contabilizados como trAE os eventos com grau 3² ou mais graves e como irAE, de qualquer grau, os eventos pneumonite, hipertireoidismo, hipotireoidismo e colite.

Já como desfechos secundários foram avaliadas a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR). A PFS é definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou a morte do paciente por qualquer causa. A ORR é definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo (ANVISA, 2015; EMA, 2012).

² Conforme a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v5.0), a classificação do evento adverso é dada de acordo com a sua gravidade. Um evento grau “3” é de gravidade significativa, mas sem potencial ameaça à vida, ou necessidade imediata de (prolongar a) hospitalização, ou limitação à capacidade de desenvolver atividades de cuidado pessoal. Já um evento grau “4” causa ameaça à vida, exigindo intervenção médica urgente. Por fim, o grau “5” refere-se à morte causada pelo evento adverso.

Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/adverse_effects.htm

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados dos estudos foram analisados no software Review Manager, versão 5.3. Para as variáveis contínuas, os resultados foram expressos como razão de risco (HR – *hazard ratio*) e, quando disponível, como diferença de médias (MD – *mean difference*) em meses. Como é praxe o uso das medianas de sobrevida em ECRs e outros estudos de sobrevivência, sem disponibilizar dados relativos às médias, considerou-se uma aproximação dessas duas medidas para as meta-análises pelo método da diferença de médias. Já para as variáveis dicotômicas, os resultados foram expressos como risco relativo (RR).

Os cálculos foram realizados considerando o modelo de efeito randômico, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e, para estimar a magnitude da heterogeneidade estatística, considerou-se a estatística $I^2 > 50\%$ e um p-valor da estatística Chi-quadrado $< 0,10$. Para esses casos, foi realizada análise de sensibilidade para avaliar as possíveis causas de heterogeneidade. Devido à variedade de intervenções, linhas de tratamento e até mesmo nível do marcador PD-L1 nas amostras, optou-se por realizar diferentes análises por subgrupo.

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

Após a busca nas bases de dados, foram encontradas 2.783 publicações. Com a exclusão das duplicatas, restaram 1.828 referências para análise de título e resumo. Finalizada a leitura preliminar, foram identificados 86 artigos para leitura completa, sendo selecionados 19 artigos, conforme representado na Figura 6. Na etapa de elegibilidade, optou-se pela exclusão do estudo denominado PACIFIC que avaliou a eficácia e segurança da terapia de consolidação com durvalumabe, em comparação ao placebo, em uma amostra de pacientes em estadiamento IIIA e IIIB, com propósito curativo (ANTONIA, S. *et al.*, 2017; ANTONIA, S. J. *et al.*, 2018).

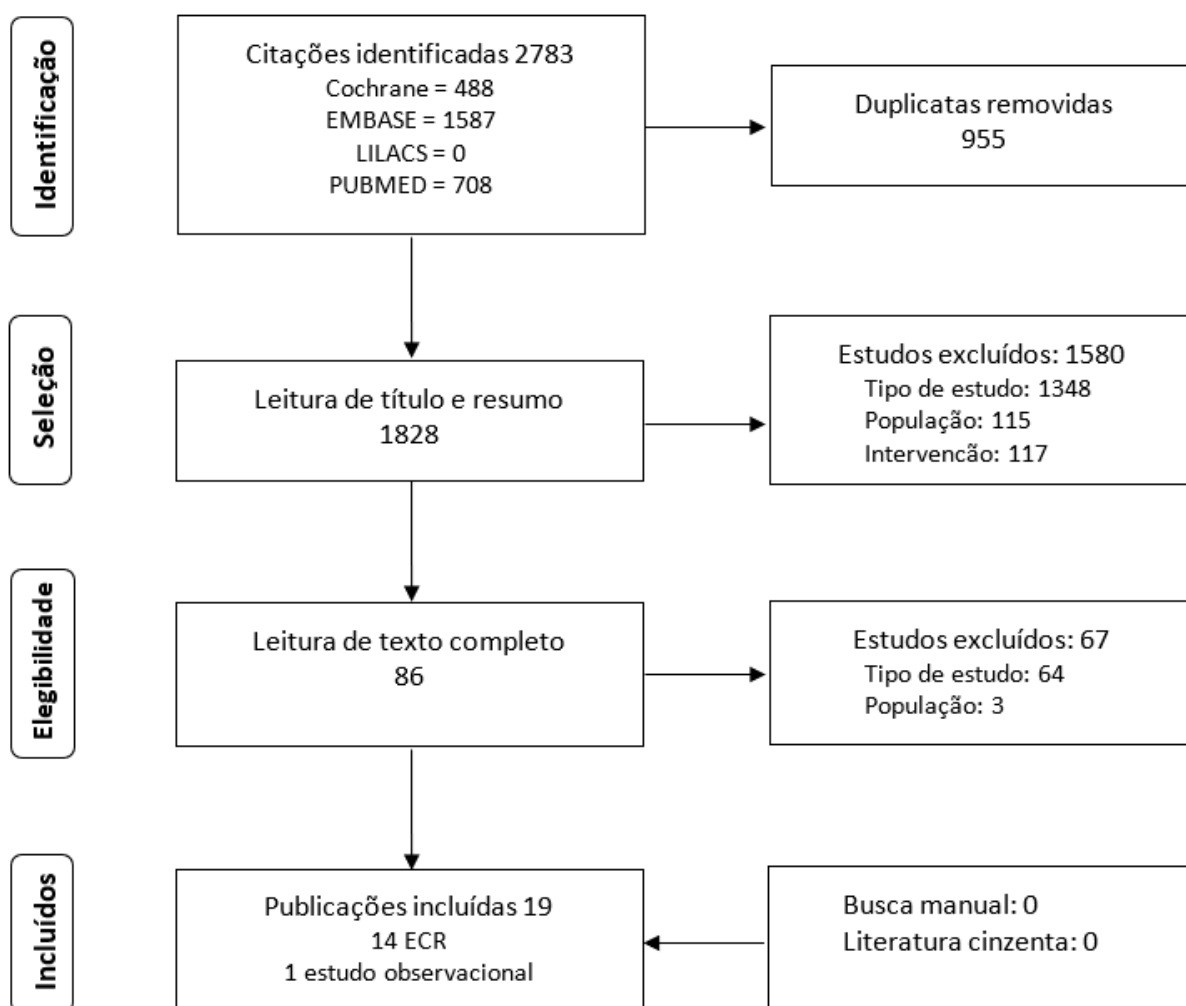


Figura 6- Fluxograma para a seleção dos estudos.

4.2 QUALIDADE METODOLÓGICA E RISCO DE VIÉS

Considerando os ECR analisados pela ferramenta RoB 2.0, o domínio relativo ao processo de randomização foi o mais sujeito a vieses, com dois estudos classificados como alto risco e um como risco incerto. Em seguida, o domínio que trata sobre os desvios das intervenções pretendidas, teve 12 ECR classificados como risco incerto e apenas dois com baixo risco de viés. De maneira geral, os ECR selecionados apresentaram risco de viés moderado a elevado, conforme identificado no item “*Overall Bias*” do gráfico gerado pela ferramenta (Figura 7).

Visualmente, os gráficos de funil obtidos com os dados de OS e trAE sugeriram um possível viés de publicação (Apêndice B). Porém, ao conduzir o teste não-paramétrico de Begg foram obtidos p-valor de 0,84 e de 0,66 para sobrevida e eventos adversos, respectivamente, aceitando a hipótese nula de que não há viés de publicação.

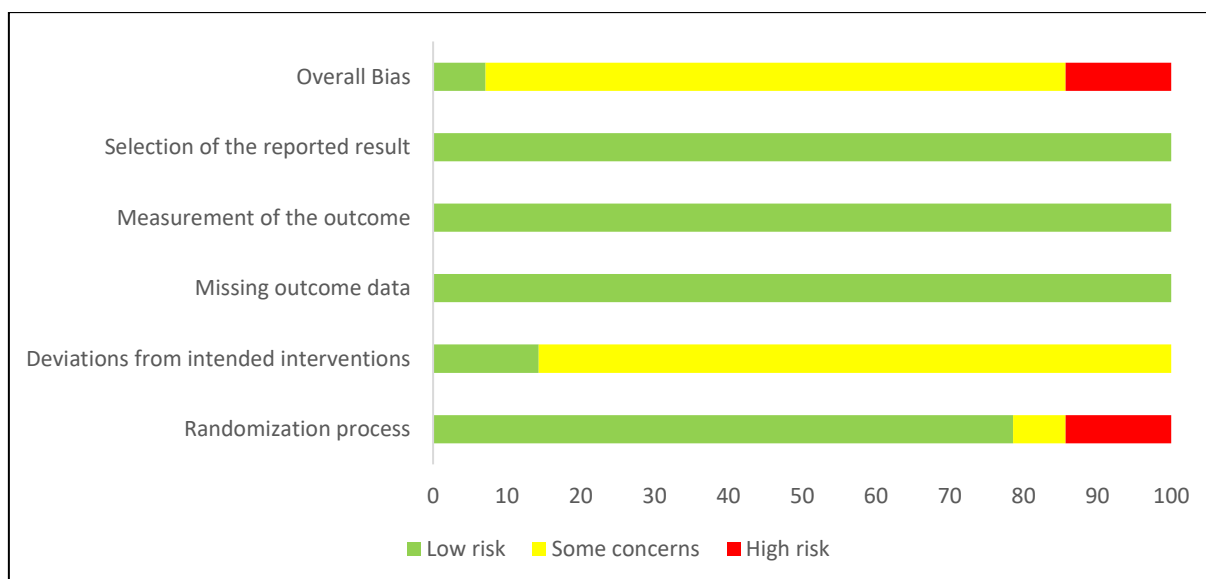


Figura 7- Risco de viés dos artigos analisados.

4.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Apenas um estudo observacional foi identificado na busca eletrônica. O delineamento foi uma coorte retrospectiva comparando o uso de nivolumabe e de docetaxel para pacientes CPCNP em tratamento de segunda linha. Os autores declararam não haver

qualquer conflito de interesse. As principais características reportadas no estudo estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7 - Características principais do estudo observacional incluído.

Autor, Ano	Seguimento (dias)	Linha de tratamento	Braço de tratamento	Pacientes	ECOG (0-1, %)	Histologia
Calpe-Armero, 2017	116 ± 87	Segunda	Nivo	14	79	NSq 79% Sq 21%
			Doce	19	53	NSq 79% Sq 21%

Doce: docetaxel; Nivo: nivolumabe; NSq: não escamoso; Sq: escamoso.

As demais publicações (18) referem-se a 14 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo três ensaios de fase II e 11 de fase III. Todos declararam conflito de interesse e tiveram patrocínio da indústria farmacêutica, conforme representado na Tabela 8.

Nove ECR avaliaram a utilização de ICI como tratamento de primeira linha e cinco como tratamento de segunda linha. O pembrolizumabe foi o medicamento mais investigado (cinco ECR), seguido do nivolumabe (quatro), ipilimumabe (três), do atezolizumabe (dois) e avelumabe (um).

Com a combinação dos estudos, foram totalizados 8.682 pacientes, com uma amplitude de 123 a 1.562 pacientes por estudo. A idade dos pacientes variou de 21 a 90 anos, com mediana de 64 anos, sendo 65% do sexo masculino. Na média, 34% da amostra foi categorizada com ECOG nível 0 e os demais com ECOG nível 1. Quanto ao hábito de fumar, 85% dos pacientes eram fumantes ou ex-fumantes no momento da randomização.

Todos os estudos recrutaram pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV, conforme dados da Tabela 8. Além disso, a amostra dos ECR era composta por pacientes com diferentes histologias de CPCNP, diferentes níveis de expressão da proteína de membrana PD-L1, exceto naqueles estudos cuja investigação contemplava apenas o inibidor de CTLA4 (ipilimumabe).

Tabela 8 - Características principais dos ensaios clínicos incluídos.

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento
CA184-041 (LYNCH, 2012)	II	na	Primeira	Ipi ^c 10 mg/kg + CT	68	76%	59 (36-82)	na	IIIB 10% IV 90%	na	BMS
				Ipi ^f 10 mg/kg + CT	70	72%	61 (36-88)	na	IIIB 16% IV 84%	na	
				Pt-based CT	66	74%	62 (36-82)	na	IIIB 26% IV 74%	na	
CheckMate 057 (BORGHAEI, 2015) (HORN, 2017) (VOKES, 2018)	III	13,2 (mínimo)	Segunda	Nivo 3 mg/kg	292	52%	61 (37-84)	NSq 100%	IIIB 7% IV 93%	≥1% 53% ≥50% na	BMS
				Doce	290	58%	64 (21-85)	NSq 100%	IIIB 8% IV 92%	≥1% 55% ≥50% na	
CheckMate 017 (BRAHMER, 2015) (HORN, 2017) (VOKES, 2018)	III	11,0 (mínimo)	Segunda	Nivo 3 mg/kg	135	82%	62 (39-85)	Sq 100%	IIIB 21% IV 78%	≥1% 47% ≥50% na	BMS
				Doce	137	71%	64 (42-84)	Sq 100%	IIIB 18% IV 82%	≥1% 41% ≥50% na	
KEYNOTE-010 (HERBST, 2016)	II / III	13,1 (mediana)	Segunda	Pembro 2mg/kg	344	62%	63 (56-69)	Sq 22% NSq 70%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 40%	MSD
				Pembro 10 mg/kg	346	62%	63 (56-69)	Sq 23% NSq 71%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 44%	
				Doce	343	61%	62 (56-69)	Sq 19% NSq 70%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 44%	
KEYNOTE-021 (LANGER, 2016) (BORGHAEI, 2018)	II	na	Primeira	Pembro 200mg + CT	60	37%	63 (54-70)	Adeno 97% Other 3%	IIIB 2% IV 98%	≥1% 65% ≥50% 33%	MSD
				CT (Pt-based + paclit)	63	41%	63 (58-70)	Adeno 87% Other 11%	IIIB 3% IV 95%	≥1% 64% ≥50% 27%	
KEYNOTE-024 (RECK, 2016)	III	na	Primeira	Pembro 200 mg	154	60%	65 (33-90)	Sq 19% NSq 81%	IV 100%	≥1% 100% ≥50% 100%	MSD
				ICC	151	63%	66 (38-85)	Sq 18% NSq 82%	IV 100%	≥1% 100% ≥50% 100%	

(continua)

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento	
POPLAR (FEHRENBACHER, 2016)	II	na	Segunda	Atezo 1200 mg	144	65%	62 (42-82)	Sq 34% NSq 66%	na	≥1% 33% ≥50% 10%	Roche	
				Doce	143	53%	62 (36-84)	Sq 34% NSq 66%		≥1% 44% ≥50% 11%		
CheckMate 026 (CARBONE, 2017)	III	na	Primeira	Nivo 3 mg/kg	271	68%	63 (32-89)	Sq 24% NSq 76%	IV 94% Rcr 6%	≥1% 100% ≥50% 32%	BMS	
				CT	270	55%	65 (29-87)	Sq 24% NSq 76%		IV 90% Rcr 9%		≥1% 100% ≥50% 47%
CA184-104 (GOVINDAN, 2017)	III	na	Primeira	Ipi 10 mg/kg + CT	479	84%	64 (28-84)	Sq 100%	IV 95% Rcr 5%	na	BMS	
				CT (Pt-based + Pacli)	477	85%	64 (28-85)	Sq 100%				IV 92% Rcr 8%
OAK (RITTMAYER, 2017) (FEHRENBACHER, 2018)	III	28 (mediana)	Segunda	Atezo 1200 mg	425	61%	63 (33-82)	Sq 26% NSq 74%	adv + met 100%	≥1% 57% ≥50% 17%	Roche	
				Doce	425	61%	64 (34-85)	Sq 26% NSq 74%		adv + met 100%		≥1% 52% ≥50% 15%
KEYNOTE-189 (GANDHI, 2018)	III	10,5 (mediana)	Primeira	Pembro 200mg + CT	410	62%	65 (34-84)	Sq 96%	IV 100%	≥1% 69% ≥50% 32%	MSD	
				CT (Pt-based + Peme)	206	53%	64 (34-84)	Sq 96%		IV 100%		≥1% 69% ≥50% 34%
CheckMate 227 (HELLMANN, 2018)	III	11,2 (mínimo)	Primeira	Ipi + Nivo (1 mg/kg + 3 mg/kg)	583	67%	64 (41-87)	Sq 32% NSq 68%	na	≥1% 73% ≥50% na	BMS	
				Nivo 240 mg	396	69%	64 (nr)	Sq 30% NSq 70%		na		≥1% na ≥50% na
				CT	583	66%	64 (29-80)	Sq 32% NSq 68%		na		≥1% 70% ≥50% na
KEYNOTE-407 (PAZ-ARES, 2018)	III	7,8 (mediana)	Primeira	Pembro 200 mg + CT	278	79%	65 (29-87)	Sq 98% NSq 2%	IV 100%	≥1% 66% ≥50% 26%	MSD	
				CT (Pt-based + paclit)	281	84%	65 (36-88)	Sq 98% NSq 2%		IV 100%		≥1% 65% ≥50% 26%

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento
JAVELIN Lung 200 (BARLESI, 2018)	III	na	Segunda	Avelu 10 mg/kg	396	68%	64 (58-69)	Sq 30%	IIIB + IV	≥1% 67%	MSD & Pfizer
								NSq 70%	100%	≥50% 42%	
				Doce	396	69%	63 (57-69)	Sq 31%	IIIB + IV	≥1% 66%	
								NSq 69%	100%	≥50% 37%	

Adeno: adenocarcinoma; Atezo: atezolizumabe; Avelu: avelumabe; BMS: Bristol-Myers Squibb; CT: quimioterapia; Doce: docetaxel; Durva: durvalumabe; ICC: quimioterapia de escolha do investigador; Ipi: ipilumumabe; Ipi^c: quatro doses de Ipi seguido de duas doses de placebo; Ipi^f: duas doses de placebo seguido de quatro doses de Ipi; MSD: Merck Sharpe and Dohme; NA: dado não disponível; Nivo: nivolumabe; NSq: não escamoso; Pacli: paclitaxel; Pembro: pembrolizumabe; Peme: pemetrexede; Pt-based: medicamento a base de platina; Rcr: recorrente; Sq: escamoso.

4.4 DESFECHOS PRIMÁRIOS

4.4.1 Sobrevida global

A OS calculada no estudo observacional, expressa em HR, foi de 0,55 (IC95% 0,20-1,51). Entretanto, provavelmente devido ao curto tempo de seguimento, não foi possível calcular a mediana de OS para o grupo tratado com nivolumabe. Por outro lado, a mediana para o grupo tratado com docetaxel foi de 129 dias (IC95% 106-300 dias).

Foram incluídos 12 estudos na meta-análise da OS, com medida de efeito estimado, em HR, equivalente a 0,73 (IC95% 0,66-0,81), e estatística I^2 igual a 63%. Com outros 10 estudos também foi possível estimar o efeito por meio da diferença entre as medianas (MD), com valor de 2,66 meses (IC95% 1,80-3,52 meses) e I^2 igual a 29%. As análises por subgrupo foram conduzidas conforme a Tabela 9.

Tabela 9 - Estimativas de efeito para a sobrevida global.

Subgrupo analisado	Nº Estudos	Estimativa de Efeito	Heterogeneidade
OS (HR) - tipo de droga	12	0.73 [0.66, 0.81]	(P < 0.001); I² = 63%
Anti PD-1	7	0.66 [0.58, 0.76]	(P = 0.009); I ² = 61%
Anti PD-L1	3	0.79 [0.68, 0.92]	(P = 0.21); I ² = 35%
Anti CTLA4	2	0.91 [0.79, 1.06]	(P = 0.89); I ² = 0%
OS (MD) - tipo de droga	10	2.66 [1.80, 3.52]	(P = 0.15); I² = 29%
Anti PD-1	5	3.07 [2.01, 4.12]	(P = 0.33); I ² = 13%
Anti PD-L1	3	2.53 [0.25, 4.82]	(P = 0.08); I ² = 61%
Anti CTLA4	2	1.81 [0.01, 3.60]	(P = 0.30); I ² = 18%
OS (HR) - linha de tratamento	12	0.73 [0.66, 0.81]	(P < 0.001); I² = 63%
Primeira linha - Anti CTLA4	2	0.91 [0.79, 1.06]	(P = 0.89); I ² = 0%
Primeira linha - Anti PD-(L)1	5	0.65 [0.48, 0.88]	(P = 0.001); I ² = 78%
Segunda linha - Anti PD-(L)1	5	0.72 [0.66, 0.80]	(P = 0.16); I ² = 35%
OS (MD) - linha de tratamento	10	2.66 [1.80, 3.52]	(P = 0.15); I² = 29%
Primeira linha - Anti CTLA4	2	1.81 [0.01, 3.60]	(P = 0.30); I ² = 18%
Primeira linha - Anti PD-(L)1	2	2.28 [-2.33, 6.88]	(P = 0.05); I ² = 74%
Segunda linha - Anti PD-(L)1	6	2.96 [2.02, 3.90]	(P = 0.30); I ² = 16%
OS (HR) - histologia	11	0.76 [0.68, 0.84]	(P < 0.001); I² = 60%
Desconhecido	1	0.93 [0.70, 1.22]	(P = 0.65); I ² = 0%
Escamoso	8	0.75 [0.67, 0.85]	(P = 0.27); I ² = 21%
Não Escamoso	8	0.74 [0.62, 0.90]	(P < 0.001); I ² = 78%
OS (HR) - nível de PD-L1	9	NA	NA
PD-L1 < 1%	5	0.74 [0.62, 0.88]	(P = 0.24); I ² = 26%
PD-L1 ≥ 1%	7	0.71 [0.60, 0.83]	(P < 0.001); I ² = 71%
PD-L1 ≥ 50%	8	0.57 [0.48, 0.68]	(P = 0.10); I ² = 40%

HR: hazard ratio; MD: diferença de média; NA: não aplicável.

No gráfico de floresta representado na Figura 8, foi realizada análise de sensibilidade excluindo o estudo CheckMate 026. A heterogeneidade (I^2) do subgrupo Anti PD-1 foi reduzida de 61% para 16%, havendo uma pequena redução da heterogeneidade global de 63% para 59%, sem alteração na direção do efeito. Esse estudo possui delineamento semelhante ao estudo KEYNOTE-024, em primeira linha de tratamento, como monoterapia, para pacientes em estágio IV. Enquanto a população recrutada por este era composta apenas por pessoas com expressão de PD-L1 maior ou igual a 50%, naquele estudo o critério de elegibilidade era de PD-L1 maior ou igual a 1%. Essa divergência possivelmente pode explicar as diferenças estatísticas entre os estudos.

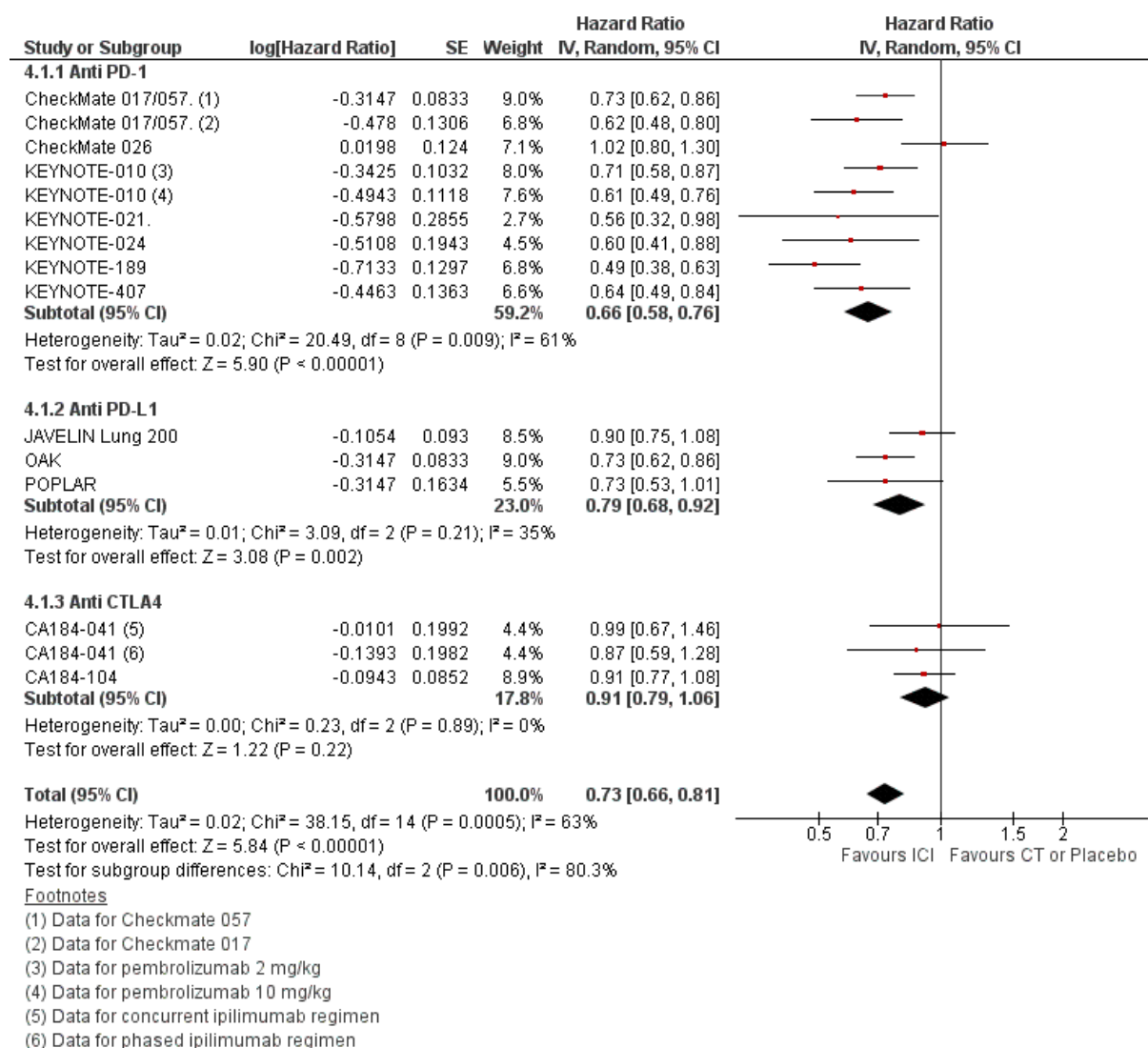


Figura 8 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em razão de risco (HR), por tipo de medicamento.

Já na análise de sensibilidade para a OS por meio da diferença de médias, gráfico de floresta apresentado na Figura 9, optou-se pela exclusão do estudo

JAVELIN Lung 200, que já mostrava resultados inconsistentes para o avelumabe no estudo de fase 1 e até o momento não obteve registro em agências regulatórias que o autorizasse para tratamento de CPCNP (GULLEY *et al.*, 2017). Nessa análise, a heterogeneidade do grupo Anti PD-L1 passou de 61% para 0%, com discreta alteração da heterogeneidade global de 29% para 18%, sem alteração na direção do efeito.

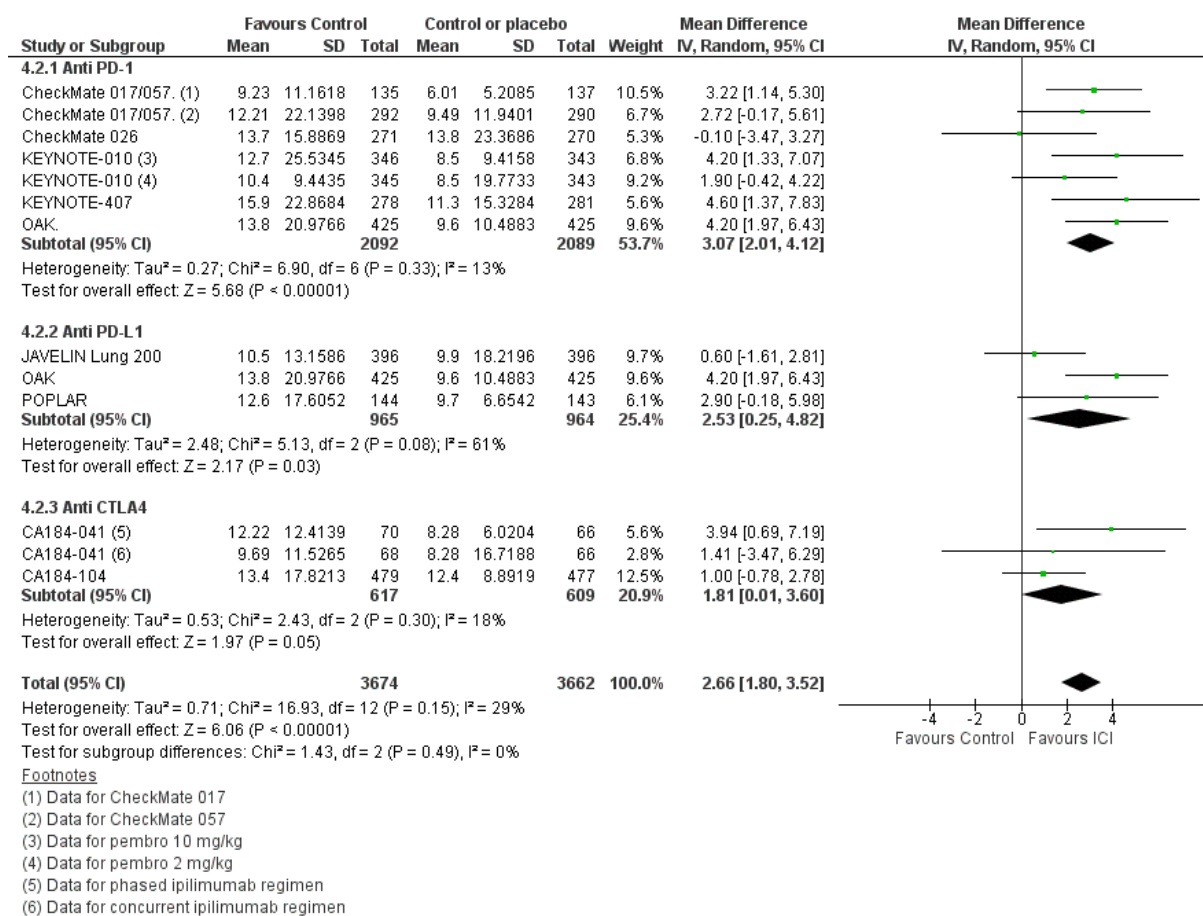
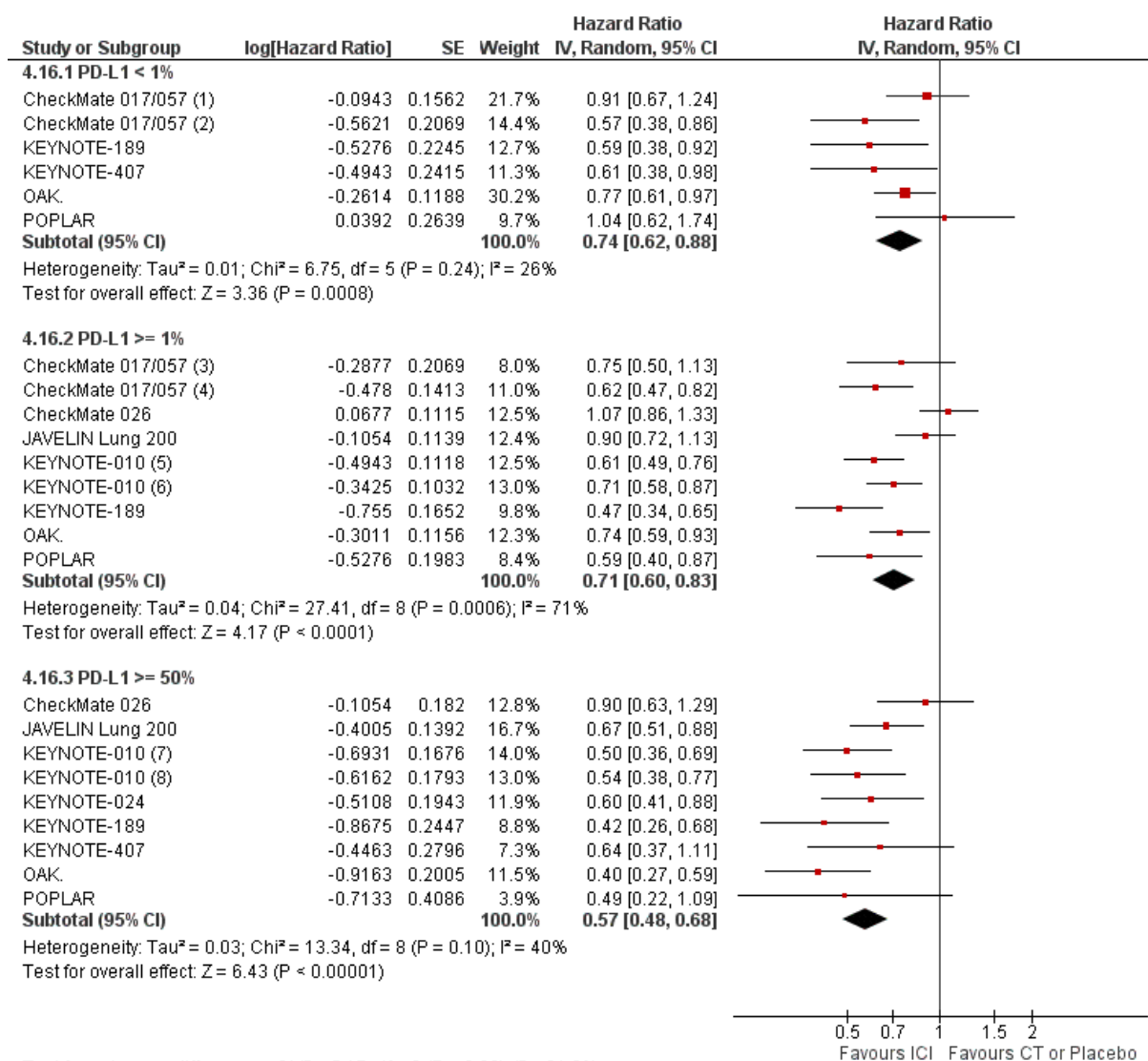


Figura 9 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em diferença de média (MD), por tipo de medicamento.

Dentre as outras análises por subgrupo, destacaram-se os resultados obtidos de acordo com o nível de PD-L1 expresso pelas células tumorais (Figura 10). A análise de sensibilidade foi realizada eliminando os estudos CheckMate 026 e JAVELIN Lung 200 do subgrupo PD-L1 \geq 1% e PD-L1 \geq 50%, como já realizado em discussões anteriores. Dessa maneira, a heterogeneidade do primeiro subgrupo foi reduzida de 71% para 14%, sem alteração na direção do efeito. Já no segundo grupo, a heterogeneidade foi reduzida de 40% para 0%, também sem alteração na direção do

efeito. Para as demais análises de OS, também foram realizadas meta-análises com os respectivos gráficos de floresta, disponíveis no Apêndice A.



Test for subgroup differences: Chi² = 5.17, df = 2 (P = 0.08), I² = 61.3%

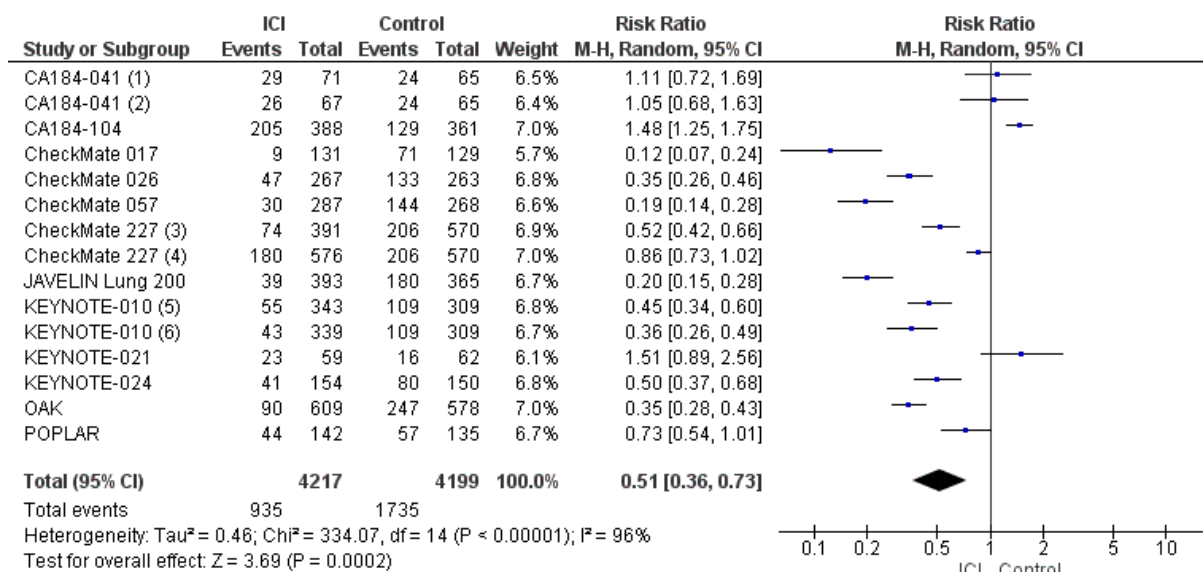
Footnotes

- (1) Data for Checkmate 057
- (2) Data for Checkmate 017
- (3) Data for Checkmate 017
- (4) Data for Checkmate 057
- (5) Data for pembro 10 mg/kg
- (6) Data for pembro 2 mg/kg
- (7) Data for pembro 10 mg/kg
- (8) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 10 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em razão de risco (HR), por subgrupo de acordo com a expressão da proteína PD-L1.

4.4.2 Eventos adversos relacionados ao tratamento

A meta-análise conduzida para os trAE grau 3 ou mais graves apresentou forte heterogeneidade, conforme demonstrado no gráfico de floresta da Figura 11. Todas as análises de sensibilidade testadas mantiveram a heterogeneidade global acima dos 90%, possivelmente devido às características individuais de cada mAb.



Footnotes

- (1) Data for concurrent regimen
- (2) Data for phased regimen
- (3) Data for Nivo monotherapy
- (4) Data for Ipi + Nivo
- (5) Data for pembro 10 mg/kg
- (6) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 11 - Gráfico de floresta para trAE, grau 3 ou maior.

Os dados também foram analisados por subgrupo, de acordo com o tipo de medicamento (sítio de ligação) e uso de ICI associado ou não à QT convencional. Essas análises por subgrupo também não retornaram valores mais baixos para heterogeneidade (Tabela 10). Observou-se, entretanto, que o subgrupo ICI associado à QT apresentou um risco 36% maior para a incidência de trAE grau 3 ou maior em relação ao uso de ICI em monoterapia (RR 1,36; IC95% 1,16-1,60).

Tabela 10 - Estimativas de efeito para trAE, grau 3 ou maior, expresso em risco relativo.

Subgrupo analisado	Nº estudos	Estimativa de efeito	Heterogeneidade
trAE (≥ G3) – por tipo de droga	12	0.51 [0.36, 0.73]	(P < 0.001); I² = 96%
Anti PD-1	7	0.40 [0.28, 0.56]	(P < 0.001); I ² = 89%
Anti PD-L1	3	0.37 [0.19, 0.72]	(P < 0.001); I ² = 94%
Anti CTLA4	3	1.11 [0.80, 1.54]	(P < 0.001); I ² = 85%
trAE (≥ G3) – com ou sem QT	12	0.51 [0.36, 0.73]	(P < 0.001); I² = 96%
ICI + QT	3	1.36 [1.16, 1.60]	(P = 0.35); I ² = 9%
ICI apenas	9	0.38 [0.27, 0.52]	(P < 0.001); I ² = 93%

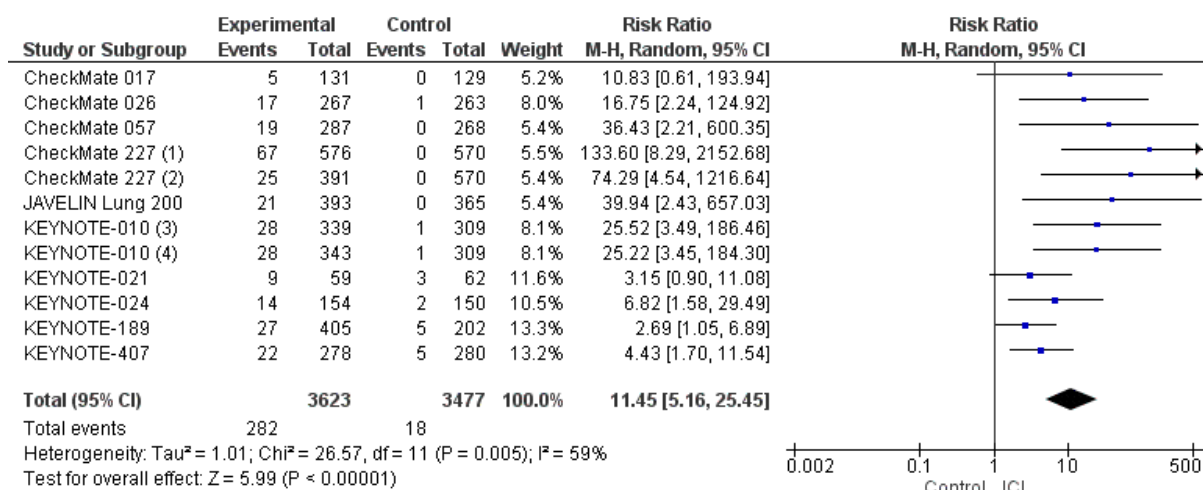
4.4.3 Eventos adversos relacionados à imunoterapia

Conforme explicitado na seção “Desfechos analisados”, dados referentes a alguns irAE foram extraídos dos estudos, como consta na Tabela 11. Destaca-se que alguns estudos não relatam todos os irAE, o que pode ter diminuído o poder estatístico da meta-análise.

Tabela 11 - Estimativas de efeito para irAE, expresso em risco relativo.

Desfecho analisado	Nº Estudos	Estimativa de efeito	Heterogeneidade
Colite	10	3.84 [1.87, 7.87]	(P = 0.80); I ² = 0%
Hipertireoidismo	7	4.22 [2.33, 7.64]	(P = 0.27); I ² = 21%
Hipotireoidismo	10	11.45 [5.16, 25.45]	(P = 0.005); I ² = 59%
Pneumonite	9	3.17 [2.18, 4.61]	(P = 0.67); I ² = 0%

Apesar de a estimativa de efeito para a ocorrência de hipotireoidismo ter sido a maior, os dados apresentaram uma heterogeneidade importante (Figura 12). Isso pode ser explicado pela quantidade de estudos que apresentaram zero eventos no braço controle. Ao realizar análise de sensibilidade, excluindo os dados do estudo CheckMate 227 (único estudo a avaliar a associação de dois ICI), a heterogeneidade é reduzida de 59% para 39%, sem alteração na direção do efeito.



Footnotes

(1) Data for Ipi + Nivo

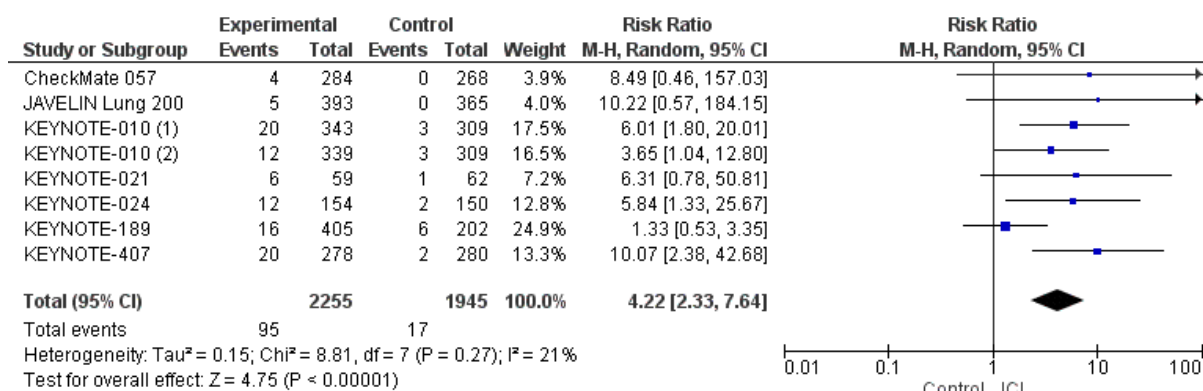
(2) Data for Nivo monotherapy

(3) Data for pembro 2 mg/kg

(4) Data for pembro 10 mg/kg

Figura 12 - Gráfico de floresta para a irAE do tipo hipotireoidismo.

A segunda irAE com estimativa de maior grandeza foi para a ocorrência de hipertireoidismo. A meta-análise calculada sugere que há um risco 4 vezes maior (RR 4,22; IC95% 2,33-7,64) de ocorrer hipertireoidismo em pacientes tratados com ICI em relação ao grupo controle, com uma heterogeneidade de 21% (Figura 13).



Footnotes

(1) Data for pembro 10 mg/kg

(2) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 13 - Gráfico de floresta para a irAE do tipo hipertireoidismo.

4.5 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

4.5.1 Sobrevida livre de progressão

No único estudo observacional selecionado, o HR da PFS foi de 0,40 (IC95% 0,16-0,97). Já a mediana de PFS foi de 84 dias (IC95% 39-300 dias) e de 61 dias (IC95% 48-76 dias) para os grupos tratados com nivolumabe e docetaxel, respectivamente.

Os dados extraídos dos ECR referentes à PFS apresentaram heterogeneidade superior em relação aos valores encontrados para OS. Analisando por subgrupos por tipo de droga (sítio de ligação) e por linha de tratamento, as heterogeneidades foram superiores a 80% (Tabela 12).

A análise de sensibilidade mais significativa ocorre nos dados expressos em HR de acordo com a linha de tratamento (Figura 14). Ao excluir os dados do estudo CheckMate 026, a heterogeneidade (I^2) do subgrupo de primeira linha dos Anti PD-(L)1 foi reduzida de 90% para 0%. Já no subgrupo de segunda linha, ao excluir o estudo JAVELIN Lung 200 a heterogeneidade foi reduzida de 52% para 0% e a estimativa de efeito desse subgrupo foi deslocada em direção à imunoterapia, com HR de 0,88 (IC95% 0,81-0,95).

Tabela 12 - Estimativas de efeito para a sobrevida livre de progressão.

Subgrupo analisado	Nº Estudos	Estimativa de Efeito	Heterogeneidade
PFS (HR) – tipo de droga	14	0.79 [0.70, 0.90]	(P < 0.001); I² = 82%
Anti PD-1	8	0.71 [0.58, 0.87]	(P < 0.001); I ² = 86%
Anti PD-L1	3	1.01 [0.87, 1.17]	(P = 0.15); I ² = 46%
Anti CTLA4	3	0.84 [0.76, 0.92]	(P = 0.70); I ² = 0%
PFS (MD) – tipo de droga	13	0.07 [-0.61, 0.76]	(P < 0.001); I² = 89%
Anti PD-1	7	0.76 [-0.73, 2.25]	(P < 0.001); I ² = 92%
Anti PD-L1	3	-0.94 [-1.61, -0.26]	(P = 0.11); I ² = 55%
Anti CTLA4	3	-0.01 [-0.22, 0.21]	(P = 0.55); I ² = 0%
PFS (HR) – linha de tratamento	14	0.79 [0.70, 0.90]	(P < 0.001); I² = 82%
Primeira linha - Anti CTLA4	3	0.84 [0.76, 0.92]	(P = 0.70); I ² = 0%
Primeira linha - Anti PD-(L)1	5	0.62 [0.44, 0.90]	(P < 0.001); I ² = 90%
Segunda linha - Anti PD-(L)1	6	0.91 [0.82, 1.01]	(P = 0.05); I ² = 52%
PFS (MD) – linha de tratamento	13	0.07 [-0.61, 0.76]	(P < 0.001); I² = 89%
Primeira linha - Anti CTLA4	3	-0.01 [-0.22, 0.21]	(P = 0.55); I ² = 0%
Primeira linha - Anti PD-(L)1	5	2.05 [-0.27, 4.36]	(P < 0.001); I ² = 91%
Segunda linha - Anti PD-(L)1	5	-0.75 [-1.39, -0.11]	(P = 0.008); I ² = 65%

HR: hazard ratio; MD: diferença de média; NA: não aplicável.

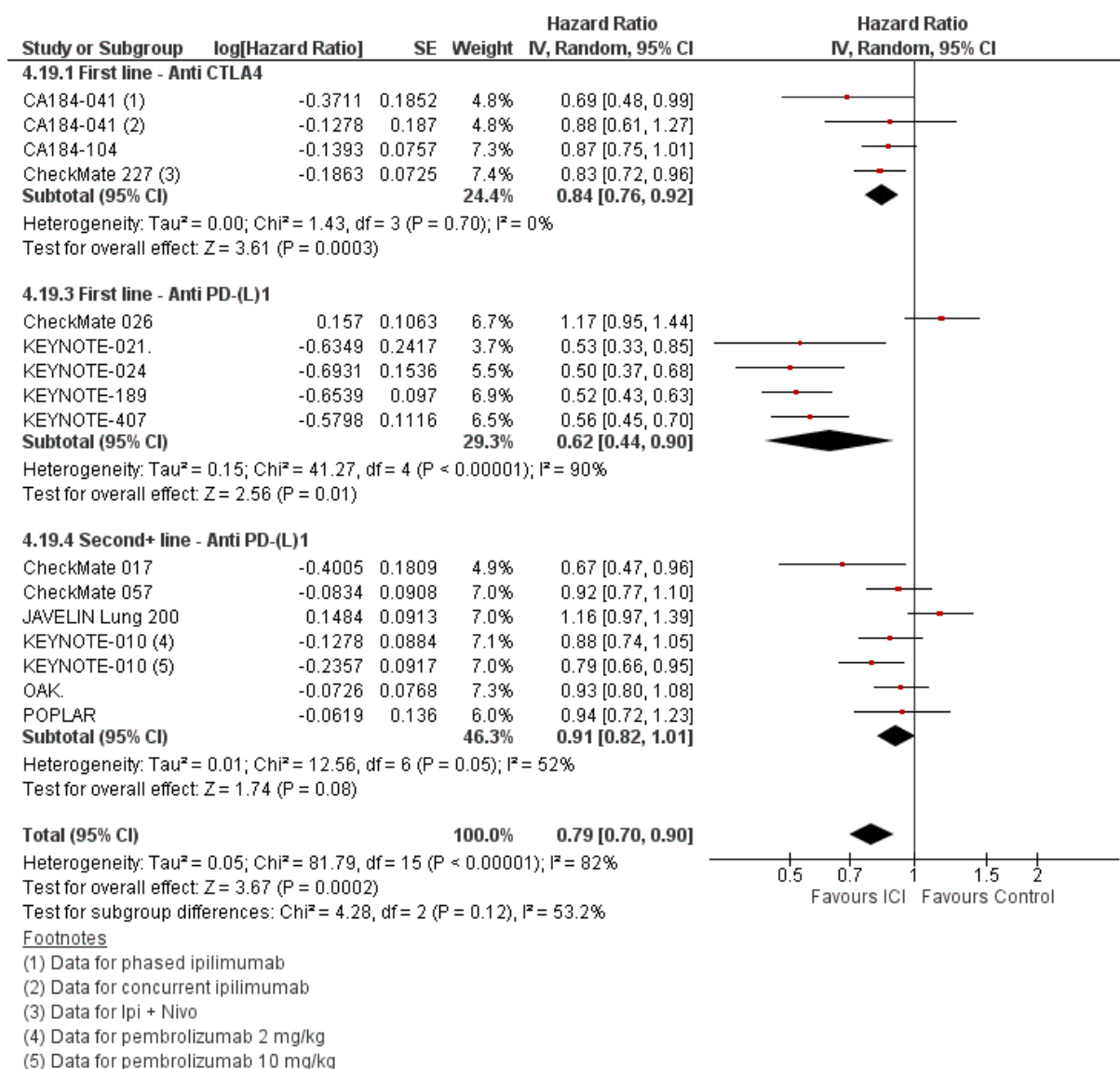


Figura 14 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em razão de risco (HR), com subgrupo por linha de tratamento.

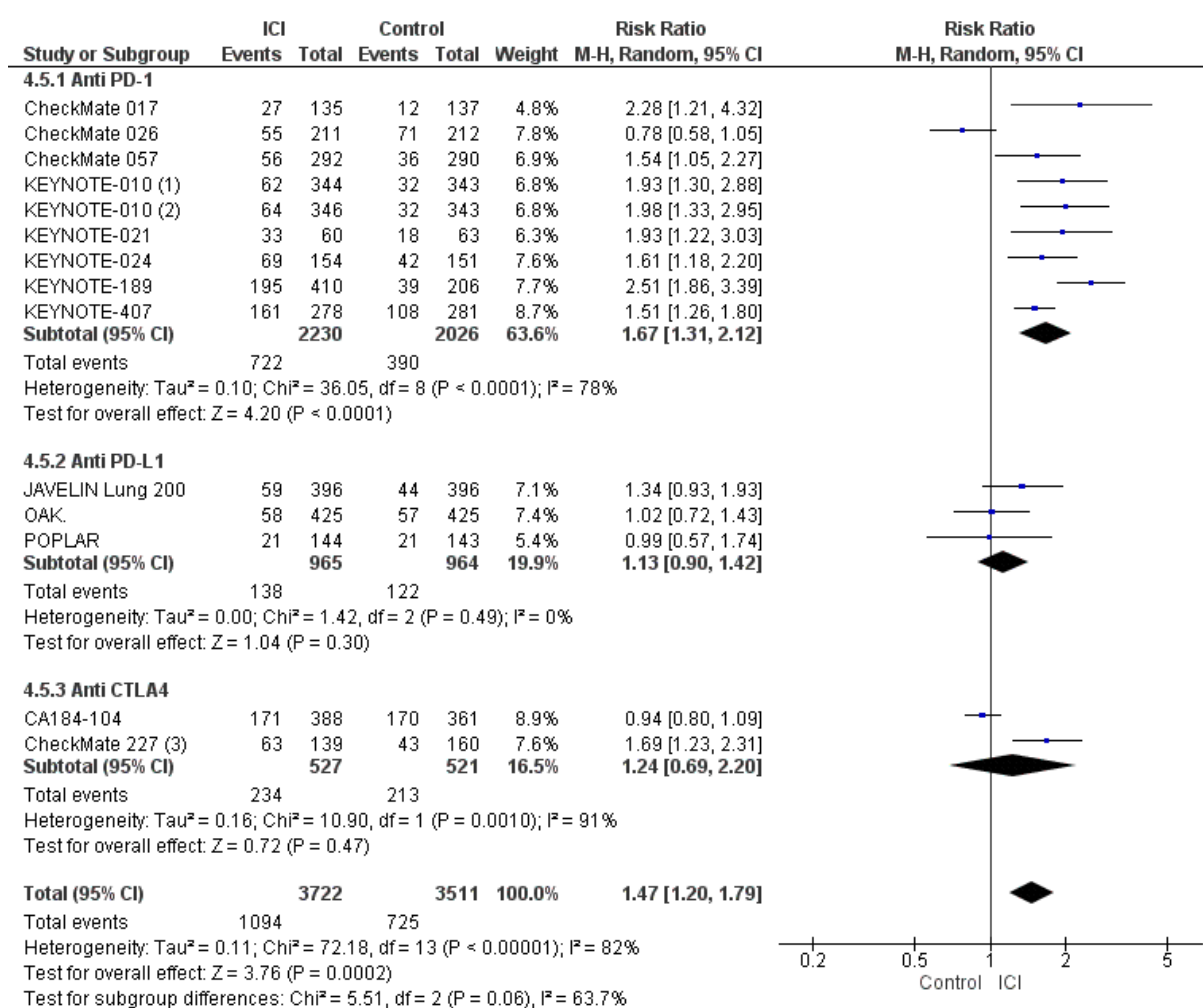
4.5.2 Taxa de resposta objetiva

A ORR também foi analisada pelo tipo de medicamento e pela linha de tratamento (Tabela 13). Apesar da semelhança nas estimativas de efeito, a análise de sensibilidade realizada pelo tipo de medicamento se mostrou mais significativa.

Com a análise de sensibilidade (Figura 15), excluindo o estudo CheckMate 026, a heterogeneidade (I²) foi reduzida de 78% para 35% no grupo Anti PD-1, sem alteração na direção do efeito. Já a heterogeneidade geral é discretamente reduzida, de 82% para 80%.

Tabela 13 - Estimativas de efeito para a taxa de resposta objetiva.

Subgrupos analisados	Nº Estudos	Estimativa de Efeito	Heterogeneidade
ORR (RR) – tipo de droga	13	1.47 [1.20, 1.79]	(P < 0.0001); I² = 82%
Anti PD-1	8	1.67 [1.31, 2.12]	(P < 0.0001); I ² = 78%
Anti PD-L1	3	1.13 [0.90, 1.42]	(P = 0.49); I ² = 0%
Anti CTLA4	2	1.24 [0.69, 2.20]	(P = 0.0010); I ² = 91%
ORR (RR) – linha de tratamento	13	1.47 [1.20, 1.79]	(P < 0.0001); I² = 82%
Primeira linha - Anti CTLA4	2	1.24 [0.69, 2.20]	(P = 0.0010); I ² = 91%
Primeira linha - Anti PD-(L)1	5	1.54 [1.07, 2.22]	(P < 0.0001); I ² = 87%
Segunda linha - Anti PD-(L)1	6	1.49 [1.18, 1.88]	(P = 0.05); I ² = 52%



Footnotes

(1) Data for pembrolizumab 2 mg/kg

(2) Data for pembrolizumab 10 mg/kg

(3) Data for Ipi + Nivo

Figura 15 - Gráfico de floresta para taxa de resposta objetiva, expresso em risco relativo (RR), com subgrupo por tipo de medicamento.

5 DISCUSSÃO

De maneira geral, os dados obtidos nas meta-análises indicaram que os ICI são eficazes e seguros para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático. O critério de elegibilidade adotado nessa revisão sistemática foi bastante sensível, o que resultou em elevada heterogeneidade estatística devido aos diferentes tipos de medicamentos (sítios de ação dos mAb), às histologias dos tumores, à análise de diferentes linhas de tratamento e ao nível de expressão de PD-L1 tumoral. Essa heterogeneidade foi minimizada ao se optar pelo uso de modelo de efeitos randômicos, pela análise de diferentes subgrupos e pelas análises de sensibilidade. Se por um lado a heterogeneidade diminui o poder estatístico das meta-análises, por outro há o benefício de se analisar uma população amostral com características distintas dentro de uma mesma doença. Os resultados, portanto, concordam com outras revisões sistemáticas com meta-análises, diretas ou indiretas, com o diferencial de ter avaliado um amostra de pacientes substancialmente maior que as demais publicações identificadas durante pesquisa bibliográfica (ARMOIRY *et al.*, 2018; JIA *et al.*, 2015; JIANG *et al.*, 2018; KHUNGER *et al.*, 2018; SAN *et al.*, 2018; SU *et al.*, 2017; XU, C. *et al.*, 2018; XU, X. *et al.*, 2018; ZHUANSUN *et al.*, 2017).

No desfecho OS foi possível analisar por diferentes subgrupos. Considerando a análise por linha de tratamento, as estimativas de efeito foram consistentes e as heterogeneidades de cada subgrupo foram satisfatórias, após análise de sensibilidade. Alguns estudos não demonstraram a eficácia dos ICI nesse desfecho (BARLESI *et al.*, 2018; CARBONE *et al.*, 2017; GOVINDAN *et al.*, 2017; LYNCH *et al.*, 2012), com destaque negativo para os inibidores da via CTLA4. Com exceção do estudo CheckMate 026, que avaliou nivolumabe, os demais estudos que apresentaram resultados inconclusivos para esse desfecho avaliaram o uso de ipilimumabe associados à QT ou avelumabe, indo ao encontro da não aprovação desses mAb para o CPCNP pelas agências reguladoras. Apesar de o *hazard ratio* ser uma medida estatística já consolidada na literatura para reportar desfechos de sobrevida, optou-se nessa revisão sistemática em conduzir, sempre que possível, meta-análises avaliando a diferença entre as medianas de sobrevida para os braços experimental e controle. Os valores obtidos nessas diferenças demonstraram ganhos discretos de OS, com a estimativa de efeito retornando um valor de 2,66 meses, variando entre 1,80 e 3,52 meses, com intervalo de confiança a 95%. Mesmo com

alguns estudos não tendo reportado mediana de sobrevida, provavelmente devido ao tempo de seguimento limitado, esses dados indicaram que é necessário estabelecer critérios na utilização dos ICI, pois poucos pacientes incluídos nos ECR obtiveram benefício clínico com a utilização da imunoterapia.

Do ponto de vista farmacológico, espera-se que pacientes com tumores expressando maior quantidade da proteína PD-L1 tendam a se beneficiar com bloqueadores da via PD-1/PD-L1 (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018). Com os dados meta-analisados de acordo com o nível de expressão da proteína, foi possível identificar uma associação entre o nível de PD-L1 tumoral e o ganho de sobrevida, ou seja, à medida que as células tumorais expressam maior quantidade de PD-L1 há maior ganho de sobrevida. Esse resultado corrobora o racional utilizado por agências avaliadoras de tecnologias relativo à incorporação dos ICI para o tratamento de CPCNP e por instituições formuladoras de diretrizes terapêuticas, conforme já abordado na primeira seção deste trabalho.

As estimativas de efeito para PFS foram estatisticamente significativas quando calculadas por HR, mas não obtiveram o mesmo êxito quando analisadas por MD, seja na análise de subgrupo por linha tratamento ou por tipo de droga. Essa observação reforça o argumento de alguns autores sobre a fragilidade em se utilizar de desfechos substitutos, como PFS e ORR, em ECR enfocando neoplasias em estadiamento avançado. Booth e Eisenhauer demonstraram o uso crescente de PFS como um desfecho primário em ECR entre 1975 e 2009 e discutiram que sua utilização muitas vezes não é adequada. Dessa forma, para boa parte das neoplasias, tratamentos que demonstraram ganho em PFS não necessariamente obtiveram os mesmos resultados em OS ou qualidade de vida. Em outra pesquisa, Prasad e colaboradores também questionam o uso disseminado de desfechos substitutos, em oncologia, como critério para tomada de decisões por agências regulatórias e instituições envolvidas na elaboração e revisão de diretrizes clínicas. É compreensível que o uso de desfechos substitutos reduza o tamanho da amostra necessária para um ensaio clínico, além de diminuir o tempo de seguimento e, conseqüentemente, o custo do estudo. Entretanto, a comunidade científica deve rever seus conceitos e crenças quanto a adiar a progressão de uma doença avançada ou metastática assim como se este deve ser o objetivo final de um tratamento (BOOTH; EISENHAUER, 2019; PRASAD *et al.*, 2015).

Para a ORR, as estimativas de efeito demonstraram que os pacientes tratados com ICI tiveram resposta estatisticamente superior em relação ao grupo controle, apesar da alta heterogeneidade estatística. Dos 14 ECR incluídos na meta-análise desse desfecho, cinco não demonstraram taxas de resposta estatisticamente significativas em comparação ao grupo controle, o que pode explicar essa heterogeneidade encontrada. Os dados obtidos sugeriram mais uma vez que a eficácia dos ICI é limitada quando aplicados à toda a população amostral. Na análise da ORR cabe a mesma reflexão feita para a PFS sobre a fragilidade do uso desfechos substitutos para tomada de decisão por novas tecnologias para o tratamento oncológico. Em levantamentos feitos nos Estados Unidos, observou-se que pelo menos metade dos medicamentos oncológicos aprovados pela FDA, muitos deles com registro concedido baseado em desfechos substitutos, apresentou taxas de resposta inferiores a 30% (CHEN; RAGHUNATHAN; PRASAD, 2019; GYAWALI; HEY; KESSELHEIM, 2019).

O uso dos ICI trouxe muita expectativa para o tratamento oncológico pois, além dos possíveis ganhos de sobrevida, esperava-se menor incidência de eventos adversos que são típicos da terapia antineoplásica. De fato, foi possível comprovar melhor perfil de toxicidade com a meta-análise do desfecho trAE de grau 3 a 5, apesar de algumas ressalvas. Primeiramente, destacamos a heterogeneidade entre os ECR para reportar os eventos adversos, mesmo ao se investigar na base de dados ClinicalTrials.gov. Por exemplo, estudos apenas reportaram trAE com uma incidência acima de determinado percentual, que variou entre 1 e 15%. Uma possível explicação seria o método pouco padronizado de identificação de uma trAE, dependendo geralmente de avaliação dos investigadores e/ou autorrelato dos pacientes. Além disso, os ensaios que utilizaram ipilimumabe, associado à QT ou ao nivolumabe, no braço experimental, não apresentaram melhor perfil de toxicidade. Os dados apontam, ainda, que a associação de ICI com QT também não demonstra maior segurança, apesar da baixa quantidade de estudos analisados nesse subgrupo. Os resultados obtidos são similares a outras meta-análises que avaliaram a segurança dos ICI, indicando melhor tolerância dos pacientes pelos inibidores de PD-1/PD-L1. Mesmo com o baixo número reportado de irAE, é necessária atenção a esse desfecho, especialmente quanto à incidência de pneumonite que tem sido mais reportada no uso de ICI para tratamento de tumores pulmonares. Os serviços de saúde precisam estabelecer protocolos para o manejo desses eventos que podem inclusive surgir

meses após início do tratamento, impactando a qualidade de vida e a sobrevida. (LUO *et al.*, 2018; XU, C. *et al.*, 2018).

A qualidade metodológica dos ECR variou de moderada a baixa, com todos os estudos sendo financiados pela indústria farmacêutica. Essa é uma fragilidade relevante pois há indícios que estudos recebendo suporte financeiro da indústria tendem a superestimar os desfechos em favor das novas tecnologias (BEKELMAN; LI; GROSS, 2003; LUNDH *et al.*, 2017). Seguindo esse raciocínio, pesquisa publicada por Naci e colaboradores avaliou o delineamento e o risco de viés de ECR de medicamentos oncológicos registrados na agência reguladora europeia (EMA) entre 2014 e 2016. De um total de 54 estudos pivotais, 49% foram classificados como alto risco de viés para o desfecho primário (NACI *et al.*, 2019). Del Paggio e Tannock também conduziram pesquisa semelhante ao criar um índice de fragilidade dos ECR de fase 3 de medicamentos oncológicos aprovados pela FDA no período de 2014 e 2018. De acordo com o índice proposto pelos autores, dos 17 estudos elegíveis, 53% tiveram alguma fragilidade relevante (DEL PAGGIO; TANNOCK, 2019). Dessa forma, coloca-se em prova a superioridade clínica de novos tratamentos aprovados pelas agências regulatórias e reforça necessidade de adequar os métodos de avaliação de tecnologias para garantir real benefício aos pacientes.

Após seleção dos estudos nas bases de dados, ficou constatada a carência de evidências de mundo real, sendo localizado apenas um estudo observacional comparando a efetividade de ICI com a terapia padrão. Em nosso entendimento, essa limitação de dados ocorre devido ao curto tempo de comercialização desses mAb e, especialmente, devido ao alto custo desses tratamentos. O estudo selecionado, uma coorte retrospectiva avaliando o uso de nivolumabe em comparação ao docetaxel para a segunda linha de tratamento de CPCNP, possui limitações importantes como baixa qualidade metodológica pela escala de Newcastle-Ottawa e amostra muito pequena, com 33 pacientes no total. Mesmo tendo selecionado pacientes com ECOG entre 0 e 2, diferentemente dos ECR incluídos que selecionaram pacientes com ECOG 0 ou 1, não foi possível estabelecer curvas de sobrevida global estatisticamente significativas. Já se tem na literatura relatos demonstrando que os ECR tendem a superestimar os desfechos que seriam obtidos em condições de mundo real. Em estudo conduzido por Sanoff e colaboradores, para avaliar a efetividade do medicamento sorafenibe em carcinoma hepatocelular avançado, foi possível registrar uma mediana de sobrevida muito menor (3 meses) do que aquela registrada no estudo pivotal (10,7 meses)

(SANOFF *et al.*, 2016). Ademais, em artigo de opinião, publicado por Mailankody e Prasad, defende-se o delineamento de ensaios clínicos pragmáticos e que se reconheça a sobrevida global de um ECR como um desfecho substituto da sobrevida global obtida por meio de evidências de mundo real (MAILANKODY; PRASAD, 2017).

Não se pretende neste trabalho, elaborar uma análise econômica completa dos ICI para o CPCNP avançado ou metastático. Entretanto, é inevitável abordar algumas questões farmacoeconômicas, considerando a perspectiva do SUS. Estudo conduzido por Aguiar e colaboradores estimou uma razão custo efetividade incremental de USD 63.424 e de USD 168.115 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) para os tratamentos de primeira (com pembrolizumabe, PD-L1 \geq 50%) e segunda linha (com nivolumabe, qualquer expressão de PD-L1), respectivamente. Ainda no mesmo estudo, foi estimado um impacto orçamentário incremental de USD 164 e de USD 332 milhões por ano para os tratamentos de primeira e segunda linha, respectivamente, de todos os pacientes elegíveis no SUS (AGUIAR *et al.*, 2018). Para parâmetro de comparação, esse impacto orçamentário de ambas as linhas de tratamento equivale a 41%³ de todo o investimento feito em oncologia pela União em 2016⁴. Além disso, discussões mais recentes têm debatido sobre a relação custo e valor no tratamento oncológico. Para isso muitas escalas⁵ têm sido propostas com a finalidade de avaliar se os benefícios estatisticamente relevantes dos ECR realmente acrescentam benefício clínico aos tratamentos (CHERNY *et al.*, 2017; SCHNIPPER *et al.*, 2016). De maneira geral, apesar dos benefícios alcançados com as mais recentes terapias oncológicas, alguns autores têm apontado que os novos medicamentos aprovados para o tratamento do câncer acrescentam pouco valor, não sendo possível estabelecer associação entre o benefício clínico e o custo dessas opções terapêuticas (GRÖSSMANN *et al.*, 2017; MARINO *et al.*, 2019; VOKINGER *et al.*, 2019).

³ USD 1,00 = R\$ 3,26 em 30/12/2016. Disponível em www.bcb.gov.br

⁴ Estimativa de gastos federais em oncologia em 2016: R\$ 3.899,98 bilhões. Disponível em www.observatoriodeoncologia.com.br/gastos-federais-em-oncologia/

⁵ Por exemplo, a ESMO propôs a ESMO-MCBS (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*) com uma escala variando entre 1 (nenhum benefício) e 5 (alto benefício), para terapias não curativas. Já a ASCO desenvolveu a ASCO-VF (*Value Framework*) que considera um escore \geq 45 como alto benefício clínico.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pulmão é uma das neoplasias mais incidentes e letais no Brasil e no Mundo. Até o momento não se obteve êxito em protocolos para diagnóstico precoce da doença, sendo comum o diagnóstico tardio de mais de 60% dos tumores. No Brasil essa situação se agrava, dada às desigualdades sociais entre as regiões do país e às desarticulações na rede de atenção oncológica.

A elucidação das vias de checkpoint imunológico, associada ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais com potencial para estimular as células de pacientes a combater as células tumorais, tem sido um marco importante na oncologia. Tal feito já foi, inclusive, reconhecido mundialmente com o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 2018⁶, mas é necessária análise crítica para avaliarmos a efetividade dessas novas opções terapêuticas para o CPCNP.

A disponibilização dessas tecnologias no SUS deve considerar aspectos que ultrapassam questões farmacoeconômicas, ainda que estas sejam de grande relevância. É necessário avaliar se o Sistema vai ofertar serviços diagnósticos para dosar o marcador tumoral em tempo hábil. Deve-se discutir também a Política Nacional de Atenção Oncológica, sua estrutura de remuneração por produção e sua defasagem financeira, fato utilizado pelos prestadores para atrasarem a incorporação de tecnologias.

Considerando que a maior parte das neoplasias pulmonares tem como etiologia o hábito de fumar, as melhores estratégias perpassam pela construção de políticas de combate ao tabagismo. Obviamente, não devemos negar as tecnologias farmacêuticas para o tratamento oncológico curativo ou paliativo, mas a solução para o câncer de pulmão, sem dúvida, é a prevenção.

⁶ Disponível em: www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary

7 REFERÊNCIAS

- ABERLE, D. R. *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 5, p. 395–409, 4 ago. 2011. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102873>>. Acesso em: 17 mar. 2020.
- AGUIAR, P. *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of lung cancer immunotherapy in South America: Strategies to improve access. *Immunotherapy*, v. 10, n. 10, p. 887–897, 1 ago. 2018.
- ANTONIA, S. *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 20, p. 1919–1929, 2017.
- ANTONIA, S. J. *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 24, p. 2342–2350, 2018.
- ANVISA. Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos. p. 15, 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+clínicos+de+medicamentos+oncológicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>>.
- ARAUJO, L. H. *et al.* Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44(1), n. 1, p. 55–64, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v44n1/pt_1806-3713-jbpneu-44-01-00055.pdf>.
- ARMOIRY, X. *et al.* Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer : A systematic review and network meta-analysis. p. 1–18, 2018.
- BACH, P. B. *et al.* Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. [S.l.: s.n.], 6 jun. 2012
- BARLESI, F. *et al.* Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. 11, p. 1468–1479, 2018.
- BEKELMAN, J. E.; LI, Y.; GROSS, C. P. *Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. Journal of the American Medical Association*. [S.l.: s.n.], 22 jan. 2003
- BOOTH, C. M.; EISENHAUER, E. A. Progression-Free Survival : Meaningful or Simply Measurable ? v. 30, n. 10, p. 1030–1033, 2019.
- BORGHAEI, H. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 17, p. 1627–1639, 2015.
- BORGHAEI, HOSSEIN *et al.* 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 14, n. 1, p. 124–129, 2018.
- BRAHMER, J. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 2, p. 123–135, 2015.
- BRAHMER, J. R. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, v. 373, n. 2, p. 123–35, 2015.
- BRAHMER, J. R. *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-

1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 19, p. 3167–3175, 1 jul. 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. *Ministério Da Saúde*, v. 1, p. 356, 2014. Disponível em: <<http://old.cremerj.org.br/publicacoes/148.PDF>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Banco de Preços em Saúde (BPS)*. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br>>. Acesso em: 30 set. 2019a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)*. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br>>. Acesso em: 30 set. 2019b.

BRASIL. *CONITEC - Tecnologias demandadas*. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 30 set. 2019.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Journal for Clinicians*, 2018.

BUCHBINDER, E. I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.*, v. 39, n. 1, p. 98–106, 2016.

CARBONE, D. P. *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 25, p. 2415–2426, 2017.

CHEN, E. Y.; RAGHUNATHAN, V.; PRASAD, V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Internal Medicine*, v. 179, n. 7, p. 915–921, 2019.

CHERNY, N. I. *et al.* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*, v. 28, n. 10, p. 2340–2366, 2017.

DE KONING, H. J. *et al.* Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 6, p. 503–513, 2020.

DEL PAGGIO, J. C.; TANNOCK, I. F. The fragility of phase 3 trials supporting FDA-approved anticancer medicines: a retrospective analysis. *Lancet Oncology*, v. 2019, n. 19, p. 1–5, 2019.

EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. *European Medicines Agency*, v. 44, n. December 2012, p. 33, 2012. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_>.

FEHRENBACHER, L. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 387, n. 10030, p. 1837–1846, 2016.

FEHRENBACHER, L. *et al.* Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 13, n. 8, p. 1156–1170, 2018.

GANDHI, L. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 22, p. 2078–2092, 2018.

GOVINDAN, R. *et al.* Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 30, p. 3449–3457, 2017.

GRÖSSMANN, N. *et al.* Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit.

European Journal of Cancer, v. 82, p. 66–71, 2017.

GULLEY, J. L. *et al.* Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*, v. 18, n. 5, p. 599–610, 2017.

GYAWALI, B.; HEY, S. P.; KESSELHEIM, A. S. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Internal Medicine*, v. 179, n. 7, p. 906–913, 2019.

HANNA, N. *et al.* Systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 30, p. 3484–3515, 2017.

HARTLING, L. *et al.* Validity and inter-rater reliability testing of quality assessment instruments. p. 106, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/pdf/Bookshelf_NBK92293.pdf>.

HERBST, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 387, n. 10027, p. 1540–1550, 2016.

HIGGINS, J.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.3.0*. Chichester. The Cochrane Collaboration. [S.l.: s.n.], 2015

HIGGINS JPT, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, S. J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial | Cochrane Training. In: HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, W. V. (Org.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. [S.l.]: Cochrane, 2019. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>>.

HORN, L. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: Two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 35, p. 3924–3933, 2017.

HOWARD, D. H. *et al.* Pricing in the market for anticancer drugs. *Journal of Economic Perspectives*, v. 29, n. 1, p. 139–162, 2015.

INCA. *Estimativa 2020 - Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva*. Rio de Janeiro: [s.n.], 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>.

INCA. *Registro Hospitalar de Câncer*. Disponível em: <irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Acesso em: 9 fev. 2018.

IWAI, Y.; TERAWAKI, S.; HONJO, T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *International Immunology*, v. 17, n. 2, p. 133–144, fev. 2005.

JIA, M. *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. v. 7, n. 3, p. 455–461, 2015.

JIANG, Q. *et al.* Anti-PD-1 / PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. v. 9, n. 7, p. 7672–7683, 2018.

KANTARJIAN, H. *et al.* High Cancer Drug Prices in the United States: Reasons and Proposed Solutions. *Journal of Oncology Practice*, v. 10, n. 4, p. e208–e211, 2014.

- KHUNGER, M. *et al.* Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment naïve and chemotherapy refractory patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Lung Cancer*, 2018.
- LANGER, C. J. *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 11, p. 1497–1508, 2016.
- LEACH, D. R.; KRUMMEL, M. F.; ALLISON, J. P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, v. 271, n. 5256, p. 1734–1736, 1996.
- LUNDH, A. *et al.* Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 2, p. MR000033, 16 fev. 2017.
- LUO, W. *et al.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 144, n. 10, p. 1851–1859, 2018.
- LYNCH, T. J. *et al.* Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 17, p. 2046–2054, 2012.
- MAILANKODY, S.; PRASAD, V. Overall survival in cancer drug trials as a new surrogate end point for overall survival in the real world. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 7, p. 889–890, 2017.
- MALHOTRA, J.; JABBOUR, S. K.; AISNER, J. *Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Translational Lung Cancer Research*. [S.l.]: AME Publishing Company. , 1 abr. 2017
- MARINO, P. *et al.* The price of added value for new anti-cancer drugs in France 2004-17. *Annals of Oncology*, v. 30, n. Supplement_5, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdz394.085/5578416>>. Acesso em: 4 dez. 2019.
- MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*, v. 62, n. 10, p. 1006–1012, 2009.
- NACI, H. *et al.* Design characteristics , risk of bias , and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency , 2014-16 : cross sectional analysis. 2019.
- NAIDOO, J. *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 12, p. 2375–2391, 1 dez. 2015.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. 2019a. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>.
- NCCN, N. C. C. N. *Lung Cancer Screening*. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf>.
- NOVAES, F. T. *et al.* Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, v. 34, n. 8, p. 595–600, 2008.
- OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 2016.
- PAECH, D. C. *et al.* A systematic review of the interobserver variability for histology in

the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 6, n. 1, p. 55–63, 2011.

PARDOLL, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 12, n. 4, p. 252–264, 2012.

PAZ-ARES, L. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 21, p. 2040–2051, 2018.

PLANCHARD, D. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 29, n. Supplement 4, p. 192–237, 2018.

POSTMUS, P. E. *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 28, n. Supplement 4, p. 1–21, 2017.

PRASAD, V. *et al.* The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*, v. 175, n. 8, p. 1389–1398, 2015.

RECK, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 19, p. 1823–1833, 2016.

RITTMAYER, A. *et al.* Supplementary Appendix The following investigators participated in the OAK study. *Lancet*, v. 389, n. 10066, p. suppl, 2017.

SAN, P. *et al.* Lung Cancer Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*, v. 115, n. October 2017, p. 84–88, 2018.

SANOFF, H. K. *et al.* Sorafenib Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*, v. 21, n. 9, p. 1113–1120, 1 set. 2016.

SCHNIPPER, L. E. *et al.* Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 24, p. 2925–2933, 2016.

SEIDEL, J. A.; OTSUKA, A.; KABASHIMA, K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Frontiers in Oncology*, v. 8, n. MAR, p. 1–14, 2018.

SU, Q. *et al.* PD-1 / PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option : systems assessment. v. 8, n. 35, p. 59677–59689, 2017.

TAY-TEO, K.; ILBAWI, A.; HILL, S. R. Comparison of Sales Income and Research and Development Costs for FDA-Approved Cancer Drugs Sold by Originator Drug Companies. *JAMA Network Open*, v. 2, n. 1, p. e186875, 2019.

VOKES, E. E. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Annals of Oncology*, v. 29, n. 4, p. 959–965, 2018.

VOKINGER, K. N. *et al.* Clinical benefit and prices of cancer drugs in the United States and Europe. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, n. 15_suppl, p. 6638–6638, 20 maio 2019.

WHO. *World Health Organization. Global Cancer Observatory*. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 9 fev. 2018.

WHO. *World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository*. Disponível em: <www.who.int/gho/ncd/en/>. Acesso em: 6 set. 2018.

XU, C. *et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*, v. 363, 2018.

XU, X. *et al.* The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer. v. 1, p. 2344–2354, 2018.

ZHUANSUN, Y. *et al.* Anti-PD-1 / PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated , advanced non-small-cell lung cancer : a meta- analysis of randomized controlled trials. v. 9, n. 3, p. 655–665, 2017.

APÊNDICES

Apêndice A. Estratégias de busca

Bases de Dados	Estratégia de Busca
Medline (Pubmed)	<p>((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ((Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[Text Word] OR Carcinoma, Non Small Cell Lung[Text Word] OR Carcinomas, Non-Small-Cell Lung[Text Word] OR Lung Carcinoma, Non-Small-Cell[Text Word] OR Lung Carcinomas, Non-Small-Cell[Text Word] OR Non-Small-Cell Lung Carcinomas[Text Word] OR Nonsmall Cell Lung Cancer[Text Word] OR Non-Small-Cell Lung Carcinoma[Text Word] OR Non Small Cell Lung Carcinoma[Text Word] OR Carcinoma, Non-Small Cell Lung[Text Word] OR Non-Small Cell Lung Cancer[Text Word]))) AND (((((((("Ipilimumab"[Mesh]) OR (ipilimumab OR Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab OR Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab OR Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb OR Yervoy OR MDX 010 OR MDX010 OR MDX-010 OR MDX-CTLA-4 OR MDX CTLA 4))) OR (("nivolumab"[Supplementary Concept]) OR ((nivolumab[Text Word] OR MDX-1106[Text Word] OR ONO-4538[Text Word] OR BMS-936558[Text Word] OR Opdivo[Text Word]))) OR (("pembrolizumab"[Supplementary Concept]) OR ((pembrolizumab[Text Word] OR lambrolizumab[Text Word] OR Keytruda[Text Word] OR MK-3475[Text Word]))) OR (("atezolizumab"[Supplementary Concept]) OR ((atezolizumab[Text Word] OR anti-PDL1[Text Word] OR immunoglobulin G1, anti-AND (human CD antigen CD274) AND (human monoclonal MDPL3280a heavy chain) AND , disulfide with human monoclonal MDPL3280a kappa-chain, dimer[Text Word] OR MPDL3280A[Text Word] OR Tecentriq[Text Word] OR RG7446[Text Word] OR RG-7446[Text Word]))) OR (("durvalumab"[Supplementary Concept]) OR ((durvalumab[Text Word] OR MEDI4736[Text Word] OR MEDI-4736[Text Word] OR Imfinzi[Text Word]))) OR (("avelumab"[Supplementary Concept]) AND ((avelumab[Text Word] OR MSB0010718C[Text Word]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR drug therapy[sh]) OR randomly[tiab]) OR trial[tiab]) OR groups[tiab])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh]))) OR ((cohort studies[mesh:noexp] OR longitudinal studies[mesh:noexp] OR follow-up studies[mesh:noexp] OR prospective studies[mesh:noexp] OR retrospective studies[mesh:noexp] OR cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR prospective[TIAB] OR retrospective[TIAB]))))</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #2 (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung) (Word variations have been searched) #3 (Carcinoma, Non-Small Cell Lung) (Word variations have been searched) #4 (Non-Small-Cell Lung Carcinoma) (Word variations have been searched) #5 (Non-Small Cell Lung Cancer) (Word variations have been searched) #6 (Carcinomas, Non-Small-Cell Lung) (Word variations have been searched) #7 (Non-Small-Cell Lung</p>

Bases de Dados	Estratégia de Busca
The Cochrane Library	<p>Carcinomas) (Word variations have been searched) #8 (Lung Carcinomas, Non-Small-Cell) (Word variations have been searched) #9 (Nonsmall Cell Lung Cancer) (Word variations have been searched) #10 (Carcinoma, Non Small Cell Lung) (Word variations have been searched) #11 (Lung Carcinoma, Non-Small-Cell) (Word variations have been searched) #12 (Non Small Cell Lung Carcinoma) (Word variations have been searched) #13 {or #1-#12} #14 MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees #15 ("Ipilimumab"):ti,ab,kw #16 (nivolumab):ti,ab,kw #17 (pembrolizumab):ti,ab,kw #18 (atezolizumab):ti,ab,kw #19 (durvalumab):ti,ab,kw #20 (avelumab):ti,ab,kw #21 {or #14-#20} #22 #13 AND #21</p>
Embase	<p>#1. 'non small cell lung cancer'/exp #2. 'nslc':ti,ab #3. 'lung cancer*':ti,ab #4. 'lung carcinom*':ti,ab #5. 'lung tumor*':ti,ab #6. 'lung tumour*':ti,ab #7. 'lung neoplasm*':ti,ab #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9. 'ipilimumab'/exp #10. 'yervoy':ti,ab #11. 'nivolumab'/exp #12. 'opdivo':ti,ab #13. 'pembrolizumab'/exp #14. 'keytruda':ti,ab #15. 'atezolizumab'/exp #16. 'tecentriq':ti,ab #17. 'durvalumab'/exp #18. 'imfinzi':ti,ab #19. 'avelumab'/exp #20. 'bavencio':ti,ab #21. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 #22. #8 AND #21 #23. #8 AND #21 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) #24. #23 AND 'human'/de</p>
LILACS	<p>(tw:((tw:(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung)) OR (tw:(Carcinoma de Pulmón de Células no Pequenas)) OR (tw:(Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas)))) AND (tw:((tw:(ipilimumab)) OR (tw:(nivolumab)) OR (tw:(pembrolizumab)) OR (tw:(atezolizumab)) OR (tw:(durvalumab)) OR (tw:(avelumab))))</p>

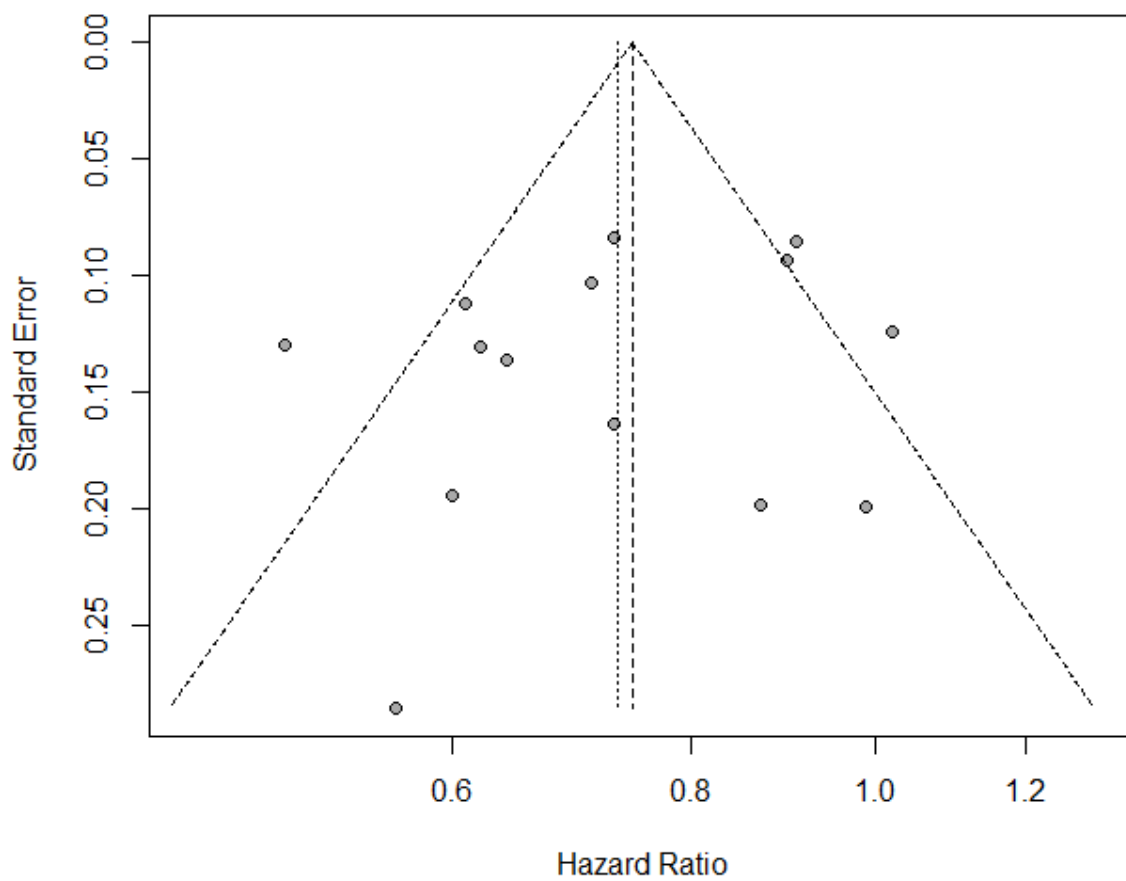
Apêndice B. Dados suplementares das meta-análises realizadas

Figura 16 - Gráfico de funil para sobrevivência global, expressa em razão de risco (HR).

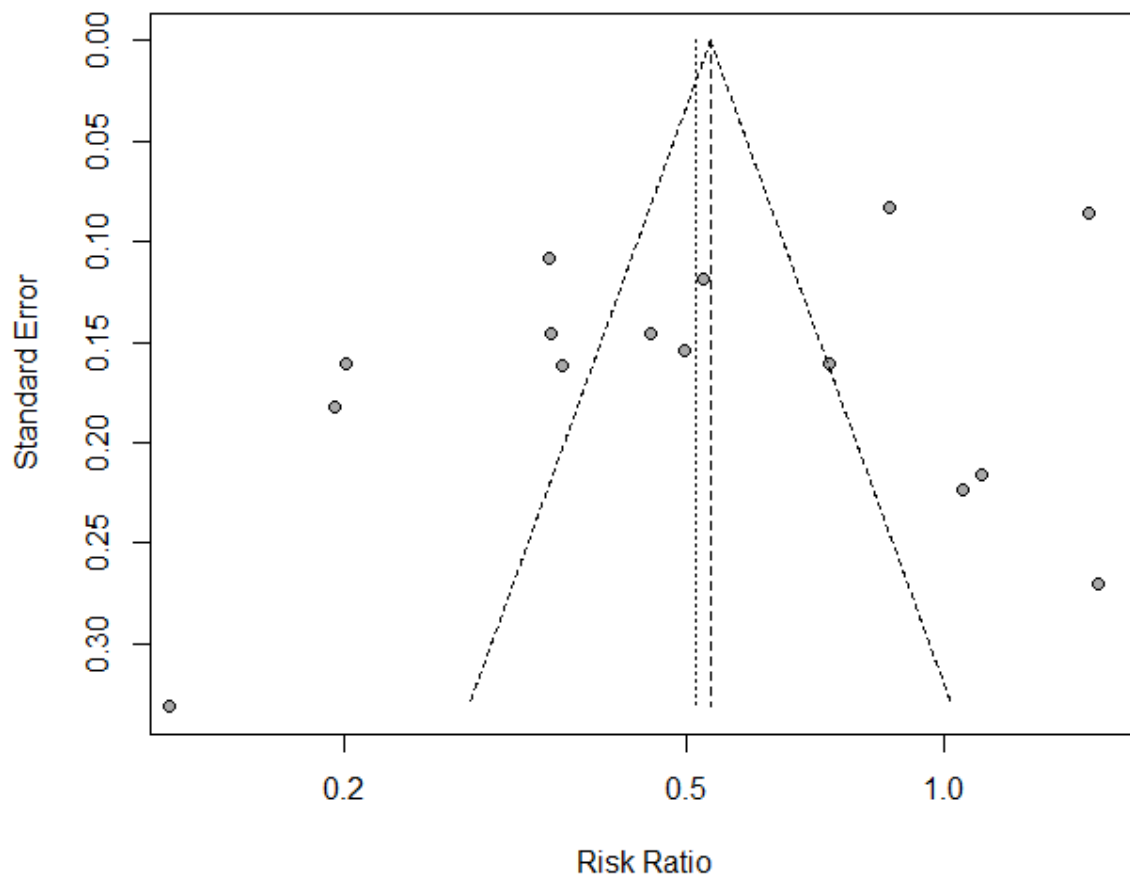


Figura 17 - Gráfico de funil para eventos adversos relacionados ao tratamento, grau 3 ou maior, expressos em risco relativo (RR).

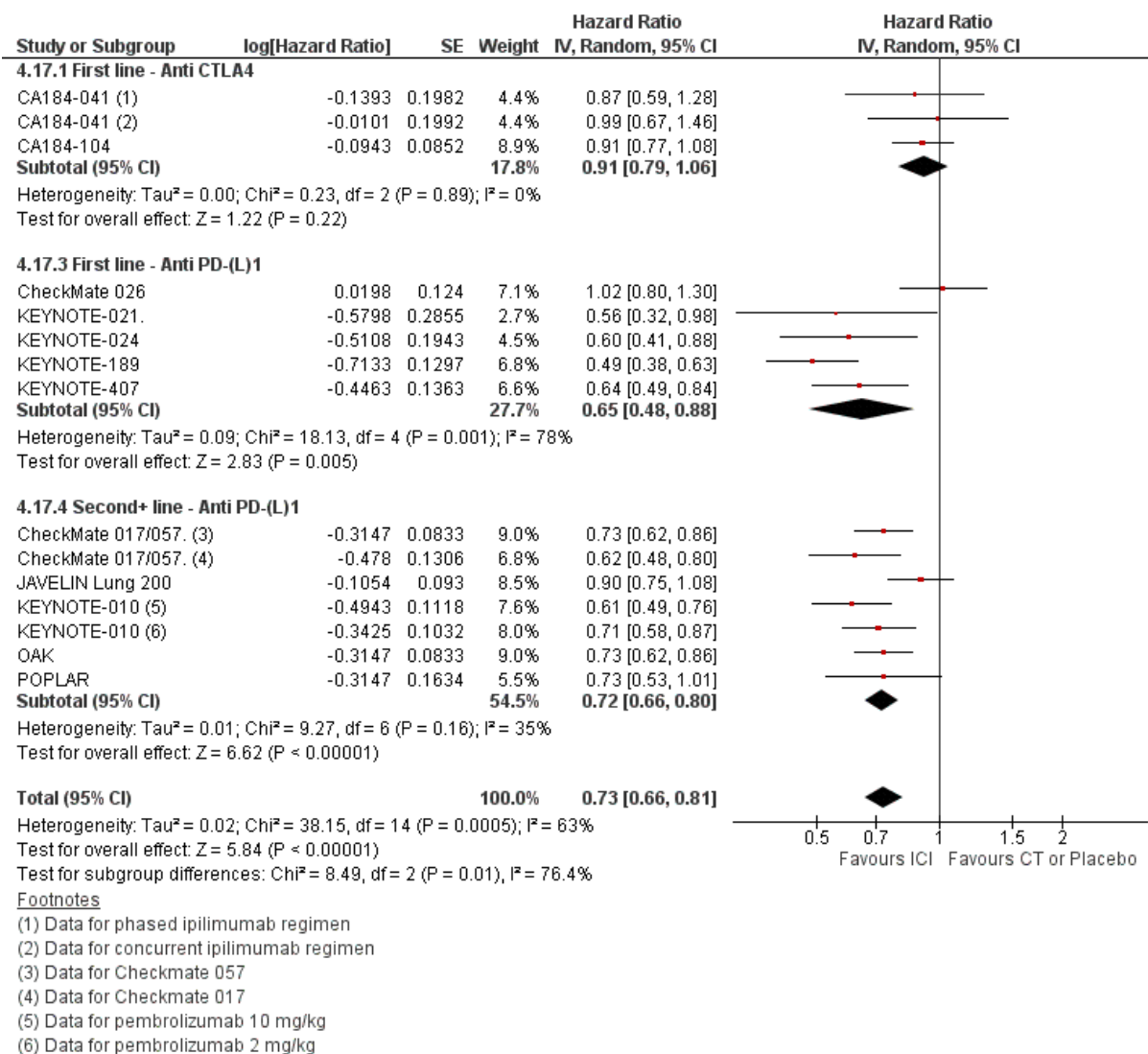


Figura 18 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expressa em razão de risco (HR), por linha de tratamento.

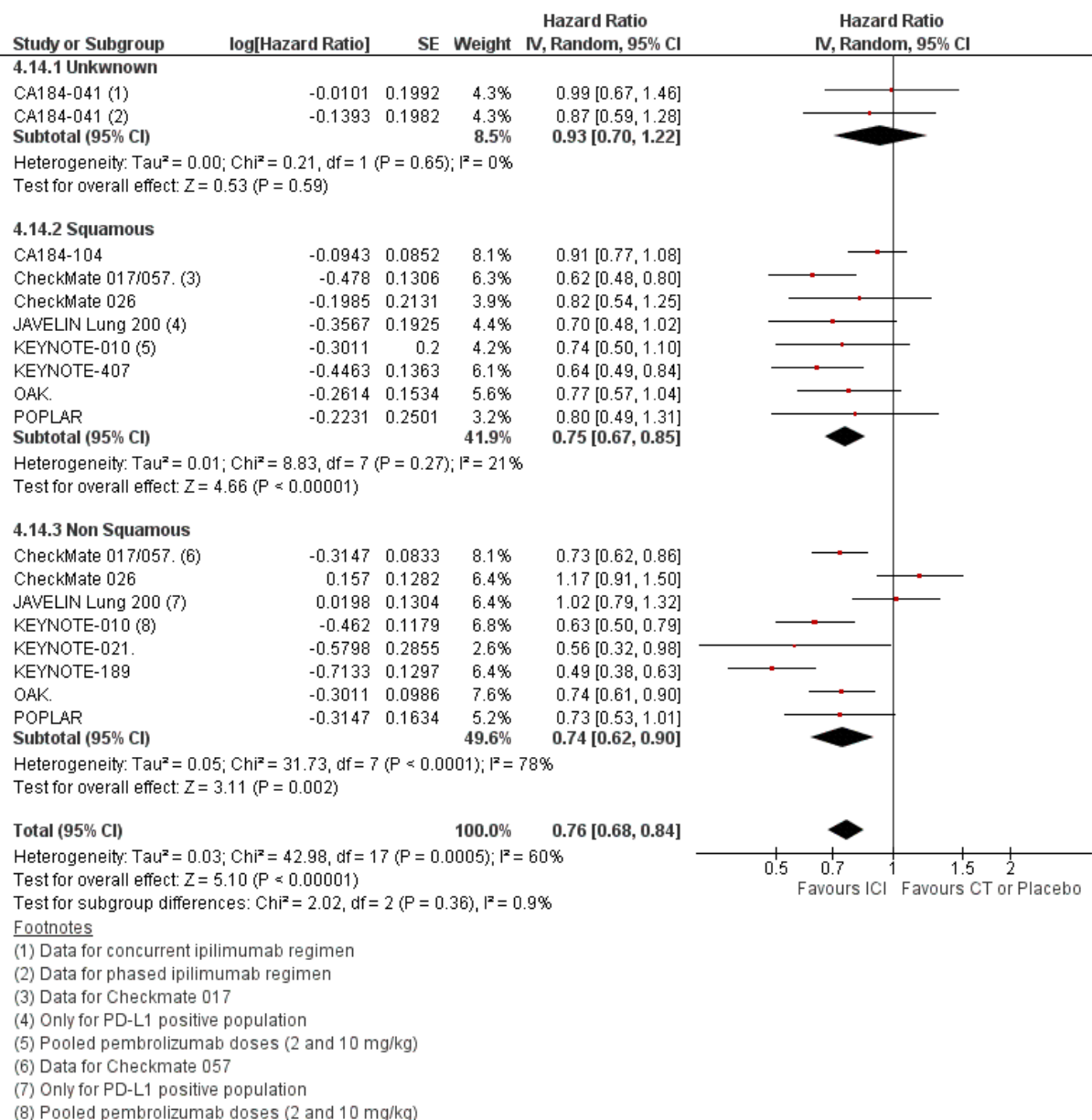
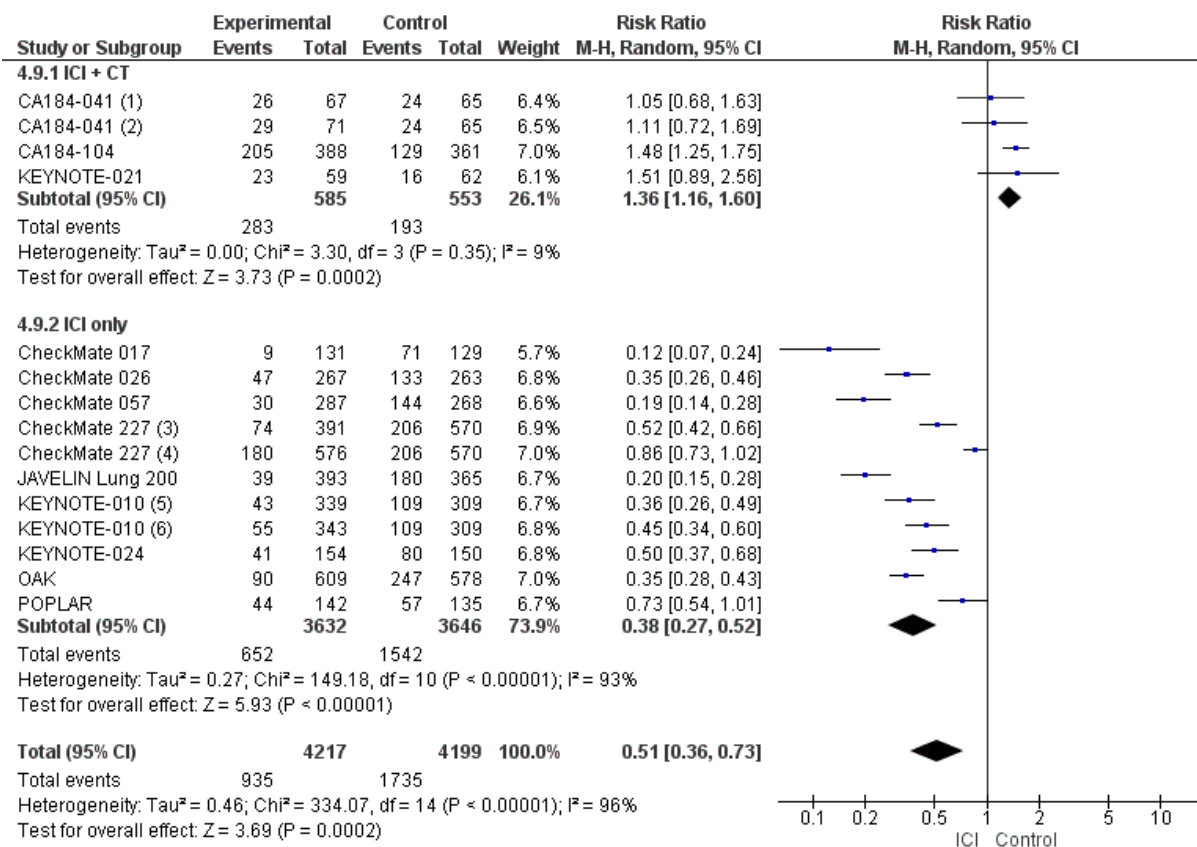


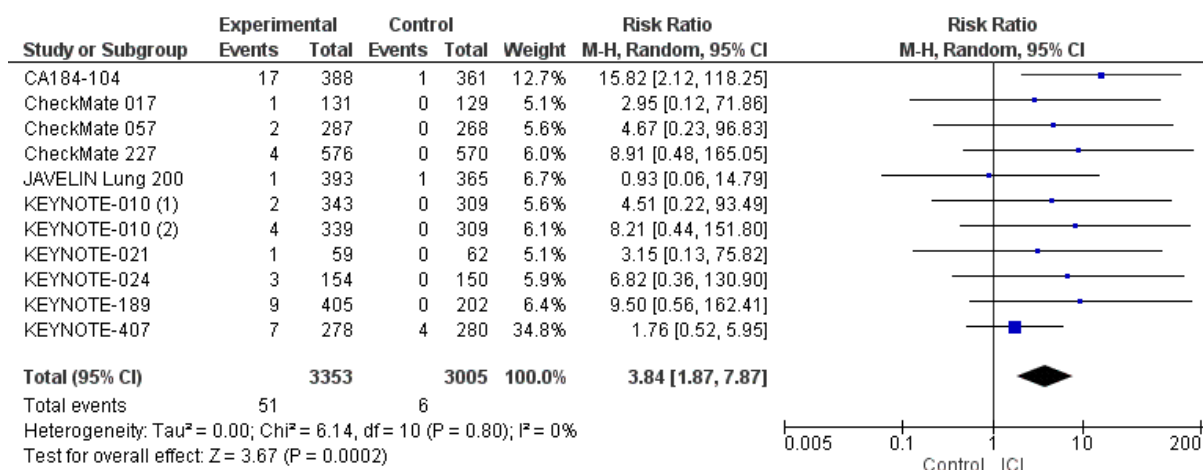
Figura 19 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expressa em razão de risco (HR), por histologia do tumor



Footnotes

- (1) Data for phased regimen
- (2) Data for concurrent regimen
- (3) Data for Nivo monotherapy
- (4) Data for Ipi + Nivo
- (5) Data for pembro 2 mg/kg
- (6) Data for pembro 10 mg/kg

Figura 20 - Gráfico de floresta para eventos adversos relacionados ao tratamento, grau 3 ou maior, expressos em risco relativo (RR), por associação ou não à QT.

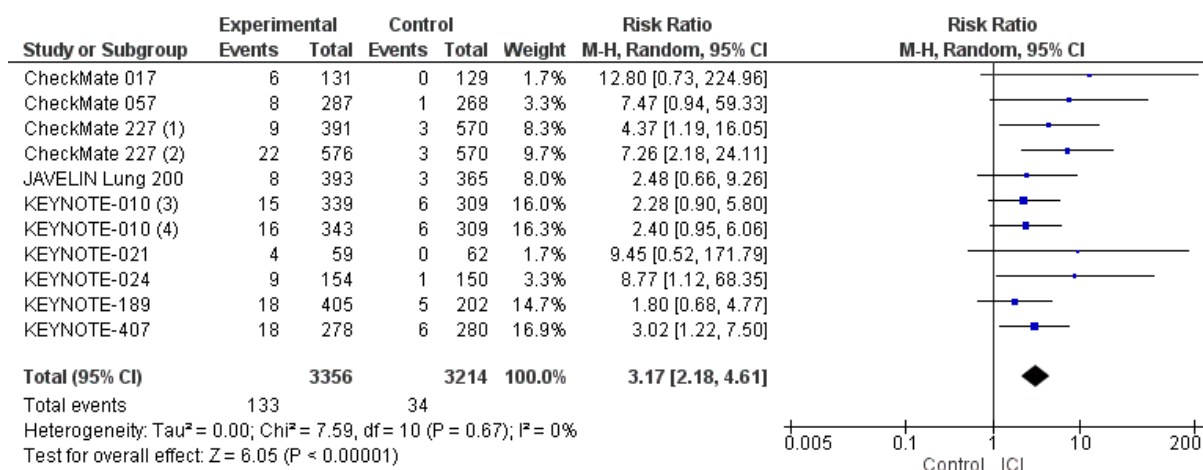


Footnotes

(1) Data for pembro 10 mg/kg

(2) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 21 - Gráfico de floresta para ocorrência de colite, em qualquer grau, expressa em risco relativo (RR).



Footnotes

(1) Data for Nivo monotherapy

(2) Data for Ipi + Nivo

(3) Data for pembro 10 mg/kg

(4) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 22 - Gráfico de floresta para ocorrência de pneumonite, em qualquer grau, expressa em risco relativo (RR).

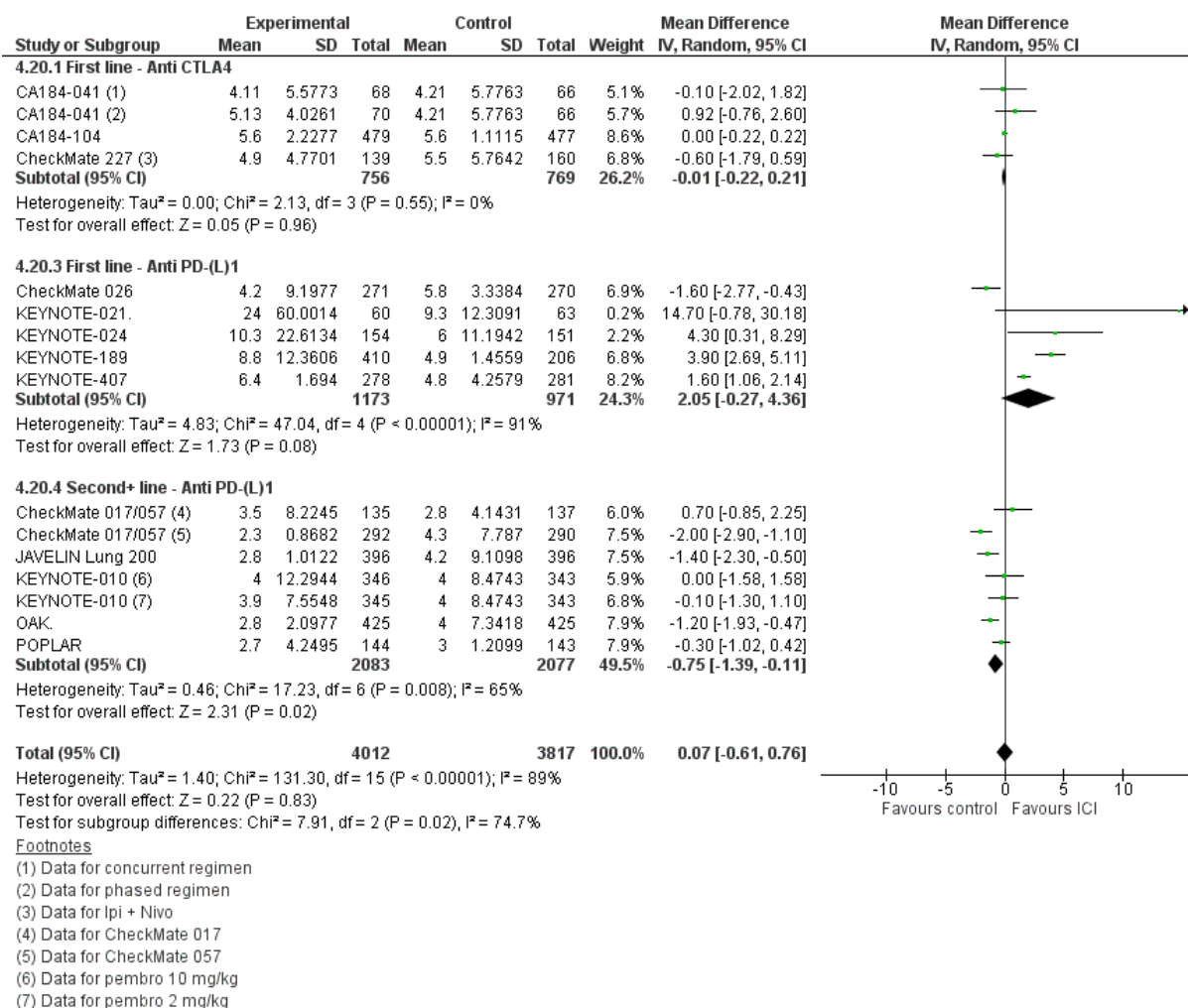


Figura 23 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expressa em diferença de médias (MD), por linha de tratamento.

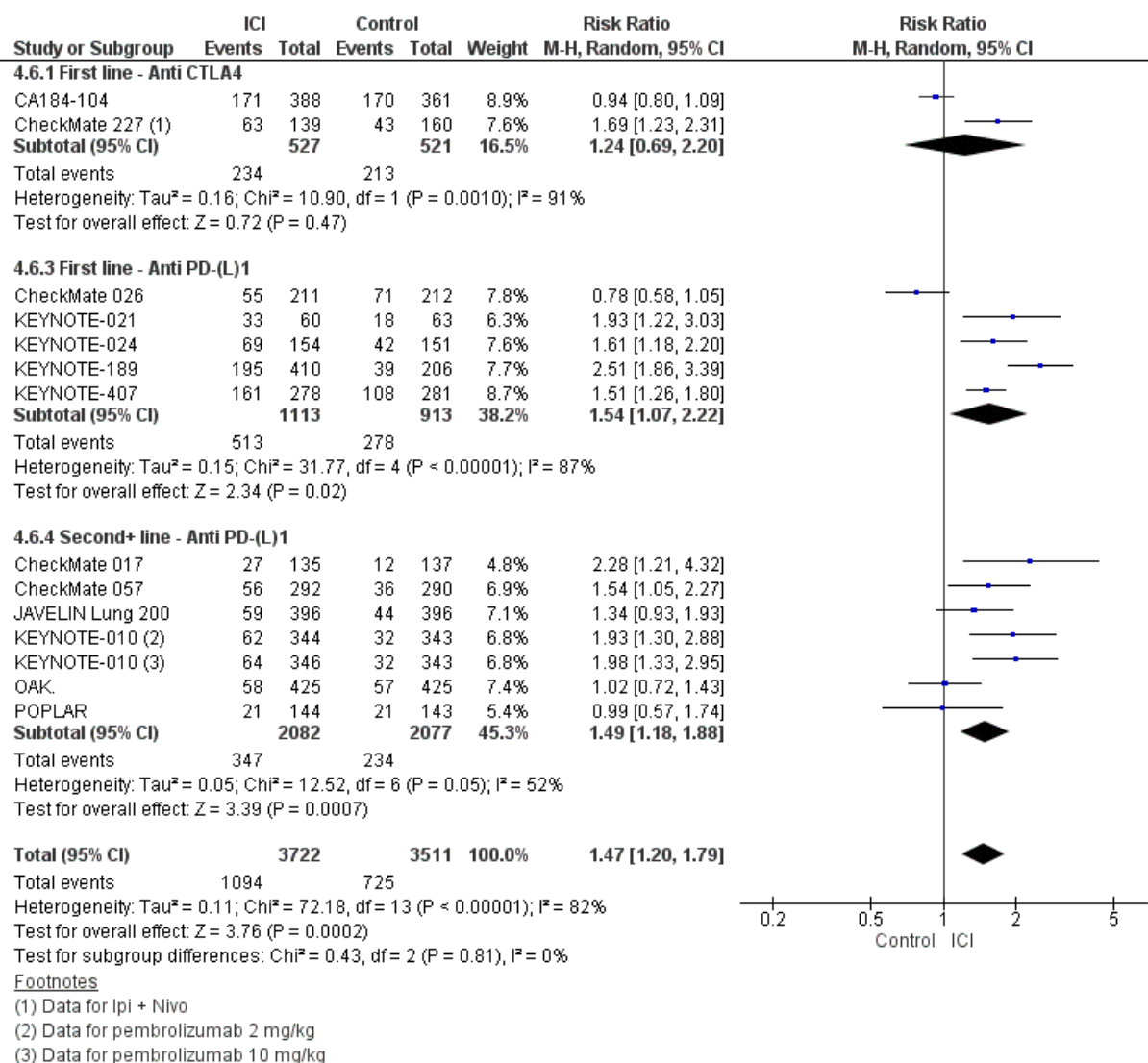


Figura 24 - Gráfico de floresta para taxa de resposta objetiva, expressa em risco relativo (RR), por linha de tratamento.

Apêndice C. Protocolo da Revisão Sistemática

Efficacy, effectiveness and safety of checkpoint inhibitors for non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis

Glauber Maciel, Paula Carlos, Vania Araújo, Augusto Guerra Júnior, Francisco Acúrcio

Citation

Glauber Maciel, Paula Carlos, Vania Araújo, Augusto Guerra Júnior, Francisco Acúrcio. Efficacy, effectiveness and safety of checkpoint inhibitors for non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019119792 Available from:

https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42019119792

Review question

Are there comparative differences in the efficacy, effectiveness and safety of treatments with checkpoint inhibitors used for non small cell lung cancer?

Searches

The searches will be conducted in MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library and EMBASE, including research on literature for manual magazine (until November 2018). There will be no limitations about language and publication period.

Types of study to be included

Randomized controlled trials (RCT) and Observational cohort studies (OCS).

Condition or domain being studied

Non small cell lung cancer (NSCLC)

Participants/population

Age > 18 years, both sexes, NSCLC stage III or IV.

Intervention(s), exposure(s)

Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab; as monotherapy or associated with any monoclonal antibody or chemotherapy.

Comparator(s)/control

Chemotherapy regimens (1st, 2nd or 3rd line treatment) or placebo.

Context

Main outcome(s)

Overall survival (OS), adverse events (treatment-related Grade 3-5 [trAE] and immune-related [irAE]).

* Measures of effect

For OS, we will use the Hazard Ratio (HR), if possible. For trAE and irAE, we will use the percentages or odds ratio (OR), if possible.

Additional outcome(s)

Progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR).

* Measures of effect

For progression-free survival, we will use the HR, if possible. For objective response rate, we will use the percentages, if possible.

Data extraction (selection and coding)

Two reviewers independently analyze the titles and abstracts of all studies identified by the research and discrepancies will be discussed and addressed.

Complete studies considered potentially relevant after the discussion between the reviewers will be obtained and two independent reviewers evaluate these studies for inclusion; any dispute will be resolved by consensus or discussion with a three reviewer.

The data will be extracted by only one reviewer using a standard data extraction form. Any disagreements will be resolved by consensus or discussion with a second reviewer.

Risk of bias (quality) assessment

RCTs will be evaluated using the Cochrane risk of bias tool.

For the OCS evaluation, we will use the Newcastle-Ottawa scale.

Strategy for data synthesis

We will use RevMan software, version 5.3, to conduct a meta-analysis. Results of analysis using the I^2 statistic of $> 50\%$ and a p-value from the χ^2 test < 0.10 will be considered to indicate significant heterogeneity.

Data will be presented by relative risk (dichotomous variables) and hazard ratio (continuous variables), with a 95% CI (confidence interval), as measures of association.

Analysis of subgroups or subsets

If possible, the following subgroup groups will be considered: type of drug, tumor histology, line of treatment, PD-L1 and/or CTLA4 status.

Contact details for further information

Glauber Maciel
glaubermm@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Minas Gerais

Review team members and their organisational affiliations

Mr Glauber Maciel. Federal University of Minas Gerais (UFMG)
Miss Paula Carlos. Pontifical Catholic University of Minas Gerais (PUC-MG)
Mrs Vania Araújo. Pontifical Catholic University of Minas Gerais (PUC-MG)
Mr Augusto Guerra Júnior. Federal University of Minas Gerais (UFMG)
Mr Francisco Acúrcio. Federal University of Minas Gerais (UFMG)

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

26 November 2018

Anticipated completion date

27 December 2019

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Humans; Lung Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

29 January 2019

Date of publication of this version

20 January 2020

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

29 January 2019

20 January 2020

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Apêndice D. Proposta de artigo

EFICÁCIA, SEGURANÇA E EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DE CHECKPOINT IMUNOLÓGICO PARA CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS AVANÇADO OU METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Glauber Meireles Maciel¹, Paula Perdigão Starling Carlos², Munir Murad Júnior³, Vania Eloisa Araujo^{2,4}, Augusto Afonso Guerra Júnior⁴, Francisco de Assis Acurcio^{1,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

²Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

³Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

⁴Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

Autor correspondente: glaubermm@gmail.com

1 Resumo

Introdução: dentre as neoplasias mais incidentes no mundo destacam-se os tumores de pulmão, equivalentes a 12% dos casos estimados para o ano de 2018, superando os tumores de mama, de intestino/reto e próstata. Ademais, o câncer de pulmão apresenta alta letalidade, sendo responsável por 18% dos óbitos causados por alguma neoplasia. A década de 2010 foi marcada pelo lançamento de anticorpos monoclonais com ação na inibição do *checkpoint* imunológico (pelas vias CTLA4 e PD-1/PD-L1), trazendo novas expectativas para o combate a diversos tipos de tumores, incluindo o câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). **Objetivo:** avaliar a eficácia, segurança e efetividade dos inibidores de *checkpoint* imunológico (ICI), em monoterapia, associados entre si ou associados à quimioterapia, em comparação ao tratamento tradicional para o câncer de pulmão de células não pequenas em estadiamento avançado ou metastático. **Métodos:** foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais publicados nas principais bases de dados eletrônicas (Cochrane Library, EMBASE, LILACS e PUBMED). Os desfechos analisados foram sobrevida

global (OS), eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE) grau 3 ou maior, eventos adversos relacionados ao uso de imunoterapia (irAE), sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR). **Resultados:** dentre as 2.783 publicações identificadas na literatura, foram selecionados 19 artigos referentes a 14 ECR e apenas um artigo referente a estudo observacional. Nas meta-análises realizadas para os ECR, o uso de ICI, em monoterapia ou em associação com outro ICI ou com quimioterapia, demonstrou ser mais eficaz nos desfechos OS (diferença de média [MD] 2,66 meses; intervalo de confiança [IC] 95% 1,80 a 3,52) e ORR (risco relativo [RR] 1,47; IC95% 1,20 a 1,79). Os dados referentes à PFS não demonstraram ganho de sobrevida (MD 0,07 meses; IC95% -0,61 a 0,76). Quanto à segurança dos ICI, observou-se um melhor perfil de toxicidade no desfecho trAE (RR 0,51; IC95% 0,36 a 0,73), entretanto houve maior incidência de irAE. Também foi possível identificar associação entre a expressão da proteína de membrana PD-L1 nas células tumorais e os desfechos de sobrevida. **Conclusão:** apesar da heterogeneidade estatística encontrada nas meta-análises e dos conflitos de interesse identificados nos ECR, os resultados obtidos indicam que os ganhos de sobrevida são mínimos e houve incidência de irAE relevantes como colite, hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite. A carência de evidências de mundo real, com braços comparadores, somada ao alto custo por ano de vida ganho são limitações para se estimar a efetividade dessas opções terapêuticas e para incorporar essas tecnologias em sistemas de saúde de países em desenvolvimento.

Palavras-chave: revisão sistemática, meta-análise, carcinoma pulmonar de células não pequenas, inibidor de checkpoint imunológico, anti CTLA4, anti PD-1, anti PD-L1.

2 Introdução

Para o ano de 2018, estimou-se 18 milhões de novos casos de neoplasias, com cerca de 9,5 milhões de óbitos tendo como causa direta algum tipo de câncer. O câncer de pulmão é o mais incidente na população mundial com 2,1 milhões de casos, além de ser o tumor com maior taxa de letalidade, com 1,8 milhão de óbitos, superando as neoplasias de mama, intestino e próstata (BRAY *et al.*, 2018).

Apesar de já haver protocolos validados para o rastreamento da doença, de forma a possibilitar seu diagnóstico precoce (ABERLE *et al.*, 2011; DE KONING *et al.*, 2020; NCCN, 2019b), no Brasil, cerca de 85% dos casos são diagnosticados em estágio avançado ou metastático (INCA, 2016). Estima-se que, de todos os casos de

câncer de pulmão, cerca de 85% sejam do tipo células não pequenas. O prognóstico da doença avançada ou metastática é ruim, uma vez que o tratamento cirúrgico muitas vezes é desaconselhado e a quimioterapia sistêmica tem apresentado taxas de resposta entre 15 e 30%, seja para primeira ou para segunda linha de tratamento (MALHOTRA; JABBOUR; AISNER, 2017).

A imunoterapia, pela inibição das proteínas de membrana *Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4* (CTLA-4), *Programmed Death-1 receptor* (PD-1) e *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1), tem sido utilizada como uma via alternativa para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Nos últimos anos, anticorpos monoclonais (mAb) imunoterápicos foram avaliados em ensaios clínicos randomizados (ECR) para o tratamento em primeira ou segunda linha de CPCNP, mas, até o momento, nenhum estudo foi feito comparando diretamente a eficácia e a segurança entre os mAb. Esse estudo se propôs a avaliar a eficácia, segurança e efetividade de inibidores de checkpoint imunológico, em monoterapia ou associados a outro ICI ou à quimioterapia, para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático, em comparação com a quimioterapia tradicional ou placebo.

3 Métodos

A revisão sistemática foi baseada nas recomendações da Colaboração Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2015) e do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) *Statement* (MOHER et al., 2009). O protocolo foi registrado no repositório *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o registro CRD42019119792.

3.1 Estratégia de busca e base de dados

A busca por potenciais estudos foi realizada nas bases de dados MEDLINE /PubMed (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (*Latin American and Caribbean Health Science Literature*). As buscas incluíram estudos publicados até dezembro/2018. Utilizando o acrônimo P-I-C-O-S (População-Intervenção-Comparador-Desfecho-Estudo) para definição da pergunta de pesquisa, foram incluídas combinações de termos MeSH (*Medical Subject Headings*), além de palavras relacionadas à doença, às intervenções e aos tipos de estudos. As estratégias para cada base de dados podem ser consultadas no apêndice suplementar.

Também foi realizada busca manual em periódicos da área contemplando o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018: *Journal of Thoracic Oncology*, *Journal of Clinical Oncology*, *Clinical Cancer Research*, *Oncotarget*, *Lung Cancer*. Por fim, foi realizada busca na literatura cinzenta nas bases de dados na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, no Catálogo de Teses e Dissertações da CAPES, na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Minas Gerais, e na *ProQuest Dissertation and Theses Database*.

3.2 Critério de elegibilidade e seleção dos estudos

Foram considerados tanto estudos observacionais do tipo coorte, retrospectiva ou prospectiva, quanto ensaios clínicos randomizados cuja população estudada fosse de pacientes adultos (maior que 18 anos), de ambos os sexos, com CPCNP em estágio III ou IV. Os estudos comparavam a ação de mAb inibidores da via CTLA4 (ipilimumabe) e/ou da via PD-1 (nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe), associados ou não à quimioterapia ou outro ICI, em relação à terapia convencional, seja ela quimioterapia ou placebo. Apenas estudos em inglês, espanhol e português foram considerados na estratégia de busca.

Estudos não randomizados ou que envolviam a utilização de outros anticorpos monoclonais e/ou outras terapias alvo-moleculares não foram considerados. Também foram desconsiderados estudos que recrutaram pacientes menores de 18 anos ou que avaliaram outros tumores diferentes do CPCNP.

Os estudos selecionados nas bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminação das duplicatas. Em seguida, as referências únicas foram lançadas no aplicativo Rayyan QCRI (OUZZANI *et al.*, 2016) para a seleção dos estudos elegíveis por dois revisores independentes (GM e PC), sendo analisados inicialmente título e resumo e, em seguida, texto completo. As divergências foram sanadas por consenso. Os dados extraídos foram alocados em planilha eletrônica do Excel®, incluindo informações sobre características dos pacientes, delineamento do estudo, e desfechos relacionados à eficácia, segurança e efetividade.

3.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos clínicos randomizados selecionados, os revisores utilizaram a ferramenta do *Cochrane risk-of-bias tool for*

randomized trials (RoB 2.0) (HIGGINS JPT, SAVOVIĆ J, PAGE MJ, ELBERS RG, 2019). Nesse método, cada estudo foi avaliado em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, possibilidade de ausência de dados de desfechos, mensuração dos desfechos, e seleção do resultado reportado. De acordo com o algoritmo da ferramenta, cada domínio foi classificado como alto ou baixo risco de viés, podendo, ainda, ser classificado como incerto.

A possibilidade de viés de publicação foi avaliada por meio da análise visual do gráfico de funil para os desfechos primários de sobrevida global (OS) e de eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE). A possibilidade desse viés é dada quando há assimetria do gráfico, podendo indicar uma superestimação do efeito ou subestimação do risco da intervenção. A assimetria pode ocorrer por outros motivos, como estudos com amostra populacional reduzida, heterogeneidade estatística e baixo número de estudos elegíveis (HIGGINS; GREEN, 2015). Para análise estatística do viés de publicação, foi utilizado o teste não-paramétrico de Begg, calculado com auxílio do software R (versão 3.5.3), pacote “meta” (versão 4.9-7).

Já para avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais, utilizou-se a escala de Newcastle-Ottawa. Nessa escala, considera-se os critérios de seleção dos participantes, comparabilidade e desfecho (HARTLING *et al.*, 2012).

3.4 Desfechos analisados

Os desfechos primários foram a sobrevida global (OS) e a segurança, expressa por meio dos eventos adversos relacionados ao tratamento (trAE) e dos eventos adversos relacionados à imunoterapia (irAE). A OS é definida como o tempo entre a randomização e a morte por qualquer causa, medida na população por intenção por tratar, sendo o desfecho mais adequado para avaliação de eficácia em ensaios clínicos (ANVISA, 2015; EMA, 2012). Os irAE são eventos adversos que estão relacionados à utilização de ICI (NAIDOO *et al.*, 2015). Para esse trabalho, foram contabilizados como trAE os eventos com grau 3 ou mais graves e como irAE, de qualquer grau, os eventos pneumonite, hipertireoidismo, hipotireoidismo e colite.

Já como desfechos secundários foram avaliadas a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR). A PFS é definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou a morte do paciente por qualquer causa. A ORR é definida como a proporção de pacientes com redução do tamanho

do tumor em uma dimensão pré-definida e por um período de tempo mínimo (ANVISA, 2015; EMA, 2012).

3.5 Análise estatística

Os dados coletados dos estudos foram analisados no software Review Manager, versão 5.3. Para as variáveis contínuas, os resultados foram expressos como razão de risco (HR – *hazard ratio*) e, quando disponível, como diferença de médias (MD – *mean difference*) em meses. Como é praxe o uso das medianas de sobrevida em ECRs e outros estudos de sobrevivência, sem disponibilizar dados relativos às médias, considerou-se uma aproximação dessas duas medidas para as meta-análises pelo método da diferença de médias. Já para as variáveis dicotômicas, os resultados foram expressos como risco relativo (RR).

Os cálculos foram realizados considerando o modelo de efeito randômico, com intervalo de confiança de 95% e, para estimar a magnitude da heterogeneidade estatística, considerou-se a estatística $I^2 > 50\%$ e um p-valor da estatística Qui-quadrado $< 0,10$. Para esses casos, foi realizada análise de sensibilidade para avaliar as possíveis causas de heterogeneidade. Devido à variedade de intervenções, linhas de tratamento e até mesmo nível do marcador PD-L1 nas amostras, optou-se por realizar diferentes análises por subgrupo.

4 Resultados

4.1 Estudos incluídos e qualidade metodológica

Após a busca nas bases de dados, foram encontradas 2.783 publicações. Com a exclusão das duplicatas, restaram 1.828 referências para análise de título e resumo. Finalizada a leitura preliminar, foram identificados 86 artigos para leitura completa, sendo selecionados 19 artigos (Figura 1). Na etapa de elegibilidade, optou-se pela exclusão do estudo denominado PACIFIC que avaliou a eficácia e segurança da terapia de consolidação com durvalumabe, em comparação ao placebo, em uma amostra de pacientes em estadiamento IIIA e IIIB, com propósito curativo (ANTONIA, S. *et al.*, 2017; ANTONIA, S. J. *et al.*, 2018).

Considerando os ECR analisados pela ferramenta *Risk of bias 2.0*, o domínio relativo ao processo de randomização foi o mais sujeito a vieses, com dois estudos classificados como alto risco e um como risco incerto. Em seguida, o domínio que trata sobre os desvios das intervenções pretendidas, teve 12 ECR classificados como risco

incerto e apenas dois com baixo risco de viés. De maneira geral, os ECR selecionados apresentaram risco de viés moderado a elevado, conforme identificado no item “*Overall Bias*” do gráfico gerado pela ferramenta (ver gráfico risco de viés dos estudos selecionados no Apêndice Suplementar). Visualmente, os gráficos de funil obtidos com os dados de OS e trAE sugeriram um possível viés de publicação. Porém, ao conduzir o teste não-paramétrico de Begg foram obtidos p-valor de 0,84 e de 0,66 para sobrevida e eventos adversos, respectivamente, aceitando a hipótese nula de que não há viés de publicação (Apêndice Suplementar). Com relação à qualidade metodológica dada pela escala de Newcastle-Ottawa, a única publicação selecionada foi considerada de baixa qualidade não somando nenhuma estrela em nenhum dos domínios.

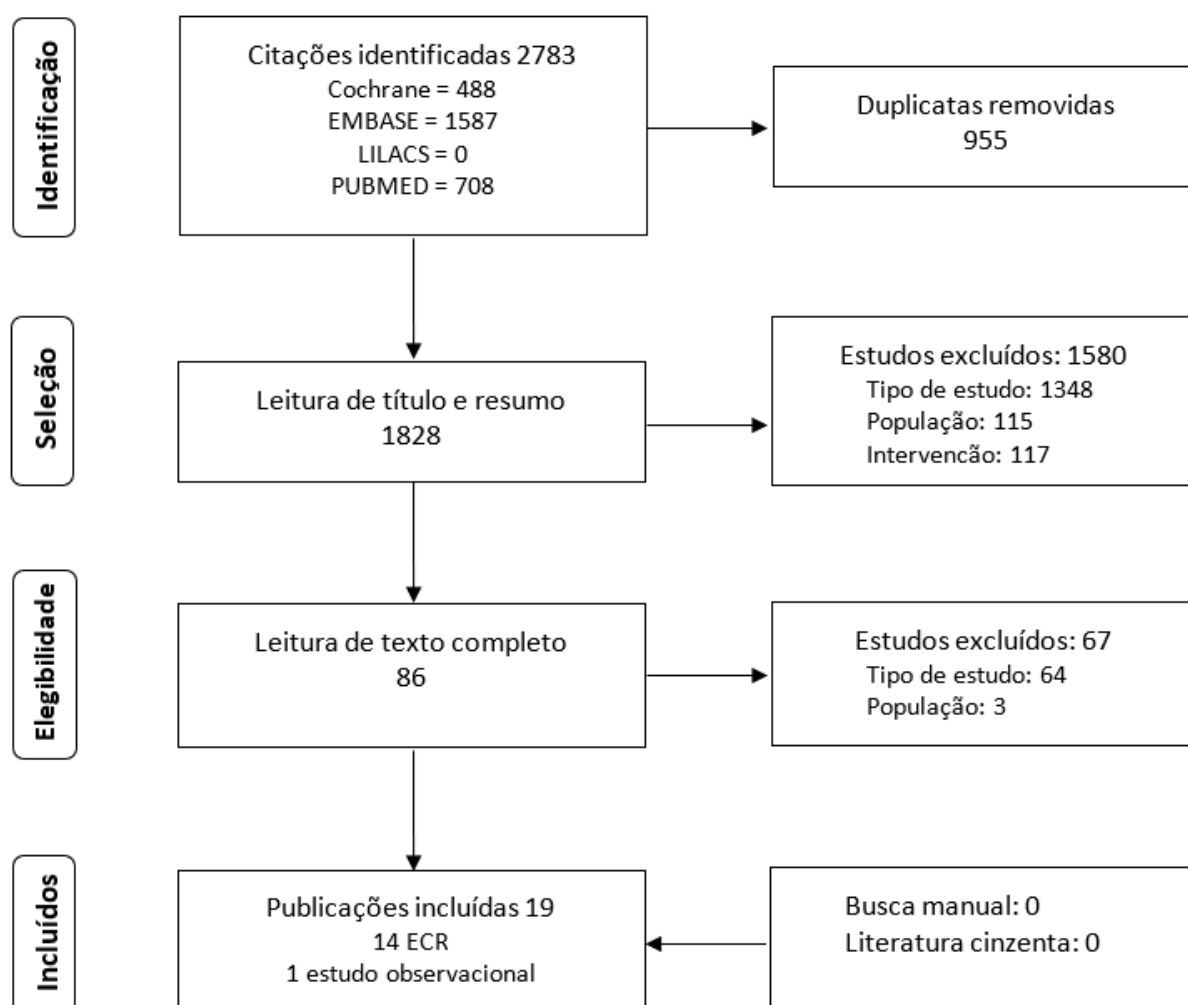


Figura 1 - Fluxograma para a seleção dos estudos.

4.2 Características dos estudos incluídos

Apenas um estudo observacional foi identificado em nossa busca. O delineamento foi uma coorte retrospectiva comparando o uso de nivolumabe (14 pacientes, 79% com ECOG 0 ou 1, 79% tumor não escamoso) e de docetaxel (19 pacientes, 53% com ECOG 0 ou 1, 79% tumor não escamoso) para pacientes com CPCNP em tratamento de segunda linha. O tempo mediano de seguimento foi de 116 ± 87 dias. Os autores declararam não haver qualquer conflito de interesse.

As demais publicações (18) referem-se a 14 ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo três ensaios de fase II e 11 de fase III. Todos declararam conflito de interesse e tiveram patrocínio da indústria farmacêutica, conforme representado na Tabela 1.

Nove ECR avaliaram a utilização de ICI como tratamento de primeira linha e cinco como tratamento de segunda linha. O pembrolizumabe foi o medicamento mais investigado (cinco ECR), seguido do nivolumabe (quatro), ipilimumabe (três), do atezolizumabe (dois) e avelumabe (um).

Com a combinação dos estudos, foram totalizados 8.682 pacientes, com uma amplitude de 123 a 1.562 pacientes por estudo. A idade dos pacientes variou de 21 a 90 anos, com mediana de 64 anos, sendo 65% do sexo masculino. Na média, 34% da amostra foi categorizada com ECOG nível 0 e os demais com ECOG nível 1. Quanto ao hábito de fumar, 85% dos pacientes eram fumantes ou ex-fumantes no momento da randomização.

Todos os estudos recrutaram pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV. Além disso, a amostra dos ECR era composta por pacientes com diferentes histologias de CPCNP, diferentes níveis de expressão da proteína de membrana PD-L1, exceto naqueles estudos cuja investigação contemplava apenas o inibidor de CTLA4 (ipilimumabe).

Tabela 1 - Características principais dos ensaios clínicos incluídos.

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento
CA184-041 (LYNCH, 2012)	II	na	Primeira	Ipi ^c 10 mg/kg + CT	68	76%	59 (36-82)	na	IIIB 10% IV 90%	na	BMS
				Ipi ^f 10 mg/kg + CT	70	72%	61 (36-88)	na	IIIB 16% IV 84%	na	
				Pt-based CT	66	74%	62 (36-82)	na	IIIB 26% IV 74%	na	
CheckMate 057 (BORGHAEI, 2015) (HORN, 2017) (VOKES, 2018)	III	13,2 (mínimo)	Segunda	Nivo 3 mg/kg	292	52%	61 (37-84)	NSq 100%	IIIB 7% IV 93%	≥1% 53% ≥50% na	BMS
				Doce	290	58%	64 (21-85)	NSq 100%	IIIB 8% IV 92%	≥1% 55% ≥50% na	
CheckMate 017 (BRAHMER, 2015) (HORN, 2017) (VOKES, 2018)	III	11,0 (mínimo)	Segunda	Nivo 3 mg/kg	135	82%	62 (39-85)	Sq 100%	IIIB 21% IV 78%	≥1% 47% ≥50% na	BMS
				Doce	137	71%	64 (42-84)	Sq 100%	IIIB 18% IV 82%	≥1% 41% ≥50% na	
KEYNOTE-010 (HERBST, 2016)	II / III	13,1 (mediana)	Segunda	Pembro 2mg/kg	344	62%	63 (56-69)	Sq 22% NSq 70%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 40%	MSD
				Pembro 10 mg/kg	346	62%	63 (56-69)	Sq 23% NSq 71%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 44%	
				Doce	343	61%	62 (56-69)	Sq 19% NSq 70%	adv 100%	≥1% 100% ≥50% 44%	
KEYNOTE-021 (LANGER, 2016) (BORGHAEI, 2018)	II	na	Primeira	Pembro 200mg + CT	60	37%	63 (54-70)	Adeno 97% Other 3%	IIIB 2% IV 98%	≥1% 65% ≥50% 33%	MSD
				CT (Pt-based + paclit)	63	41%	63 (58-70)	Adeno 87% Other 11%	IIIB 3% IV 95%	≥1% 64% ≥50% 27%	
KEYNOTE-024 (RECK, 2016)	III	na	Primeira	Pembro 200 mg	154	60%	65 (33-90)	Sq 19% NSq 81%	IV 100%	≥1% 100% ≥50% 100%	MSD
				ICC	151	63%	66 (38-85)	Sq 18% NSq 82%	IV 100%	≥1% 100% ≥50% 100%	

(continua)

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento	
POPLAR (FEHRENBACHER, 2016)	II	na	Segunda	Atezo 1200 mg	144	65%	62 (42-82)	Sq 34% NSq 66%	na	≥1% 33% ≥50% 10%	Roche	
				Doce	143	53%	62 (36-84)	Sq 34% NSq 66%		≥1% 44% ≥50% 11%		
CheckMate 026 (CARBONE, 2017)	III	na	Primeira	Nivo 3 mg/kg	271	68%	63 (32-89)	Sq 24% NSq 76%	IV 94% Rcr 6%	≥1% 100% ≥50% 32%	BMS	
				CT	270	55%	65 (29-87)	Sq 24% NSq 76%		IV 90% Rcr 9%		≥1% 100% ≥50% 47%
CA184-104 (GOVINDAN, 2017)	III	na	Primeira	Ipi 10 mg/kg + CT	479	84%	64 (28-84)	Sq 100%	IV 95% Rcr 5%	na	BMS	
				CT (Pt-based + Pacli)	477	85%	64 (28-85)	Sq 100%				IV 92% Rcr 8%
OAK (RITTMAYER, 2017) (FEHRENBACHER, 2018)	III	28 (mediana)	Segunda	Atezo 1200 mg	425	61%	63 (33-82)	Sq 26% NSq 74%	adv + met 100%	≥1% 57% ≥50% 17%	Roche	
				Doce	425	61%	64 (34-85)	Sq 26% NSq 74%		adv + met 100%		≥1% 52% ≥50% 15%
KEYNOTE-189 (GANDHI, 2018)	III	10,5 (mediana)	Primeira	Pembro 200mg + CT	410	62%	65 (34-84)	Sq 96%	IV 100%	≥1% 69% ≥50% 32%	MSD	
				CT (Pt-based + Peme)	206	53%	64 (34-84)	Sq 96%		IV 100%		≥1% 69% ≥50% 34%
CheckMate 227 (HELLMANN, 2018)	III	11,2 (mínimo)	Primeira	Ipi + Nivo (1 mg/kg + 3 mg/kg)	583	67%	64 (41-87)	Sq 32% NSq 68%	na	≥1% 73% ≥50% na	BMS	
				Nivo 240 mg	396	69%	64 (nr)	Sq 30% NSq 70%		na		≥1% na ≥50% na
				CT	583	66%	64 (29-80)	Sq 32% NSq 68%		na		≥1% 70% ≥50% na
KEYNOTE-407 (PAZ-ARES, 2018)	III	7,8 (mediana)	Primeira	Pembro 200 mg + CT	278	79%	65 (29-87)	Sq 98% NSq 2%	IV 100%	≥1% 66% ≥50% 26%	MSD	
				CT (Pt-based + paclit)	281	84%	65 (36-88)	Sq 98% NSq 2%		IV 100%		≥1% 65% ≥50% 26%

Ensaio e Publicações	Fase	Seguimento (meses)	Linha de tratamento	Braços de tratamento	Nº de pacientes	Sexo (masculino, %)	Idade (mediana, intervalo)	Histologia	Estadiamento	PD-L1 status	Financiamento
JAVELIN Lung 200 (BARLESI, 2018)	III	na	Segunda	Avelu 10 mg/kg	396	68%	64 (58-69)	Sq 30% NSq 70%	IIIB + IV 100%	≥1% 67% ≥50% 42%	MSD & Pfizer
				Doce	396	69%	63 (57-69)	Sq 31% NSq 69%	IIIB + IV 100%	≥1% 66% ≥50% 37%	

Adeno: adenocarcinoma; Atezo: atezolizumabe; Avelu: avelumabe; BMS: Bristol-Myers Squibb; CT: quimioterapia; Doce: docetaxel; Durva: durvalumabe; ICC: quimioterapia de escolha do investigador; Ipi: ipilumumabe; Ipi^c: quatro doses de Ipi seguido de duas doses de placebo; Ipi^f: duas doses de placebo seguido de quatro doses de Ipi; MSD: Merck Sharpe and Dohme; NA: dado não disponível; Nivo: nivolumabe; NSq: não escamoso; Pacli: paclitaxel; Pembro: pembrolizumabe; Peme: pemetrexede; Pt-based: medicamento a base de platina; Rcr: recorrente; Sq: escamoso.

4.3 Desfechos primários

4.3.1 Sobrevida global

A OS calculada no estudo observacional, expressa em HR, foi de 0,55 (IC95% 0,20-1,51). Entretanto, provavelmente devido ao curto tempo de seguimento, não foi possível calcular a mediana de OS para o grupo tratado com nivolumabe. Por outro lado, a mediana para o grupo tratado com docetaxel foi de 129 dias (IC95% 106-300).

Foram incluídos 10 ECR na meta-análise da OS com medida de efeito estimado, em MD, com valor de 2,66 meses (IC95% 1,80-3,52) e I^2 igual a 29% (Figura 2). As estimativas para as demais análises conduzidas estão sumarizadas no Apêndice Suplementar.

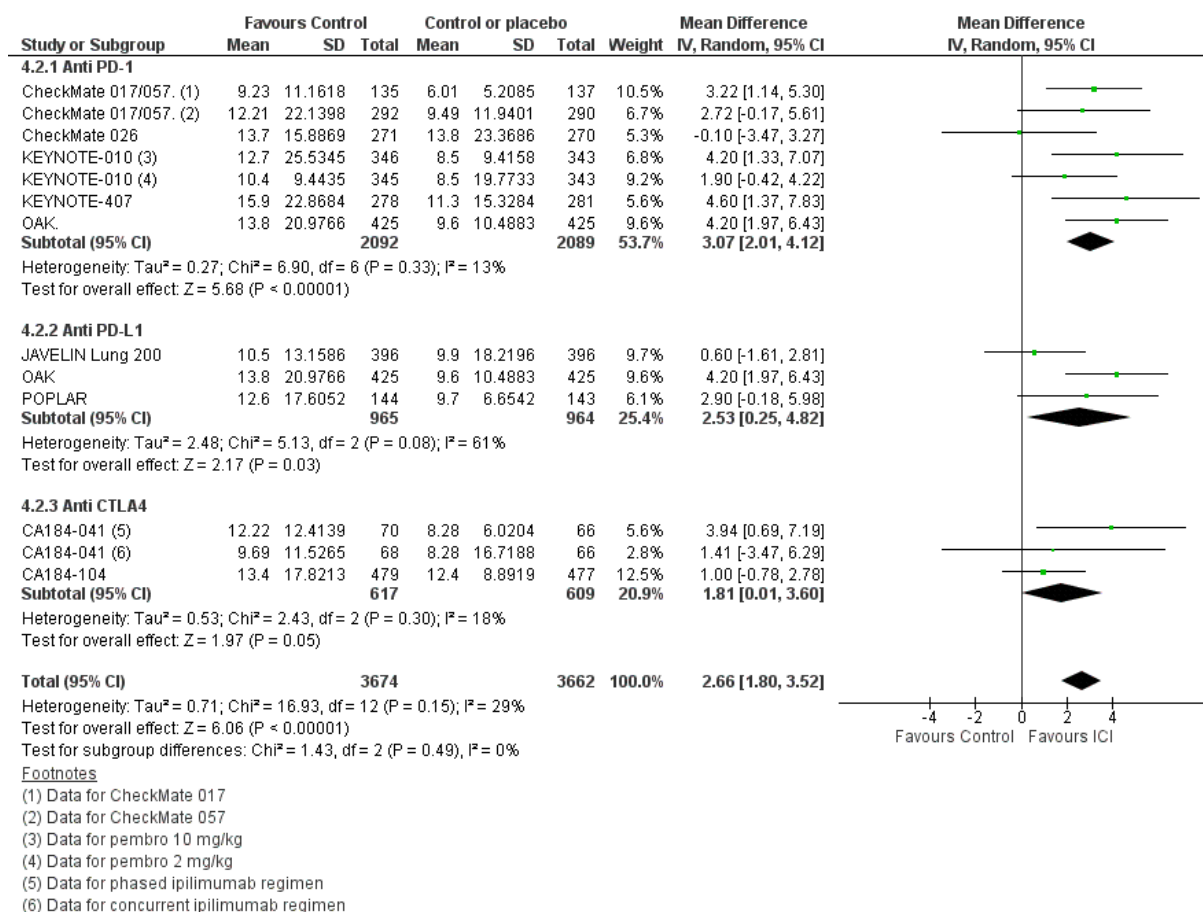


Figura 2 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em diferença de média (MD), por tipo de medicamento.

Na análise de sensibilidade, gráfico de floresta apresentado na Figura 2, optou-se pela exclusão do estudo JAVELIN Lung 200, que já mostrava resultados inconsistentes para o avelumabe no estudo de fase 1 e até o momento não obteve registro em agências regulatórias que o autorizasse para tratamento de CPCNP (GULLEY *et al.*, 2017). Nessa análise, a heterogeneidade do grupo Anti PD-L1 passou

de 61% para 0%, com discreta alteração da heterogeneidade global de 29% para 18%, sem alteração na direção do efeito.

Dentre as outras análises por subgrupo, destacaram-se os resultados obtidos de acordo com o nível de PD-L1 expresso pelas células tumorais (Figura 3). A análise de sensibilidade foi realizada eliminando os estudos CheckMate 026 e JAVELIN Lung 200 do subgrupo PD-L1 $\geq 1\%$ e PD-L1 $\geq 50\%$, como já realizado em discussões anteriores. Dessa maneira, a heterogeneidade do primeiro subgrupo foi reduzida de 71% para 14%, sem alteração na direção do efeito. Já no segundo grupo, a heterogeneidade foi reduzida de 40% para 0%, também sem alteração na direção do efeito.

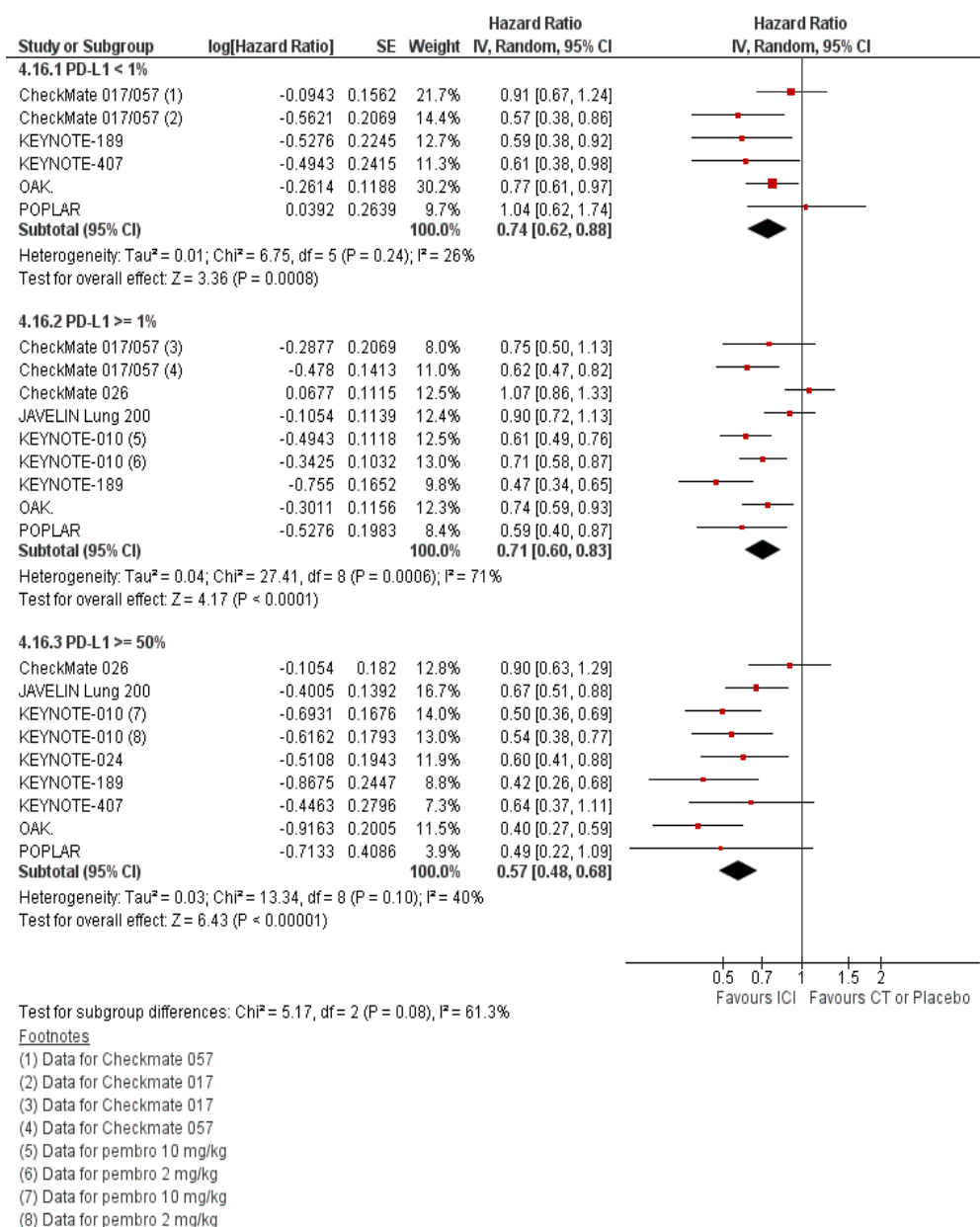
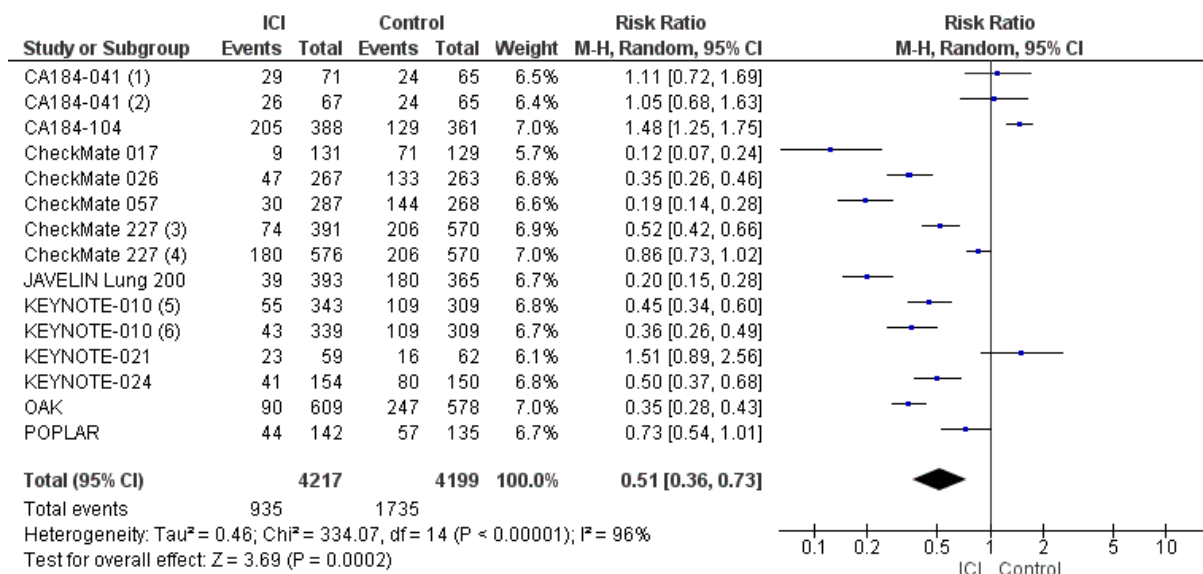


Figura 3 - Gráfico de floresta para sobrevida global, expresso em razão de risco (HR), por subgrupo de acordo com a expressão da proteína PD-L1.

4.3.2 Eventos adversos relacionados ao tratamento e à imunoterapia

A meta-análise conduzida para os trAE grau 3 ou mais graves apresentou forte heterogeneidade, conforme demonstrado no gráfico de floresta da Figura 4. Todas as análises de sensibilidade testadas mantiveram a heterogeneidade global acima dos 90%, possivelmente devido às características individuais de cada mAb.



Footnotes

- (1) Data for concurrent regimen
- (2) Data for phased regimen
- (3) Data for Nivo monotherapy
- (4) Data for Ipi + Nivo
- (5) Data for pembro 10 mg/kg
- (6) Data for pembro 2 mg/kg

Figura 4 - Gráfico de floresta para trAE, grau 3 ou maior.

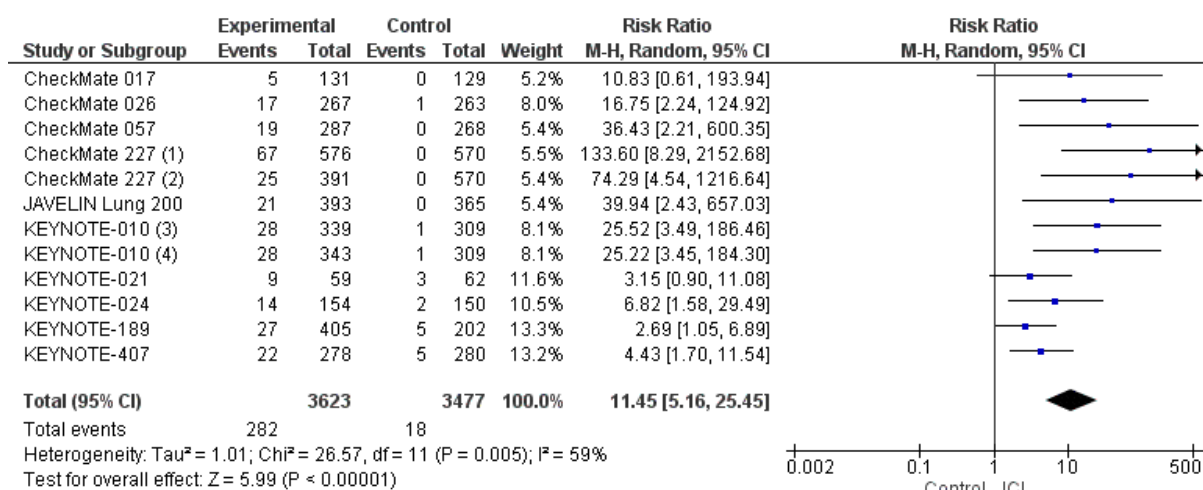
Os dados também foram analisados por subgrupo, de acordo com o tipo de medicamento (sítio de ligação) e uso de ICI associado ou não à QT convencional. Essas análises por subgrupo também não retornaram valores mais baixos para heterogeneidade (tabela no Apêndice Suplementar). Observou-se, entretanto, que o subgrupo ICI associado à QT apresentou um risco 36% maior para a incidência de trAE grau 3 ou maior em relação ao uso de ICI em monoterapia (RR 1,36; IC95% 1,16-1,60).

Apesar de não relatado em todos os ECR, dados referentes a alguns irAE (colite, hipertireoidismo, hipotireoidismo e pneumonite) foram extraídos dos estudos e analisados (Tabela 2). Apesar de a estimativa de efeito para a ocorrência de hipotireoidismo ter sido a maior, os dados apresentaram uma heterogeneidade

importante (Figura 5). Isso pode ser explicado pela quantidade de estudos que apresentaram zero eventos no braço controle. Ao realizar análise de sensibilidade, excluindo os dados do estudo CheckMate 227 (único estudo a avaliar a associação de dois ICI), a heterogeneidade é reduzida de 57% para 42%, sem alteração na direção do efeito.

Tabela 2 - Estimativas de efeito para trAE, grau 3 ou maior, expresso em risco relativo.

Desfecho analisado	Nº Estudos	Estimativa de efeito	Heterogeneidade
Colite	10	3.84 [1.87, 7.87]	(P = 0.80); I ² = 0%
Hipertireoidismo	7	4.22 [2.33, 7.64]	(P = 0.27); I ² = 21%
Hipotireoidismo	10	11.45 [5.16, 25.45]	(P = 0.005); I ² = 59%
Pneumonite	9	3.17 [2.18, 4.61]	(P = 0.67); I ² = 0%



Footnotes

(1) Data for Ipi + Nivo

(2) Data for Nivo monotherapy

(3) Data for pembro 2 mg/kg

(4) Data for pembro 10 mg/kg

Figura 5 - Gráfico de floresta para a irAE do tipo hipotireoidismo.

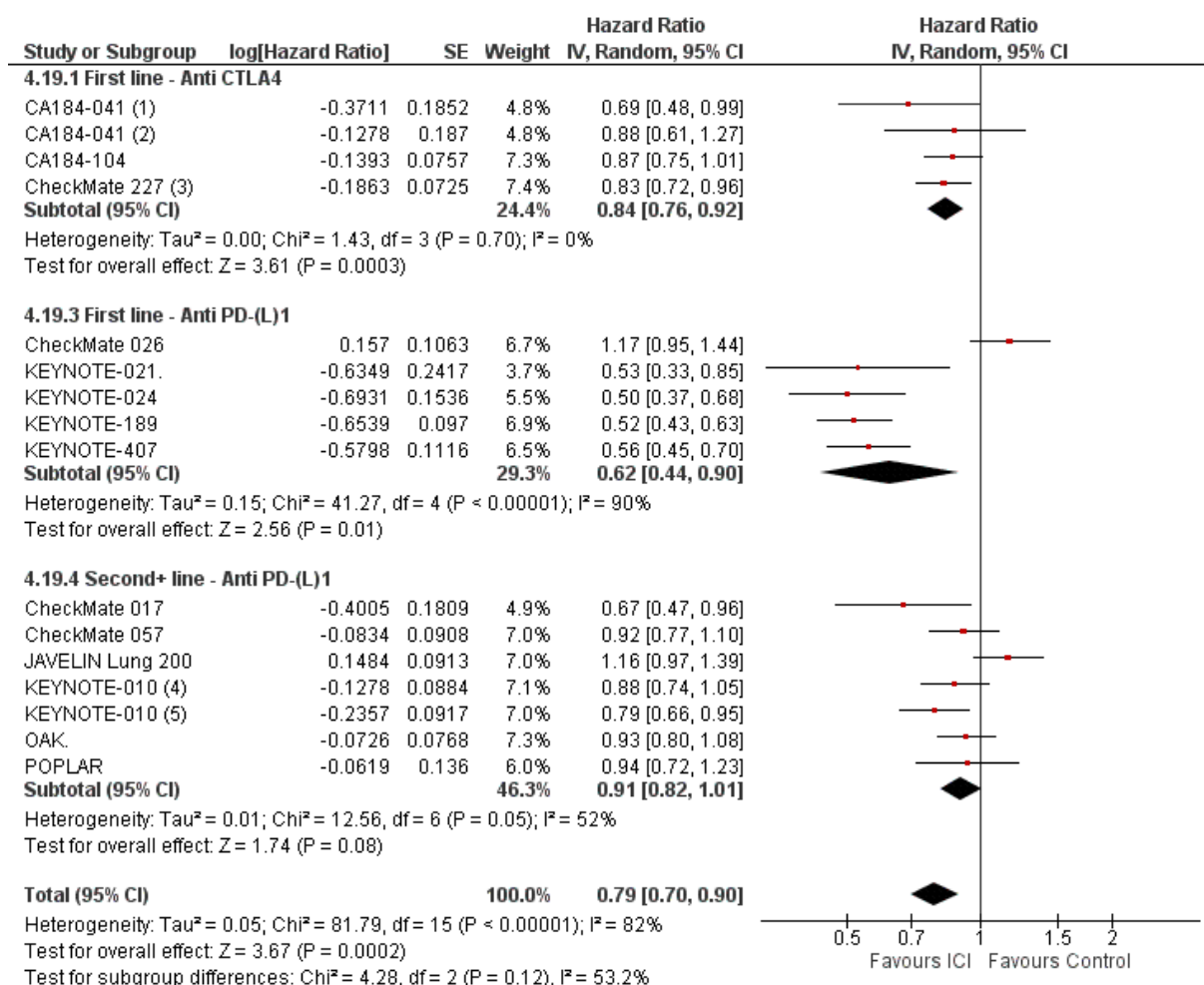
4.4 Desfechos secundários

4.4.1 Sobrevida livre de progressão

No único estudo observacional selecionado, o HR da PFS foi de 0,40 (IC95% 0,16-0,97). Já a mediana de PFS foi de 84 dias (IC95% 39-300) e de 61 dias (IC95% 48-76) para os grupos tratados com nivolumabe e docetaxel, respectivamente.

Os dados extraídos dos ECR referentes à PFS apresentaram heterogeneidade superior (I² > 80%) em relação aos valores encontrados para OS. Os dados de cada subgrupo analisado encontram-se no Apêndice Suplementar.

A análise de sensibilidade mais significativa ocorre nos dados expressos em HR de acordo com a linha de tratamento (Figura 6). Ao excluir os dados do estudo CheckMate 026, a heterogeneidade (I^2) do subgrupo de primeira linha dos Anti PD-(L)1 foi reduzida de 90% para 0%. Já no subgrupo de segunda linha, ao excluir o estudo JAVELIN Lung 200 a heterogeneidade foi reduzida de 52% para 0% e a estimativa de efeito desse subgrupo foi deslocada em direção à imunoterapia, com HR de 0,88 (IC95% 0,81-0,95).



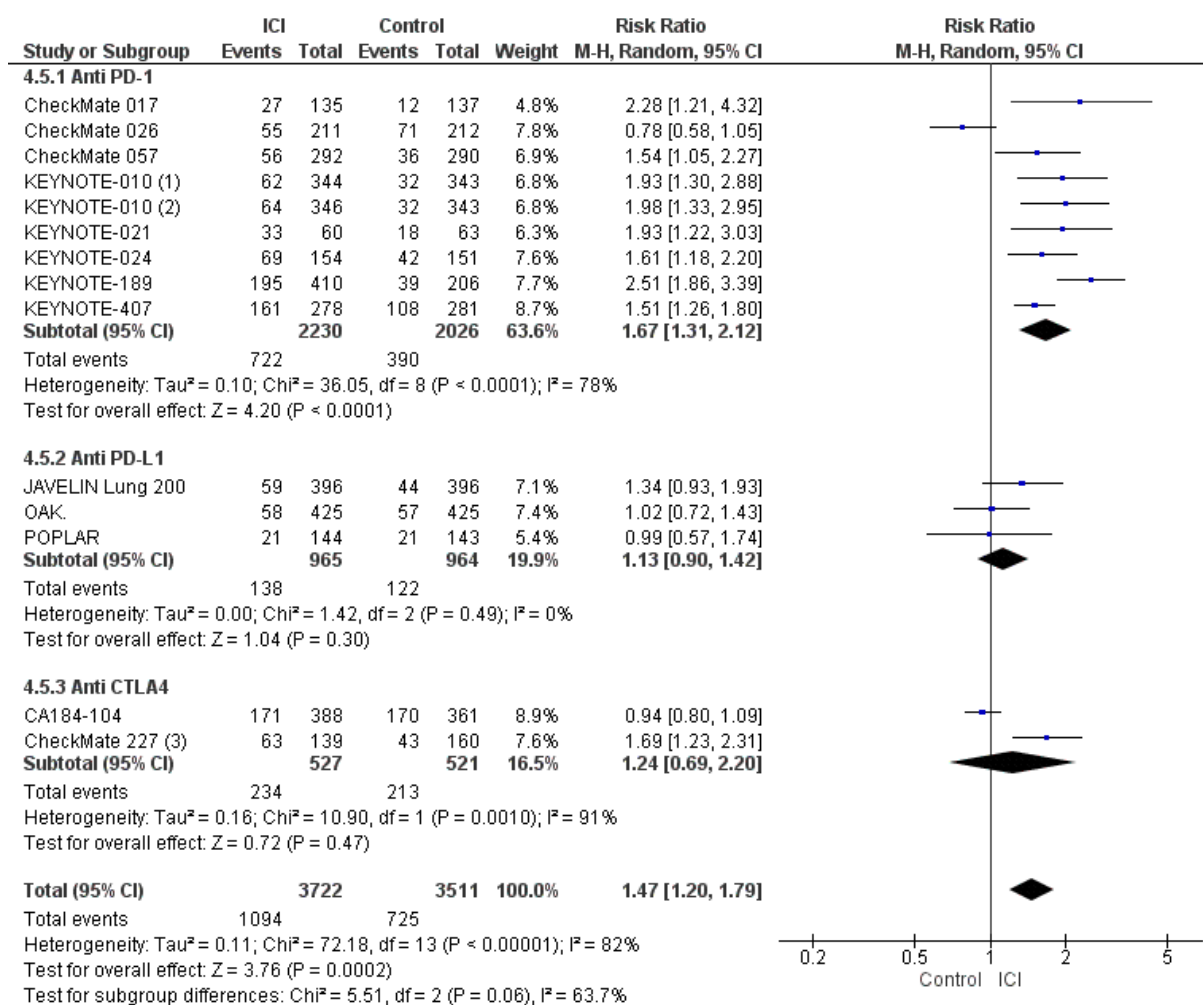
Footnotes

- (1) Data for phased ipilimumab
- (2) Data for concurrent ipilimumab
- (3) Data for Ipi + Nivo
- (4) Data for pembrolizumab 2 mg/kg
- (5) Data for pembrolizumab 10 mg/kg

Figura 6 - Gráfico de floresta para sobrevida livre de progressão, expresso em razão de risco (HR), com subgrupo por linha de tratamento.

4.4.2 Taxa de resposta objetiva

A ORR também foi analisada pelo tipo de medicamento e pela linha de tratamento (dados disponíveis no Apêndice Suplementar). Apesar da semelhança nas estimativas de efeito, a análise de sensibilidade realizada pelo tipo de medicamento se mostrou mais significativa. Ao excluir o estudo CheckMate 026, a heterogeneidade (I^2) foi reduzida de 78% para 35% no grupo Anti PD-1, sem alteração na direção do efeito. Já a heterogeneidade geral é discretamente reduzida, de 82% para 80% (Figura 7).



Footnotes

- (1) Data for pembrolizumab 2 mg/kg
 (2) Data for pembrolizumab 10 mg/kg
 (3) Data for Ipi + Nivo

Figura 7 - Gráfico de floresta para taxa de resposta objetiva, expresso em risco relativo (RR), com subgrupo por tipo de medicamento.

5 Discussão

De maneira geral, os dados obtidos nas meta-análises indicaram que os ICI são eficazes e seguros para o tratamento de CPCNP avançado ou metastático. O critério de elegibilidade adotado nessa revisão sistemática foi bastante sensível, mas

resultou em elevada heterogeneidade estatística devido aos diferentes tipos de medicamentos (sítios de ação dos mAb), às histologias dos tumores, à análise de diferentes linhas de tratamento e ao nível de expressão de PD-L1 tumoral. Essa heterogeneidade foi minimizada ao se optar pelo uso de modelo de efeitos randômicos, pela análise de diferentes subgrupos e pelas análises de sensibilidade. Se por um lado a heterogeneidade diminui o poder estatístico das meta-análises, por outro há o benefício de se analisar uma população amostral com características distintas dentro de uma mesma doença. Os resultados, portanto, concordam com outras revisões sistemáticas com meta-análises, diretas ou indiretas, com o diferencial de ter avaliado um amostra de pacientes substancialmente maior que as demais publicações identificadas durante pesquisa bibliográfica (ARMOIRY *et al.*, 2018; JIA *et al.*, 2015; JIANG *et al.*, 2018; KHUNGER *et al.*, 2018; SAN *et al.*, 2018; SU *et al.*, 2017; XU, C. *et al.*, 2018; XU, X. *et al.*, 2018; ZHUANSUN *et al.*, 2017).

No desfecho OS foi possível analisar por diferentes subgrupos. Considerando a análise por linha de tratamento, as estimativas de efeito foram consistentes e as heterogeneidades de cada subgrupo foram satisfatórias, após análise de sensibilidade. Alguns estudos não demonstraram a eficácia dos ICI nesse desfecho (BARLESI *et al.*, 2018; CARBONE *et al.*, 2017; GOVINDAN *et al.*, 2017; LYNCH *et al.*, 2012), com destaque negativo para os inibidores da via CTLA4. Com exceção do estudo CheckMate 026, que avaliou nivolumabe, os demais estudos que apresentaram resultados inconclusivos para esse desfecho avaliaram o uso de ipilimumabe associados à QT ou avelumabe, indo ao encontro da não aprovação desses mAb para o CPCNP pelas agências reguladoras. Apesar de o *hazard ratio* ser uma medida estatística já consolidada na literatura para reportar desfechos de sobrevida, optou-se nessa revisão sistemática em conduzir, sempre que possível, meta-análises avaliando a diferença entre as medianas de sobrevida para os braços experimental e controle. Os valores obtidos nessas diferenças demonstraram ganhos discretos de OS, com a estimativa de efeito retornando um valor de 2,66 meses, variando entre 1,80 e 3,52 meses, com intervalo de confiança a 95%. Mesmo com alguns estudos não tendo reportado mediana de sobrevida, provavelmente devido ao tempo de seguimento limitado, esses dados indicaram que é necessário estabelecer critérios na utilização dos ICI, pois poucos pacientes incluídos nos ECR obtiveram benefício clínico com a utilização da imunoterapia.

Do ponto de vista farmacológico, espera-se que pacientes com tumores expressando maior quantidade da proteína PD-L1 tendam a se beneficiar com bloqueadores da via PD-1/PD-L1 (SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018). Com os dados meta-analisados de acordo com o nível de expressão da proteína, foi possível identificar uma associação entre o nível de PD-L1 tumoral e o ganho de sobrevida, ou seja, à medida que as células tumorais expressam maior quantidade de PD-L1 há maior ganho de sobrevida. Esse resultado corrobora o racional utilizado por agências avaliadoras de tecnologias relativo à incorporação dos ICI para o tratamento de CPCNP e por instituições formuladoras de diretrizes terapêuticas, conforme já abordado na primeira seção deste trabalho.

As estimativas de efeito para PFS foram estatisticamente significativas quando calculadas por HR, mas não obtiveram o mesmo êxito quando analisadas por MD, seja na análise de subgrupo por linha tratamento ou por tipo de droga. Essa observação reforça o argumento de alguns autores sobre a fragilidade em se utilizar de desfechos substitutos, como PFS e ORR, em ECR enfocando neoplasias em estadiamento avançado. Booth e Eisenhauer demonstraram o uso crescente de PFS como um desfecho primário em ECR entre 1975 e 2009 e discutiram que sua utilização muitas vezes não é adequada. Dessa forma, para boa parte das neoplasias, tratamentos que demonstraram ganho em PFS não necessariamente obtiveram os mesmos resultados em OS ou qualidade de vida. Em outra pesquisa, Prasad e colaboradores também questionam o uso disseminado de desfechos substitutos, em oncologia, como critério para tomada de decisões por agências regulatórias e instituições envolvidas na elaboração e revisão de diretrizes clínicas. É compreensível que o uso de desfechos substitutos reduza o tamanho da amostra necessária para um ensaio clínico, além de diminuir o tempo de seguimento e, conseqüentemente, o custo do estudo. Entretanto, a comunidade científica deve rever seus conceitos (e crenças) quanto a adiar a progressão de uma doença avançada ou metastática assim como se este deve ser o objetivo final de um tratamento (BOOTH; EISENHAUER, 2019; PRASAD *et al.*, 2015).

Para a ORR, as estimativas de efeito demonstraram que os pacientes tratados com ICI tiveram resposta estatisticamente superior em relação ao grupo controle, apesar da alta heterogeneidade estatística. Dos 14 ECR incluídos na meta-análise desse desfecho, cinco não demonstraram taxas de resposta estatisticamente significativas em comparação ao grupo controle, o que pode explicar essa

heterogeneidade encontrada. Os dados obtidos sugeriram mais uma vez que a eficácia dos ICI é limitada quando aplicados à toda a população amostral. Na análise da ORR cabe a mesma reflexão feita para a PFS sobre a fragilidade do uso de desfechos substitutos para tomada de decisão por novas tecnologias para o tratamento oncológico. Em levantamentos feitos nos Estados Unidos, observou-se que pelo menos metade dos medicamentos oncológicos aprovados pela FDA, muitos deles com registro concedido baseado em desfechos substitutos, apresentou taxas de resposta inferiores a 30% (CHEN; RAGHUNATHAN; PRASAD, 2019; GYAWALI; HEY; KESSELHEIM, 2019).

O uso dos ICI trouxe muita expectativa para o tratamento oncológico pois, além dos possíveis ganhos de sobrevida, esperava-se menor incidência de eventos adversos que são típicos da terapia antineoplásica. De fato, foi possível comprovar melhor perfil de toxicidade com a meta-análise do desfecho trAE de grau 3 a 5, apesar de algumas ressalvas. Primeiramente, destacamos a heterogeneidade entre os ECR para reportar os eventos adversos, mesmo ao se investigar na base de dados ClinicalTrials.gov. Por exemplo, estudos apenas reportaram trAE com uma incidência acima de determinado percentual, que variou entre 1 e 15%. Uma possível explicação seria o método pouco padronizado de identificação de uma trAE, dependendo geralmente de avaliação dos investigadores e/ou autorrelato dos pacientes. Além disso, os ensaios que utilizaram ipilimumabe, associado à QT ou ao nivolumabe, no braço experimental, não apresentaram melhor perfil de toxicidade. Os dados apontam, ainda, que a associação de ICI com QT também não demonstra maior segurança, apesar da baixa quantidade de estudos analisados nesse subgrupo. Nossos resultados são similares a outras meta-análises que avaliaram a segurança dos ICI, indicando melhor tolerância dos pacientes pelos inibidores de PD-1/PD-L1. Mesmo com o baixo número reportado de irAE, é necessária atenção a esse desfecho, especialmente quanto à incidência de pneumonite que tem sido mais reportada no uso de ICI para tratamento de tumores pulmonares. Os serviços de saúde precisam estabelecer protocolos para o manejo desses eventos que podem inclusive surgir meses após início do tratamento, impactando a qualidade de vida e a sobrevida. (LUO *et al.*, 2018; XU, C. *et al.*, 2018).

A qualidade metodológica dos ECR variou de moderada a baixa, com todos os estudos sendo financiados pela indústria farmacêutica. Essa é uma fragilidade relevante pois há indícios que estudos recebendo suporte financeiro da indústria

tendem a superestimar os desfechos em favor das novas tecnologias (BEKELMAN; LI; GROSS, 2003; LUNDH *et al.*, 2017). Seguindo esse raciocínio, pesquisa publicada por Naci e colaboradores avaliou o delineamento e o risco de viés de ECR de medicamentos oncológicos registrados na agência reguladora europeia (EMA) entre 2014 e 2016. De um total de 54 estudos pivotais, 49% foram classificados como alto risco de viés para o desfecho primário (NACI *et al.*, 2019). Del Paggio e Tannock também conduziram pesquisa semelhante ao criar um índice de fragilidade dos ECR de fase 3 de medicamentos oncológicos aprovados pela FDA no período de 2014 e 2018. De acordo com o índice proposto pelos autores, dos 17 estudos elegíveis, 53% tiveram alguma fragilidade relevante (DEL PAGGIO; TANNOCK, 2019). Dessa forma, coloca-se em prova a superioridade clínica de novos tratamentos aprovados pelas agências regulatórias e reforça necessidade de adequar os métodos de avaliação de tecnologias para garantir real benefício aos pacientes.

Após seleção dos estudos nas bases de dados, ficou constatada a carência de evidências de mundo real, sendo localizado apenas um estudo observacional comparando a efetividade de ICI com a terapia padrão. Em nosso entendimento, essa limitação de dados ocorre devido ao curto tempo de comercialização desses mAb e, especialmente, devido ao alto custo desses tratamentos. O estudo selecionado, uma coorte retrospectiva avaliando o uso de nivolumabe em comparação ao docetaxel para a segunda linha de tratamento de CPCNP, possui limitações importantes como baixa qualidade metodológica pela escala de Newcastle-Ottawa e amostra muito pequena, com 33 pacientes no total. Mesmo tendo selecionado pacientes com ECOG entre 0 e 2, diferentemente dos ECR incluídos que selecionaram pacientes com ECOG 0 ou 1, não foi possível estabelecer curvas de sobrevida global estatisticamente significativas. Já se tem na literatura relatos demonstrando que os ECR tendem a superestimar os desfechos que seriam obtidos em condições de mundo real. Em estudo conduzido por Sanoff e colaboradores, para avaliar a efetividade do medicamento sorafenibe em carcinoma hepatocelular avançado, foi possível registrar uma mediana de sobrevida muito menor (3 meses) do que aquela registrada no estudo pivotal (10,7 meses) (SANOFF *et al.*, 2016). Ademais, em artigo de opinião, publicado por Mailankody e Prasad, defende-se o delineamento de ensaios clínicos pragmáticos e que se reconheça a sobrevida global de um ECR como um desfecho substituto da sobrevida global obtida por meio de evidências de mundo real (MAILANKODY; PRASAD, 2017).

Não se pretende neste trabalho, elaborar uma análise econômica completa dos ICI para o CPCNP avançado ou metastático. Entretanto, é inevitável abordar algumas questões farmacoeconômicas, considerando a perspectiva do SUS. Estudo conduzido por Aguiar e colaboradores estimou uma razão custo efetividade incremental de USD 63.424 e de USD 168.115 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) para os tratamentos de primeira (com pembrolizumabe, PD-L1 \geq 50%) e segunda linha (com nivolumabe, qualquer expressão de PD-L1), respectivamente. Ainda no mesmo estudo, foi estimado um impacto orçamentário incremental de USD 164 e de USD 332 milhões por ano para os tratamentos de primeira e segunda linha, respectivamente, de todos os pacientes elegíveis no SUS (AGUIAR *et al.*, 2018). Para parâmetro de comparação, esse impacto orçamentário de ambas as linhas de tratamento equivale a 41%¹ de todo o investimento feito em oncologia pela União em 2016². Além disso, discussões mais recentes têm debatido sobre a relação custo e valor no tratamento oncológico. Para isso muitas escalas³ têm sido propostas com a finalidade de avaliar se os benefícios estatisticamente relevantes dos ECR realmente acrescentam benefício clínico aos tratamentos (CHERNY *et al.*, 2017; SCHNIPPER *et al.*, 2016). De maneira geral, apesar dos benefícios alcançados com as mais recentes terapias oncológicas, alguns autores têm apontado que os novos medicamentos aprovados para o tratamento do câncer acrescentam pouco valor, não sendo possível estabelecer associação entre o benefício clínico e o custo dessas opções terapêuticas (GRÖSSMANN *et al.*, 2017; MARINO *et al.*, 2019; VOKINGER *et al.*, 2019).

6 Conclusão

Os resultados obtidos indicam que os ganhos de sobrevida são discretos e houve incidência de irAE relevantes como colite, hipotireoidismo, hipertireoidismo e pneumonite. A carência de evidências de mundo real, com braços comparadores, somada ao alto custo por ano de vida ganho são limitações para se estimar a efetividade dessas opções terapêuticas e para incorporar essas tecnologias em sistemas de saúde de países em desenvolvimento.

¹ USD 1,00 = R\$ 3,26 em 30/12/2016. Disponível em www.bcb.gov.br

² Estimativa de gastos federais em oncologia no Brasil, em 2016: R\$ 3.899,98 bilhões. Disponível em www.observatoriodeoncologia.com.br/gastos-federais-em-oncologia/

³ Por exemplo, a ESMO propôs a ESMO-MCBS (*Magnitude of Clinical Benefit Scale*) com uma escala variando entre 1 (nenhum benefício) e 5 (alto benefício), para terapias não curativas. Já a ASCO desenvolveu a ASCO-VF (*Value Framework*) que considera um escore \geq 45 como alto benefício clínico.

7 Referências

- ABERLE, D. R. *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 5, p. 395–409, 4 ago. 2011. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1102873>>. Acesso em: 17 mar. 2020.
- AGUIAR, P. *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of lung cancer immunotherapy in South America: Strategies to improve access. *Immunotherapy*, v. 10, n. 10, p. 887–897, 1 ago. 2018.
- ANTONIA, S. *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 20, p. 1919–1929, 2017.
- ANTONIA, S. J. *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 24, p. 2342–2350, 2018.
- ANVISA. Guia para desfechos para estudos clínicos de medicamentos oncológicos. p. 15, 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+clínicos+de+medicamentos+oncológicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>>.
- ARMOIRY, X. *et al.* Comparative efficacy and safety of licensed treatments for previously treated non-small cell lung cancer : A systematic review and network meta-analysis. p. 1–18, 2018.
- BARLESI, F. *et al.* Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, v. 19, n. 11, p. 1468–1479, 2018.
- BEKELMAN, J. E.; LI, Y.; GROSS, C. P. *Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. Journal of the American Medical Association.* [S.l.: s.n.]. , 22 jan. 2003
- BOOTH, C. M.; EISENHAUER, E. A. Progression-Free Survival : Meaningful or Simply Measurable ? v. 30, n. 10, p. 1030–1033, 2019.
- BORGHAEI, H. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 17, p. 1627–1639, 2015.
- BORGHAEI, HOSSEIN *et al.* 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 14, n. 1, p. 124–129, 2018.
- BRAHMER, J. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 2, p. 123–135, 2015.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Journal for Clinicians*, 2018.
- CADTH. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* Disponível em: <<https://www.cadth.ca/reports>>. Acesso em: 20 set. 2019.
- CARBONE, D. P. *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 25, p. 2415–2426, 2017.
- CHEN, E. Y.; RAGHUNATHAN, V.; PRASAD, V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Internal Medicine*, v. 179, n. 7, p. 915–921, 2019.

- CHERNY, N. I. *et al.* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*, v. 28, n. 10, p. 2340–2366, 2017.
- DE KONING, H. J. *et al.* Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 6, p. 503–513, 2020.
- DEL PAGGIO, J. C.; TANNOCK, I. F. The fragility of phase 3 trials supporting FDA-approved anticancer medicines : a retrospective analysis. *Lancet Oncology*, v. 2045, n. 19, p. 1–5, 2019.
- EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. *European Medicines Agency*, v. 44, n. December 2012, p. 33, 2012. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_>.
- FEHRENBACHER, L. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 387, n. 10030, p. 1837–1846, 2016.
- FEHRENBACHER, L. *et al.* Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 13, n. 8, p. 1156–1170, 2018.
- GANDHI, L. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 22, p. 2078–2092, 2018.
- GOVINDAN, R. *et al.* Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 30, p. 3449–3457, 2017.
- GRÖSSMANN, N. *et al.* Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *European Journal of Cancer*, v. 82, p. 66–71, 2017.
- GULLEY, J. L. *et al.* Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*, v. 18, n. 5, p. 599–610, 2017.
- GYAWALI, B.; HEY, S. P.; KESSELHEIM, A. S. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Internal Medicine*, v. 179, n. 7, p. 906–913, 2019.
- HANNA, N. *et al.* Systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 30, p. 3484–3515, 2017.
- HARTLING, L. *et al.* Validity and inter-rater reliability testing of quality assessment instruments. p. 106, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92293/pdf/Bookshelf_NBK92293.pdf>.
- HELLMANN, M. D. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 22, p. 2093–2104, 2018.
- HERBST, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 387, n. 10027, p. 1540–1550, 2016.
- HIGGINS, J.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.3.0*. Chichester. *The Cochrane Collaboration*. [S.l.: s.n.], 2015
- HORN, L. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell

lung cancer: Two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 35, p. 3924–3933, 2017.

INCA. *Registro Hospitalar de Câncer*. Disponível em: <irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Acesso em: 9 fev. 2018.

JIA, M. *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis. v. 7, n. 3, p. 455–461, 2015.

JIANG, Q. *et al.* Anti-PD-1 / PD-L1 antibodies versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer. v. 9, n. 7, p. 7672–7683, 2018.

KHUNGER, M. *et al.* Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment naïve and chemotherapy refractory patients with Non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Lung Cancer*, 2018.

LANGER, C. J. *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology*, v. 17, n. 11, p. 1497–1508, 2016.

LUNDH, A. *et al.* Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 2, p. MR000033, 16 fev. 2017.

LUO, W. *et al.* Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 144, n. 10, p. 1851–1859, 2018.

LYNCH, T. J. *et al.* Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 17, p. 2046–2054, 2012.

MAILANKODY, S.; PRASAD, V. Overall survival in cancer drug trials as a new surrogate end point for overall survival in the real world. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 7, p. 889–890, 2017.

MALHOTRA, J.; JABBOUR, S. K.; AISNER, J. *Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Translational Lung Cancer Research*. [S.l.]: AME Publishing Company. , 1 abr. 2017

MARINO, P. *et al.* The price of added value for new anti-cancer drugs in France 2004-17. *Annals of Oncology*, v. 30, n. Supplement_5, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdz394.085/5578416>>. Acesso em: 4 dez. 2019.

NACI, H. *et al.* Design characteristics , risk of bias , and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency , 2014-16 : cross sectional analysis. 2019.

NAIDOO, J. *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, v. 26, n. 12, p. 2375–2391, 1 dez. 2015.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. 2019a. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>.

NCCN, N. C. C. N. *Lung Cancer Screening*. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf>.

NICE. *National Institute for Health and Care Excellence*. Disponível em:

<<https://www.evidence.nhs.uk/>>. Acesso em: 20 set. 2019.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 2016.

PAZ-ARES, L. *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 21, p. 2040–2051, 2018.

PLANCHARD, D. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 29, n. Supplement 4, p. 192–237, 2018.

PRASAD, V. *et al.* The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med*, v. 175, n. 8, p. 1389–1398, 2015.

RECK, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 19, p. 1823–1833, 2016.

RITTMAYER, A. *et al.* Supplementary Appendix The following investigators participated in the OAK study. *Lancet*, v. 389, n. 10066, p. suppl, 2017.

SAN, P. *et al.* Lung Cancer Comparative effectiveness of immune-checkpoint inhibitors for previously treated advanced non-small cell lung cancer – A systematic review and network meta-analysis of 3024 participants. *Lung Cancer*, v. 115, n. October 2017, p. 84–88, 2018.

SANOFF, H. K. *et al.* Sorafenib Effectiveness in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist*, v. 21, n. 9, p. 1113–1120, 1 set. 2016.

SCHNIPPER, L. E. *et al.* Updating the American society of clinical oncology value framework: Revisions and reflections in response to comments received. *Journal of Clinical Oncology*, v. 34, n. 24, p. 2925–2933, 2016.

SEIDEL, J. A.; OTSUKA, A.; KABASHIMA, K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Frontiers in Oncology*, v. 8, n. MAR, p. 1–14, 2018.

SMC. *Scottish Medicines Consortium*. Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>>. Acesso em: 20 set. 2019.

SU, Q. *et al.* PD-1 / PD-L1 antibodies efficacy and safety versus docetaxel monotherapy in advanced NSCLC patients after first-line treatment option : systems assessment. v. 8, n. 35, p. 59677–59689, 2017.

VOKES, E. E. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Annals of Oncology*, v. 29, n. 4, p. 959–965, 2018.

VOKINGER, K. N. *et al.* Clinical benefit and prices of cancer drugs in the United States and Europe. *Journal of Clinical Oncology*, v. 37, n. 15_suppl, p. 6638–6638, 20 maio 2019.

XU, C. *et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*, v. 363, 2018.

XU, X. *et al.* The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies combined with chemotherapy or CTLA4 antibody as a first-line treatment for advanced lung cancer. v. 1, p. 2344–2354, 2018.

ZHUANSUN, Y. *et al.* Anti-PD-1 / PD-L1 antibody versus conventional chemotherapy for previously-treated , advanced non-small-cell lung cancer : a meta- analysis of randomized controlled trials. v. 9, n. 3, p. 655–665, 2017.