

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

**Flávia Amaral Duarte**

**DADOS BRASILEIROS DO MUNDO REAL SOBRE IMUNOTERAPIA EM  
CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS COM DOENÇA EXTENSA**

Belo Horizonte - MG

2024

Flávia Amaral Duarte

**DADOS BRASILEIROS DO MUNDO REAL SOBRE IMUNOTERAPIA EM  
CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS PEQUENAS COM DOENÇA EXTENSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para o título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Viana Mancuzo  
Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Costa  
Diniz

BELO HORIZONTE  
2024

D812d Duarte, Flávia Amaral.  
Dados brasileiros do mundo real sobre Imunoterapia em câncer de Pulmão de células pequenas com doença extensa [recursos eletrônicos]. / Flávia Amaral Duarte. -- Belo Horizonte: 2024.  
56f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Eliane Vieira Mancuso.  
Coorientador (a): Paulo Henrique Costa Diniz.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão. 2. Imunoterapia. 3. Cooperação Internacional. 4. Oncologia. 5. Pacientes. 6. Dissertação Acadêmica. I. Mancuso, Eliane Vieira. II. Diniz, Paulo Henrique Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 658

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

#### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia três de maio de dois mil e vinte e quatro, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, SALA 526 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **FLÁVIA AMARAL DUARTE**, número de registro **2022657963**, graduada no curso de **MEDICINA**, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em **CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**. A presidência da sessão coube à professora **Eliane Viana Mancuzo**, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Eliane Viana Mancuzo (UFMG) - Orientadora, Paulo Henrique Costa Diniz (UFMG) - Coorientador, André Márcio Murad (UFMG), Carlos Gil Moreira Ferreira (Oncoclínicas) e Gabriel Oliveira Bernardes Gil (Mater Dei)**. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **Dados brasileiros do mundo real sobre imunoterapia em câncer de pulmão de células pequenas com doença extensa**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 03 de maio de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Henrique Costa Diniz, Membro**, em 07/05/2024, às 08:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Marcio Murad, Professor do Magistério Superior**, em 07/05/2024, às 12:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eliane Viana Mancuzo, Professora do Magistério Superior**, em 07/05/2024, às 17:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriel Oliveira Bernardes Gil, Usuário Externo**, em 08/05/2024, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Gil Moreira Ferreira, Usuário Externo**, em 10/05/2024, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3185001** e o código CRC **4EAEFE13**.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

**Vice-Reitor:** Prof. Alessandro Fernandes Moreira

**Pró-Reitor de Pós-Graduação:** Profa. Isabela Almeida Pordeus

**Pró-Reitor de Pesquisa:** Prof. Fernando Marcos dos Reis

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Profa. Alamanda Kfoury Pereira

**Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:** Profa. Cristina Gonçalves Alvim

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Profa. Ana Cristina Simões e Silva

**Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:** Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

**Chefe do Departamento de Clínica Médica:** Prof. Márcio Weissheimer Lauria

**Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do**

**Adulto:** Profa. Luciana Costa Faria

**Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do**

**Adulto:** Profa. Gilda Aparecida Ferreira

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:**

Profa. Adriana Maria Kakehasi

Prof. Vitor Nunes Arantes

Profa. Claudia Alves Couto

Prof. Leonardo de Souza Vasconcellos

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Profa. Maria de Lourdes de Abreu

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Ferrari

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Melissa Orlandin Premaor

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Profa. Luciana Diniz Silva

## AGRADECIMENTOS

Desde muito pequena foi me ensinado o valor do estudo. Sem ele, e logo, sem meus pais, não estaria aqui.

Mas não só de estudo e de determinação se fazem as conquistas, é preciso paciência, apoio e amor que conto diariamente na companhia de meu marido, Lobato. É preciso, também, leveza e alegria para que o caminho até essas conquistas seja prazeroso e, elas se tornaram constantes na presença das minhas sobrinhas tão amadas Aurora, Catarina e Anna.

Nesse caminho, agradeço pelo encontro com Prof. Dr. Paulo Henrique. De forma despreziosa, encontrei em um colega trabalho um nato professor e orientador.

Agradeço ainda a querida Marly, que fez tornou tudo sempre mais fácil.

A Prof. Eliane que me permitiu ser sua aluna e confiou em minha entrega.

Aos Doutores Carlos Gil e Bruno Ferrari por acreditarem e me incentivarem desde muito cedo na minha trajetória na oncologia clínica.

Ao doutor Rodrigo Diestmann pela imensa disponibilidade e ensinamentos.

Aos colegas Georgia, Gilson, Matheus e Rafael pela construção conjunta deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, por me preparar e tornar viável minha formação acadêmica.

À instituição de ensino UFMG, onde tive o privilegio de iniciar me iniciar na medicina e, retornar hoje, com o feliz sentimento de me sentir em casa.

Por fim, mas não menos importante agradeço a Deus e a minha Tia Judith que se encontra ao Seu lado. Ele permitiu que tudo assim o fosse, ela me deu a inspiração e força diárias.

“Não há nada a temer na vida, apenas tratar de compreender.”  
(Marie Curie)

## RESUMO

**Objeto da pesquisa:** os marcos da oncologia torácica nas duas últimas décadas têm sido acompanhados por crescimentos exponenciais dos custos, o que torna imperativa a avaliação do real benefício da incorporação de novas tecnologias, principalmente aquelas com ganhos marginais. A combinação de imunoterapia (IO) com quimioterapia à base de platina-etoposídeo tornou-se o padrão de cuidado no tratamento de primeira linha do carcinoma de células pequena, doença extensa (CPCP-DE), embora a diferença absoluta na sobrevida global (SG) mediana tenha atingido três meses. Esse estudo teve como objetivo investigar o impacto dessa intervenção em uma coorte do mundo real de um país de renda média.

**Objetivos e metodologia:** após aprovação pelo Comitê de Ética local, foram analisados retrospectivamente os dados dos pacientes com CPCP - DE das unidades de Salvador, Rio de Janeiro, Belo Horizonte e São Paulo da Oncoclínicas, o maior grupo de oncologia da América Latina, diagnosticados e tratados entre janeiro de 2018 e junho de 2022. Os objetivos primários foram a SG mediana e o tempo mediano para início de nova linha de tratamento (mTNT) de acordo com a exposição a imunoterapia no cenário de primeira linha. Como objetivo secundário, comparamos esses resultados com uma coorte contemporânea tratada com quimioterapia isolada. Características clínicas relevantes que possam impactar os resultados foram também avaliadas.

**Resultados:** Oitenta e cinco pacientes com CPCP foram incluídos nesta análise. A mediana de idade foi de 69 anos, 49% eram do sexo masculino, 57% eram tabagistas e apenas 10% apresentava ECOG 2-3. Ao diagnóstico, 80% apresentavam CPCP - DE e 20% apresentavam metástase no sistema nervoso central. Os esquemas de primeira linha foram atezolizumabe + platina-etoposídeo em 53%, platina-etoposídeo em 36% e platina-irinotecano em 11%. O seguimento mediano foi de 9 meses. Entre os pacientes com CPCP - DE que receberam IO em seu tratamento de primeira linha, a mediana de mSG foi de 15,0 meses (IC 95: 11,20; 18,80) em comparação com 9,0 meses (IC 95: 2,08; 19,92) naqueles que não receberam IO ( $p = 0,672$ ). O TNT mediano da primeira linha IO foi de 8,0 meses (IC 95: 6,25; 9,75) em comparação com 7,0 meses (IC 95: 5,88; 8,12) daqueles que receberam apenas quimioterapia ( $p = 0,759$ ).

**Conclusão:** Nossos dados reforçam o impacto positivo da IO no tratamento de primeira linha do CPCP - DE, com SG mediana comparável aos ensaios clínicos em cenário de vida real em um país de renda média. Até então, as poucas coortes avaliando o papel da IO nessa neoplasia são limitadas a países de alta renda. Entretanto, amostras maiores, acompanhamento mais longo e análises prospectivas poderão acrescentar evidências mais robustas.

**Palavras-chave:** imunoterapia; carcinoma de pequenas células de pulmão; doença extensa; dados de mundo real.

## ABSTRACT

**Background:** The landmarks of thoracic Oncology in the last two decades have been accompanied by exponential growths in costs, which makes imperative the assessment of the real benefit of new technologies incorporations, particularly those with marginal gains. The combination of immunotherapy (IO) with platinum-etoposide chemotherapy has become the standard of care in first-line treatment of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC), although the absolute difference in median overall survival (OS) has reached three months. This study aimed to investigate the impact of this intervention in a real-world cohort of a middle-income country.

**Objetivies and methods:** We retrospectively analyzed data from all ES-SCLC patients from Oncoclinicas, the largest community oncology practice in Latin America, diagnosed and treated between January 2018 and June 2022. Primary objectives were median OS (mOS) and median time to next treatment (mTNT) according to IO exposure in the first-line setting. Secondly, we intent to compare these results with an internal and contemporary cohort of patients treated with chemotherapy alone. Relevant clinical characteristics which might impact the results were also evaluated. The project was approved by local Ethics Committee.

**Results:** Eighty-five patients with SCLC were included in this analysis. The median age was 69 years, 49% were male, 57% had smoking history, and only 10% had ECOG 2-3. At diagnosis, 80% presented with ES-SCLC and 20% had central nervous system metastasis. First line regimens were atezolizumab + platinum-etoposide in 53%, platinum-etoposide in 36% and platinum-irinotecan in 11%. Median follow-up was 9.0 months. Among ES-SCLC pts who received IO in their first-line treatment, median mOS was 15.0 months (95 CI: 11.20; 18.80) compared to 9.0 months (95 CI: 2.08; 19.92) in those who did not receive IO ( $p = 0,672$ ). Median TNT of the first line IO was 8.0 months (95 CI: 6.25; 9.75) compared to 8.0 months (95 CI: 5.88; 8.12) of those who received chemotherapy only ( $p = 0,759$ ).

**Conclusions:** There are few real-world cohorts evaluating the impact of IO in ES-SCLC and they are limited to high-income countries. Our data suggest that IO may have a meaningful impact in the outcome of ES-SCLC in in a real-world setting of a middle-income country, with median OS comparable to clinical trials. Larger sample, longer follow-up as well as prospective analysis may add more robust evidence.

**Keywords:** small cell lung cancer; extensive disease; immunotherapy; real-world data.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Graph 1: Overall Survival – IO + Chemotherapy

Graph 2: Time to Next Treatment - IO + Chemotherapy

Graph 3: Overall Survival – Chemotherapy

Graph 4: Time to Next Treatment - Chemotherapy

Graph 5: Overall Survival – Chemoimmunotherapy *versus* Chemotherapy Alone

## **LISTA DE TABELAS**

Table 1 - Clinical characteristics

## LISTA DE ABREVIATURAS

AKT – murine thymoma viral oncogene  
ALK - Anaplastic Lymphoma Kinase  
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ASCL1 - Achaete-scute homolog 1  
BCG - Bacillus Calmette Guerin  
CACON - Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia  
CAV - ciclofosfamida, doxorrubicina e vincrista  
CCE - carcinoma de células escamosas  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
CHM - complexo de histocompatibilidade maior  
CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde  
CPCNP - carcinoma de pulmão de células não pequenas  
CPCP - carcinoma de pulmão de células pequenas  
CTLA-4 - molécula 4 associada a linfócitos T citotóxicos  
DE - doença extensa  
DL – doença limitada  
ECOG - Eastern Cooperative Oncologic Group  
EGFR - Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico  
IC - intervalo de confiança  
IO – imunoterapia  
mCODE - Machine code  
MS - Ministério da Saúde  
mTOR - mammalian target of rapamicine  
NOTCH - Neurogenic locus notch homolog protein 1  
PD-1 - receptor de morte celular programada-1  
PD-L1 - ligante de morte celular programada-1  
PI3K - *fosfatidilinositol-3-quinase*  
RB1 - Retinoblastoma 1  
RNA - Ribonucleic acid  
RR - risco relativo  
SG - sobrevida global

SLP - sobrevida livre de progressão

SNC - sistema nervoso central

SUS - Sistema Único de Saúde

T-VEC - Talimogene laherparecvec

TCA - terapias celulares adotivas

TMB - carga mutacional tumoral

TP53 - Tumor protein p53

TTF1 - Thyroid transcription factor 1

UNACON - Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia

VIP - ifosfamida, etoposide e platina

## SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS -----	16
1.1 Introdução -----	16
1.2 Antecedentes científicos -----	18
1.2.1 Aspectos clínicos e patológicos do câncer de pulmão de células pequenas -----	18
1.2.2 Desenvolvimento da imunoterapia na oncologia clínica -----	20
1.2.3 Imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão de células pequenas -----	22
1.2.4 Acesso e barreiras no tratamento oncológico no Brasil -----	25
1.3 Referências bibliográficas -----	27
2. OBJETIVOS -----	30
2.1 Objetivos gerais -----	30
2.2 Objetivos específicos -----	30
3. MATERIAIS E METODOS -----	31
3.1 Coorte -----	31
3.2 Análise estatística -----	33
4. NOTA EXPLICATIVA -----	34
5. ARTIGO -----	35
4.1 Artigo 1 “ <i>Brazilian real-world data of immunotherapy (IO) in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC)</i> ” -----	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	48
7. APÊNDICE -----	50
7.1 Ficha de coleta -----	50
8. ANEXO -----	52
8.1 Anexo I - Carta de aprovação do Comitê de Ética -----	52

## 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 Introdução

O câncer de pulmão, considerado um grave problema de saúde pública, é uma doença complexa e heterogênea, cercada de desafios no cenário de vida real.

Inicialmente, foi descrito em meados do século 19, quando era então considerado uma doença rara. Em 1878, por exemplo, os tumores malignos do pulmão correspondiam a apenas 1% dos casos de cânceres identificados em autópsias pelos Instituto de Patologia da Universidade de Dresden, na Alemanha. Entretanto, a partir de 1918, notou-se um constante crescimento em seu número de casos, particularmente após a Primeira Guerra Mundial, com a popularização do cigarro. Menos de 100 anos depois o câncer de pulmão tornou-se a principal causa de morte por câncer em todo o mundo<sup>1</sup>, permanecendo nessa posição desde então. Para o ano de 2022 foram estimadas mais de 1,8 milhões de mortes e 2,4 milhões de novos casos<sup>2</sup>.

No Brasil, a incidência do câncer de pulmão atingiu seu pico em 2008, refletindo as altas taxas do consumo de tabaco da década de 70. Por outro lado, sua mortalidade tem declinado desde o final dos anos 2000 mediante a instituição de medidas públicas que levaram a notória redução do tabagismo<sup>2-3</sup>. De acordo com dados do INCA, o número estimado de casos novos para o triênio de 2023 a 2025 é de 32560, sendo 18.020 casos entre os homens e 14.540 casos entre as mulheres. Embora subestimados, devido a altas taxas de subdiagnóstico e subnotificação, esses valores correspondem a um risco estimado de 17,06 casos novos a cada 100 mil homens e de 13,15 a cada 100 mil mulheres. Excluindo os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão ocupa a quarta posição entre os tipos de câncer mais frequentes<sup>4</sup>.

Além de impressionar pela magnitude de seus números, o câncer de pulmão ganha cada vez maior destaque por sua complexidade, uma vez que representa, na verdade, um conjunto de diferentes patologias sobre mesma nomenclatura. A grande maioria dos cânceres de pulmão é classificada como carcinomas e amplamente categorizada em carcinoma de pulmão de células pequenas (CPCP) e carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Dentre os CPCNP os tipos histológico predominantes são adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas (CCE) e carcinoma de grande células<sup>5</sup>.

Associado a um prognóstico mais desfavorável, estima-se que o CPCP<sup>6</sup> represente cerca de 200.000 casos por ano<sup>7</sup>. Assim como em outros subtipos histológicos, o tabagismo é seu

principal fator de risco independente, sendo raros os relatos de casos em pacientes não tabagistas<sup>8</sup>. Com discreta predominância no sexo masculino, mais de 90% dos pacientes com CPCP são idosos, com história atual ou prévia de grande exposição ao tabaco, sendo aumento de seu risco proporcional à duração e intensidade de seu consumo<sup>5,9</sup>.

Em relação ao seu estadiamento, a divisão proposta pelo *Veterans' Administration Lung Study Group* é ainda vastamente utilizada na prática e no desenho de estudos clínicos. Esse sistema classifica o CPCP em duas categorias, doença limitada (DL) e doença extensa (DE), a depender se a doença pode ser tratada ou não por um campo único de radioterapia<sup>10</sup>.

Apesar de toda a relevância descrita, não há, até o presente momento, métodos eficazes de rastreamento para essa patologia. Ademais, trata-se de uma doença silenciosa em seus estágios iniciais, sendo 60% a 70% dos pacientes diagnosticados já em fases mais tardias<sup>11</sup>, ou seja, momento em que não há expectativas de cura.

Além de toda gravidade da doença, e diferente do CPCNP, poucos foram os avanços no tratamento do CPCP nas últimas décadas<sup>12</sup>. Enquanto para o primeiro grupo a oncologia torácica se tornou o paradigma da medicina de precisão, com a identificação de alterações alvo e desenvolvimento de terapias direcionadas, que tanto têm impactado a sobrevida global<sup>13</sup>, o CPCP segue como uma doença recalcitrante. Dessa forma, a letalidade é muito elevada e a expectativa de vida, baixa, com taxa de sobrevida em 5 anos de 20% a 25% para DL e apenas 2% para DE<sup>14</sup>.

Após décadas sem avanços terapêuticos efetivos, somente em 2019 foi demonstrado aumento de sobrevida global em relação à quimioterapia vigente, com a publicação do estudo fase 3 IMpower 133, inaugurando a era da imunoterapia na abordagem desses tumores. A adição do atezolizumabe, um inibidor do ligante de morte celular programada-1 (PD-L1) à quimioterapia com cisplatina e etoposídeo, tratamento até então considerado como padrão, para pacientes com DE em primeira linha, levou um aumento de sobrevida global (SG) mediana para essa população, de 10,3 meses para 12,3 meses<sup>15,16</sup>. De forma semelhante, outros ensaios clínicos, analisando diferentes inibidores do PD-L1, foram posteriormente apresentados, corroborando o benefício da imunoterapia em associação a quimioterapia no cenário de DE, mas também com ganho em sobrevida global que não ultrapassa 3 meses<sup>15-20</sup>. Embora inédito, esse benefício é considerado modesto, refletindo as diversas lacunas de conhecimento dessa neoplasia tão desafiadora.

Outro importante ponto a ser destacado é que o acesso a essa modalidade de tratamento não é universal. Por mais que represente um marco evolutivo na abordagem do CPCP, a imunoterapia está associada a grande impacto financeiro. Principalmente pelos altos valores dessas medicações, algumas análises de custo efetividade mostram que, mesmo para países considerados desenvolvidos, essas terapias podem não ser custo-efetivas nesse cenário<sup>21</sup>. Para países em desenvolvimento, como o Brasil, que historicamente enfrentam ainda mais barreiras de acesso à tratamentos oncológicos, isso pode ser mais impactante.

Para mais, é preciso ponderar que pacientes participantes em estudos clínicos não refletem a realidade dos pacientes tratados na prática diária. Tratam-se de paciente altamente selecionados, com boa performance clínica, ausência de comorbidades graves associadas, metástases assintomáticas ou controladas em sistema nervoso. Não só a representatividade de características clínicas é limitada, mas também, a heterogeneidade da população no que se refere a sua origem. Poucos foram os pacientes da América do Sul incluídos em todos os estudos até então publicados, havendo uma clara predominância de norte-americanos, europeus e asiáticos. Portanto, a população brasileira, com toda sua diversidade genética e socioeconômica, foi pouquíssima retratada nos estudos que levaram a aprovação dessas drogas.

Diante desse contexto, de uma doença de prognóstico tão desfavorável, de grandes lacunas de conhecimento e questões tão relevantes de universalização de acesso a essa modalidade de tratamento com benefício ainda considerado modesto, é necessário e importante avaliar o impacto da adição da imunoterapia em cenário de vida real, em particular em um nosso país.

## 1.2 Antecedentes científicos

### 1.2.1 Aspectos clínicos e patológicos do câncer de pulmão de pequenas células

Originalmente considerado como uma neoplasia do sistema linfático diante de suas similaridades histológicas, o CPCP é atualmente definido como “um tumor epitelial maligno composto por células pequenas com citoplasma escasso, cromatina nuclear finamente granular, nucléolo ausente ou imperceptível, com alto índice mitótico”. Seu diagnóstico é realizado através de obtenção de material histológico e avaliação por microscopia óptica. O exame imunohistoquímico embora não obrigatório, pode auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, apresentando tipicamente positividade das citoqueratinas AE1/AE3 e CAM5.2 assim como dos

marcadores neuroendócrinos: cromogranina, sinaptofisina e CD56. O TTF-1 (*Thyroid transcription factor 1*) é positivo em 90% a 95% dos casos, apesar de não ser específico da origem pulmonar, enquanto p63 e p40, são em geral, negativos<sup>5</sup>.

Essa neoplasia é caracterizada por um rápido crescimento e, portanto, por metástases precoces. O início dos primeiros sinais e sintomas ocorre cerca de 8 a 12 semanas anteriores ao diagnóstico, sendo os mais comuns: tosse, sibilância, dispneia, hemoptise, fadiga, anorexia e dor. Como apresentação radiológica, em geral, o CPCP manifesta-se como uma massa de localização central associada a volumosa linfonodomegalia torácica. Dessa forma, a síndrome de compressão da veia cava superior é relativamente frequente. Síndromes paraneoplásicas relacionadas a secreção inapropriada de hormônios ou a produção de auto anticorpos também são usuais<sup>5</sup>.

Do ponto de vista molecular, as perdas bialélicas nos genes *TP53* (*Tumor protein p53*) e *RB1* (*Retinoblastoma 1*) são marcos essenciais na carcinogênese do CPPC, presentes em 100% e 93% dos casos, respectivamente. O TP53, envolvido em mecanismos de supressão tumoral codifica uma proteína que desempenha papéis na interrupção do ciclo celular, apoptose e reparo do DNA. Já a proteína derivada do RB1, atua inibindo fatores de transcrição, regulando negativamente o ciclo celular e estabilizando a cromatina. Este gene pode sofrer alterações através de mutações pontuais, deleções, inversões, mutações no local de emenda e perda da expressão do RNA mensageiro.

Outros genes envolvidos nas vias de regulação transcricional, diferenciação neuroendócrina e na sinalização de receptores de quinases também podem apresentar alterações relacionadas ao desenvolvimento do CPCP. São exemplos:

- Mutações no gene PI3K (*fosfatidilinositol-3-quinase*) levando a ativação da via PI3K/AKT/mTOR (*murine thymoma viral oncogene/ mammalian target of rapamicine*) envolvida na regulação do ciclo celular, proliferação e sobrevivência celular.
- Hiper-regulação da via de sinalização do *Hedgehog* responsável por diferentes processos na proliferação e diferenciação das células.
- Amplificações dos genes da família Myc, genes reguladores e proto-oncogenes críticos na progressão do ciclo celular e apoptose.
- Supressão do gene NOTCH (*Neurogenic locus notch homolog protein 1*) que atua como supressor tumoral.

- Expressão do fator de transcrição ASCL1 (*Achaete-scute homolog 1*), regulador mestre que induz a diferenciação neuroendócrina.

Em adição, dois outros aspectos genéticos devem ser pontuados: as transversões C:G->A:T e a alta carga mutacional tumoral (TMB). Diante da forte correlação entre tabagismo e o CPPC, as transversões C:G->A:T, conhecidas como assinatura genética do tabagismo, são encontradas em cerca 28% dos pacientes<sup>22</sup>. O TMB, por sua vez, relaciona-se a expressão de antígenos câncer específicos e, quando em altos níveis pode predizer sensibilidade tumoral à imunoterapia<sup>23,24</sup>.

Dessa forma, tendo em consideração o conjunto de diversas alterações vinculadas ao seu desenvolvimento, o CPPC foi considerado um tumor imunogênico com potencial benefício do uso de inibidores dos pontos de checagem.

### 1.2.2 Desenvolvimento da imunoterapia na oncologia clínica

A ideia de ativar o sistema imunológico do hospedeiro para erradicar o câncer surgiu há mais de um século, sendo o conceito inicial da imunoterapia no tratamento do câncer. Durante anos, diversas estratégias foram desenvolvidas, até chegarmos no que hoje é considerada a grande revolução da oncologia.

O uso de infecções bacterianas ou virais afim de melhorar a resposta imunológica é, provavelmente, a modalidade mais antiga com relatos datados a partir 1891 por William Coley, considerado o pai da imunoterapia. Embora promissor, seu mecanismo de ação desconhecido e o potencial risco de infecções associadas impediu seu progresso<sup>25</sup>. Apesar de tal fato, a utilização do Bacillus Calmette Guerin (BCG) por via intravesical, no tratamento do carcinoma urotelial não invasivo de bexiga, enquadra-se nessa categoria com papel fundamental nos dias atuais<sup>26</sup>. Após sua instalação além de ativar o sistema imune através da indução da liberação citocinas que se relacionam com os sistemas imune adquirido e inato, o BCG interage diretamente com as células tumorais induzindo sua apoptose<sup>27</sup>. Décadas mais tarde, foram também desenvolvidos vírus geneticamente modificados – vírus oncolíticos - capazes de infectar e lisar células tumorais, criando um ambiente proinflamatório e desencadeando uma resposta imunomediada, quando injetados diretamente no tumor. O Talimogene laherparevec

(T-VEC) é um grande exemplo dessa técnica promissora com excelentes resultados no tratamento de lesões de melanoma metastático<sup>28</sup>.

Outro grupo que compõe o arsenal da imunoterapia no combate ao câncer são as citocinas, sinalizadores-chave das respostas imune adaptativa e inata. Por serem capazes de orquestrar a resposta imune frente a diferentes insultos, controlando a proliferação, diferenciação, funções efetoras e sobrevivência dos leucócitos, sua utilização na oncologia também se mostrou de grande potencial em estudos pré-clínicos. No entanto, o entusiasmo inicial não se solidificou posteriormente. Para que haja resposta efetiva dessa terapia grandes quantidades devem ser administradas por via endovenosa o que é frequentemente associado a toxicidades graves. Além disso, outras citocinas regulatórias são liberadas em resposta a sua infusão, contrapondo sua ação. Assim, embora o uso de altas doses de interleucina-2 tenha sido, por sua vez, capaz de atingir respostas completas e duradouras nos anos 90 no tratamento do melanoma e do carcinoma de células renais metastáticos, eventos adversos ameaçadores à vida (hipotensão, síndrome de extravasamento capilar) limitaram seu uso<sup>29</sup>.

Uma terceira estratégia considerada também como imunoterapia são as “vacinas celulares terapêuticas”. De forma geral, elas podem ser divididas em dois grandes grupos: alogênicas ou autólogas. A primeira é usualmente uma coleção de células tumorais administrada afim de apresentar diversos antígenos tumorais ao sistema imune do paciente. Já a segunda consiste na infusão de células apresentadoras de antígeno manipuladas e maturadas ex-vivo<sup>30</sup>. A aplicação clínica das vacinas é, por ora, pequena, havendo a aprovação nos Estados Unidos da América para o Sipuleucel-T no tratamento do adenocarcinoma de próstata metastático castração resistente<sup>31</sup>.

Com um conceito próximo ao das vacinas celulares terapêuticas, mas de forma mais elaborada, foram desenvolvidas as terapias celulares adotivas (TCA), primeiramente por S. Rosenberg nos anos 80. Com o avanço das técnicas de extração e de cultivo de células T ex-vivo, três abordagens vêm sendo estudadas. Na primeira, linfócitos infiltrantes tumorais, extraídos de material tumoral ressecado, são expandidos ex-vivo e reinfundidos no paciente previamente submetido a um regime quimioterápico linfodepletor. Na segunda, linfócitos T isolados do sangue periférico são geneticamente modificados para reconhecer antígenos específicos do tumor. Esse fenômeno, porém, é dependente do reconhecimento do complexo de histocompatibilidade maior (CHM), o qual diversas neoplasias passam a não expressar ao longo de sua evolução. Assim, foi desenvolvido um terceiro método, utilizando linfócitos T que

possuem receptores de antígenos quiméricos, os quais não dependem do CHM para realizar suas funções efetoras. Atualmente, a TCA representa mais uma opção terapêutica, em particular, para pacientes com neoplasias hematológicas e melanoma metastático, além de seu papel ser investigado em inúmeras outras neoplasias sólida<sup>32</sup>.

Outro importante destaque, que vem sendo amplamente utilizado no tratamento de diversos tumores, são os inibidores de pontos de checagem, Prêmio Nobel da Medicina em 2018. O sistema imune conta com mecanismos de imunotolerância para evitar respostas exacerbadas, sendo os pontos de checagem um de seus exemplos. James Allison e Tasuku Honjo descobriram que a interação entre determinadas proteínas presentes em células imunes e em células tumorais se valem desse conceito e, por conseguinte, permitem que células cancerígenas evadam do sistema de imunovigilância. A partir de então, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais capazes de impedir essa interação, possibilitando tanto a apresentação de antígenos tumorais com ativação de células T (fase *priming*/de preparação), quanto o desencadeamento da resposta citotóxica (fase efetora). Os alvos mais utilizados são a molécula 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), o receptor de morte celular programada-1 (PD-1) e o PD-L1<sup>25,33</sup>. Esse admirável marco no tratamento do câncer é aplicado em diferentes cenários e histologias na oncologia, de forma isolada ou em combinação com outras terapias, especialmente em tumores considerados imunogênicos, que incluem o CPCP.

### 1.2.3 Imunoterapia no tratamento do câncer de pulmão de células pequenas

A despeito de múltiplos esforços buscando melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes com diagnóstico de CPCP, poucos avanços foram alcançados em seu tratamento durante os últimos 30 anos, permanecendo limitadas as opções terapêuticas para essa doença tão agressiva. A avaliação de diferentes esquemas quimioterápicos como ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (CAV)<sup>34</sup>, ifosfamida, etoposide e platina (VIP)<sup>35</sup> ou quimioterapia em altas doses<sup>34</sup>, não foi superior a associação de platina e etoposídeo.

Embora essa combinação demonstre altas taxas de resposta na DE, da ordem de 60% a 70%, o controle não é duradouro. A progressão da doença ocorre em cerca de 4 meses, e menos de 40% dos pacientes atingem um ano de sobrevida<sup>37</sup>. Entretanto, o papel revolucionário da imunoterapia no tratamento do câncer, em conjunto com a potencial imunogenicidade

apresentada pelo CPCP, fez com que diversas pesquisas emergissem com o intuito de avaliar o uso de imunoterápicos como novo recurso terapêutico.

Apresentado no Congresso Mundial de Câncer de Pulmão em 2018, o estudo fase 3, duplo cego, controlado por placebo, IMpower 133, demonstrou resultados inéditos em SG, numa população de 403 pacientes com diagnóstico CPCP-DE, sem de tratamento sistêmico prévio. O esquema de tratamento proposto consistia em uma primeira fase de indução, com quatro ciclos de carboplatina e etoposídeo, associado a atezolizumabe ou placebo, seguida de manutenção com a imunoterapia ou placebo. Comparados ao braço controle, pacientes que receberam atezolizumabe apresentaram maior sobrevida livre de progressão (SLP) e SG: 5,2 versus 4,3 meses (RR: 0,77, IC 95%: 0,62 a 0,96;  $p = 0,02$ ) e 12,3 versus 10,3 meses, respectivamente (RR: 0,76; IC 95%, 0,60 a 0,95;  $p = 0,0154$ ). Ainda que o ganho absoluto pareça pequeno, a diferença entre os grupos se faz mais notável ao longo do tempo. Aos 18 meses, 34% pacientes tratados com atezolizumabe estavam vivos comparado a 21% no grupo placebo<sup>15,16,38</sup>.

Corroborando os dados do IMpower 133, um ano mais tarde, o ensaio clínico CASPIAN se mostrou positivo, ao avaliar outros imunoterápicos. Nesse estudo, foram incluídos 805 pacientes não previamente tratados para o CPCP-DE, randomizados em três braços: platina e etoposídeo; platina, etoposídeo e durvalumabe; e platina, etoposídeo, durvalumabe e tremelimumabe. Assim como o atezolizumabe, o durvalumabe é um anticorpo monoclonal (IgG1) de alta afinidade, que bloqueia a ligação entre o PD-L1 e PD-1 e, entre o PD-L1 e o CD80, enquanto o tremelimumabe atua bloqueando a via mediada pelo CTL4. A SG mediada dos pacientes do grupo da terapia tríplice foi superior à do grupo sem imunoterapia (12,9 meses versus 10,5 meses, RR: 0,75, IC 95% 0,62 a 0,91,  $p = 0,0032$ ). Por outro lado, a terapia quadrupla não levou ao aumento da SG mediana quando comparada a quimioterapia isolada (10,4 meses versus 10,5 meses, RR: 0,82, IC 95% 0,68 a 1,00,  $p = 0,0451$ )<sup>17,18</sup>.

Um terceiro estudo científico reforçou o papel dos inibidores do PD-L1 na primeira linha de tratamento da DE, mas com agentes ainda não disponíveis no Brasil. A adição do adebrelimabe à carboplatina e etoposídeo proporcionou maior SG mediana, 15,3 meses em comparação ao placebo, 12,8 meses (RR: 0,72, IC 95% 0,58 a 0,90,  $p = 0,0017$ ). Embora positivo a utilização dessa medicação segue limitada, uma vez que a população avaliada se restringiu a centros chineses<sup>20</sup>.

Além de ensaios clínicos de fase 3, dados do mundo real fortalecem o acréscimo da imunoterapia à quimioterapia como primeira opção terapêutica. Pacientes diagnosticados com CPCP-DE, entre 1º de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2019 e que participaram do programa de acesso expandido de atezolizumabe em Alberta, Canadá, foram comparados com uma amostra randômica do banco de dados do *Glans Look Lung Cancer Research* obtida através da plataforma *Research Randomizer*. Um total de 67 pacientes foi identificado, 34 no grupo de atezolizumabe e 33 no grupo comparador de quimioterapia isolada. A SLP mediana dos pacientes tratados com quimioterapia e imunoterapia foi 1,7 meses maior do que os pacientes tratados apenas com terapia citotóxica convencional (6,0 meses versus 4,3 meses, RR: 0,53, IC 95%: 0,28 a 1,02,  $p = 0,03$ ). Além disso, também foi demonstrado benefício em SG mediana pelo inibidor de ponto de checagem: 12,8 meses versus 7,1 meses (RR: 0,42, IC 95%: 0,2 a 0,88,  $p = 0,01$ )<sup>39</sup>.

Mais recentemente, pesquisadores israelenses também publicaram uma análise semelhante. Informações de 102 pacientes com diagnóstico de CPCP-DE tratados com quimioterapia com ou sem imunoterapia, entre outubro de 2017 e julho de 2021, foram avaliadas retrospectivamente. Desses pacientes, 54 (53%) foram tratados com imunoterapia associada à quimioterapia e, mais uma vez, foi observada uma diferença estatisticamente positiva favorecendo a combinação, desta vez com maior magnitude do benefício (SG mediana: 353 dias versus 194 dias, RR: 0,4,  $p < 0,0001$ ), o qual foi mantido, inclusive, em análise multivariada (RR: 46,  $p = 0,004$ )<sup>40</sup>.

Mesmo que a associação de um anti-PD-L1 ao regime de quimioterapia com platina e etoposídeo tenha se solidificado como primeira escolha no tratamento da doença extensa em todo mundo a identificação de biomarcadores que sejam capazes de selecionar os pacientes que realmente derivaram benefício desse tratamento é imperativa. Até o momento, tentativa do uso da expressão do PD-L1 por imuno-histoquímica e da avaliação do TMB falharam nesse sentido<sup>38,41</sup>.

Outro aspecto a ser ressaltado é que poucos foram os pacientes brasileiros inseridos nos ensaios clínicos mencionados e escassos são as informações sobre essa população. O estudo IMpower 133, por exemplo, incluiu apenas 10 pacientes da América da Sul<sup>15</sup>, fazendo necessário o conhecimento do papel dessas medicações em nosso meio.

#### 1.2.4 Acesso e barreiras no tratamento oncológico no Brasil

O Brasil destaca-se mundialmente por possuir um dos sistemas de saúde mais abrangentes e difundidos de todo o mundo. De acordo com a constituição brasileira de 1988, a saúde é um dever do estado e direito de todos, independente de vínculo com mercado formal de trabalho e de contribuições sociais. Nesse sentido, dois anos mais tarde, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), visando garantir acesso à saúde para toda a população, com universalidade, integralidade e equidade.

A instituição do SUS, por outro lado, não invalidou a manutenção do sistema privado, que passou a atuar de forma complementar. Atualmente cerca de 71% dos brasileiros contam o SUS como seu principal meio para a assistência em saúde, enquanto os outros 29% possuem acesso a saúde suplementar<sup>42</sup>.

Infelizmente, há uma significativa disparidade entre os recursos disponíveis em cada um desses cenários, principalmente no que se refere à oncologia torácica. Embora em ambos os contextos a maior parte dos diagnósticos de câncer de pulmão seja realizada em estágios tardios é, justamente, nessa fase da doença que a disponibilidade de terapias é mais desigual.

As últimas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão do Ministério da Saúde (MS) foram publicadas há quase 10 anos. Esse documento elege a quimioterapia como modalidade de tratamento sistêmico padrão, havendo menção apenas aos inibidores de primeira geração (erlotinibe e gefitinibe) do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) como alternativa de tratamento aceitável para aqueles pacientes que apresentem as mutações del19 ou L598R em tal gene<sup>43</sup>. Desde então, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a incorporação de uma única droga ao arsenal terapêutico do câncer de pulmão no SUS, o crizotinibe, inibidor de tirosina quinase direcionado a via do ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)<sup>42</sup>. Apesar do parecer favorável, não houve alteração do valor repassado às Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e aos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), não estando a medicação de fato disponível na prática clínica diária.

Em 2023, a imunoterapia, para o tratamento de primeira linha do CPCNP metastático, teve sua incorporação negada pela mesma comissão diante do impacto econômico limitante, embora os ganhos clínicos tenham sido reconhecidamente significativos<sup>45</sup>.

No mesmo período, inúmeras terapias foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e são ofertadas aos pacientes do sistema privado. Mesmo que com poucos avanços terapêuticos, o tratamento do CPCP-DE também é impactado pela diferença de acesso a terapias inovadoras. O uso de inibidores do PD-L1 em associação a quimioterapia baseada em platina na primeira linha de tratamento do CPCP-DE foi autorizado no país em 2019, sendo considerado esquema padrão e utilizado a partir de então no ambiente privado, mas ainda segue indisponível no SUS.

Enfim, para que a importância ao acesso a essas medicações e seu impacto possa ser melhor avaliado, apoiando as decisões de órgãos regulatórios, que poderão levar inclusive a atualização das diretrizes do MS, estudos em cenários de mundo real podem contribuir significativamente.

### 1.3 Referências bibliográficas

1. Witschi H. A short history of lung cancer. *Toxicol Sci.* 2001;64(1):4-6. doi:10.1093/toxsci/64.1.4
2. [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group\\_populations=1&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1)
3. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Zimmer Gelatti AC, Carvalho ES, Faroni LD, Oliveira R, Cordeiro de Lima VC, de Castro G Jr; Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica. Lung Cancer in Brazil. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):170-175. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.028.
4. Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022
5. Thoracic Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5. WHO Classification of Tumours Editorial Board 2021
6. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
7. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer.* 2015;137(9):2060-2071. doi:10.1002/ijc.29670
8. Antony GK, Bertino E, Franklin M, Otterson GA, Dudek AZ. Small cell lung cancer in never smokers: report of two cases. *J Thorac Oncol.* 2010;5(5):747-748. doi:10.1097/JTO.0b013e3181d6e124
9. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005;117(2):294-299. doi:10.1002/ijc.21183
10. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):300-311. doi:10.1016/j.jtho.2015.10.008
11. [https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-SCLC-v7-FINAL.pdf](https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023---Pulmo-SCLC-v7-FINAL.pdf)
12. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward [published correction appears in *Nat Rev Cancer.* 2017 Nov 10;:]. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(12):725-737. doi:10.1038/nrc.2017.87
13. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-649. doi:10.1056/NEJMoa1916623
14. Zimmerman S, Das A, Wang S, Julian R, Gandhi L, Wolf J. 2017-2018 Scientific Advances in Thoracic Oncology: Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(5):768-783. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.022
15. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
16. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-630. doi:10.1200/JCO.20.01055
17. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer

- (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
18. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2):100408. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100408
  19. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1223-1232. doi:10.1001/jama.2022.16464
  20. Wang J, Zhou C, Yao W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(6):739-747. doi:10.1016/S1470-2045(22)00224-8
  21. Wang T, Li Y, Zheng X. Cost-effectiveness of the combination of immunotherapy and chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2023 Jun 26;23(1):691. doi: 10.1186/s12913-023-09727-7.
  22. Denninghoff V, Russo A, de Miguel-Pérez D, Malapelle U, Benyounes A, Gittens A, Cardona AF, Rolfo C. Small Cell Lung Cancer: State of the Art of the Molecular and Genetic Landscape and Novel Perspective. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6;13(7):1723. doi: 10.3390/cancers13071723
  23. Zhou M, Fan J, Li Z, Li P, Sun Y, Yang Y, Zhou X, Wang J, Wang Y, Qi H, Cai W, Dai X, Hirsch FR. Prognostic impact of tumor mutation burden and the mutation in KIAA1211 in small cell lung cancer. *Respir Res*. 2019 Nov 7;20(1):248. doi: 10.1186/s12931-019-1205-9
  24. Willis C, Fiander M, Tran D, Korytowsky B, Thomas JM, Calderon F, Zyczynski TM, Brixner D, Stenehjem DD. Tumor mutational burden in lung cancer: a systematic literature review. *Oncotarget*. 2019 Nov 12;10(61):6604-6622. doi: 10.18632/oncotarget.27287
  25. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807-821. doi:10.1038/s41423-020-0488-6
  26. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.010
  27. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110393. doi:10.1016/j.biopha.2020.110393
  28. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Coccorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 18;13(6):1383. doi: 10.3390/cancers13061383
  29. Waldmann TA. Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(12):a028472. Published 2018 Dec 3. doi:10.1101/cshperspect.a028472
  30. Goldman B, DeFrancesco L. The cancer vaccine roller coaster [published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2010 Jun;28(6):624]. *Nat Biotechnol*. 2009;27(2):129-139. doi:10.1038/nbt0209-129
  31. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-422. doi:10.1056/NEJMoa1001294

32. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019 Apr;474(4):449-461. Doi: 10.1007/s00428-018-2484-0.
33. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun.* 2020;11(1):3801. Published 2020 Jul 30. doi:10.1038/s41467-020-17670-y
34. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992;10(2):282-291. doi:10.1200/JCO.1992.10.2.282
35. Loehrer PJ Sr, Ansari R, Gonin R, et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2594-2599. doi:10.1200/JCO.1995.13.10.2594
36. Morabito A, Carillio G, Daniele G, et al. Treatment of small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(3):257-270. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.03.003
37. Lazzari C, Mirabile A, Bulotta A, Viganó MG, Ogliari FR, Ippati S, DellOca I, Santarpia M, Lorusso V, Reck M, Gregorc V. History of Extensive Disease Small Cell Lung Cancer Treatment: Time to Raise the Bar? A Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 27;13(5):998. doi: 10.3390/cancers13050998
38. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-630. doi:10.1200/JCO.20.01055
39. Elegbede AA, Gibson AJ, Fung AS, et al. A Real-World Evaluation of Atezolizumab Plus Platinum-Etoposide Chemotherapy in Patients With Extensive-Stage SCLC in Canada. *JTO Clin Res Rep.* 2021;2(12):100249. Published 2021 Oct 28. doi:10.1016/j.jtocrr.2021.100249
40. Sagie S, Maixner N, Stemmer A, Lobachov A, Bar J, Urban D. Real-world evidence for immunotherapy in the first line setting in small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2022;172:136-141. doi:10.1016/j.lungcan.2022.08.015
41. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer [published correction appears in *Cancer Cell.* 2019 Feb 11;35(2):329]. *Cancer Cell.* 2018;33(5):853-861.e4. doi:10.1016/j.ccell.2018.04.001
42. <https://bvsmms.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>)
43. [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_oncologia.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf)
44. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208\\_relatorio\\_crizotinibe\\_cpnp\\_786.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_crizotinibe_cpnp_786.pdf)).
45. [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231227\\_pembrolizumabe\\_859\\_cancer\\_pulmao\\_cnp.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20231227_pembrolizumabe_859_cancer_pulmao_cnp.pdf)

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Avaliar o impacto da adição da imunoterapia à quimioterapia baseada em platina sobre os desfechos clínicos dos pacientes com diagnóstico de CPPC em um cenário de vida real.

### **2.2 Objetivos específicos**

Descrever desfechos clinicamente relevantes, como sobrevida global e tempo mediano para início de novo de tratamento, entre pacientes com diagnóstico de CPPC tratados com quimioterapia sistêmica, em associação ou não à imunoterapia.

Comparar a sobrevida global e tempo início de novo tratamento medianos entre os pacientes tratados com quimioimunoterapia e aqueles tratados com imunoterapia isolada, assim como com resultados de estudos prospectivos de fase 3 realizados em cenário semelhante.

Descrever características demográficas e clínicas de pacientes com diagnóstico de CPPC tratados com quimioterapia sistêmica, em associação ou não à imunoterapia, em uma população/coorte brasileira;

Avaliar associação de características demográficas e clínicas com a resposta à imunoterapia entre pacientes com diagnóstico de CPPC em tratamento sistêmico.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Coorte

Foram considerados para inclusão neste estudo pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de CPPC histologicamente confirmado entre 01/01/2018 e 30/06/2022, tratados com quimioterapia com ou sem imunoterapia.

Pacientes poderiam ter sido diagnosticados já em estágio considerado como doença extensa ou terem progredido para esse estágio durante seu acompanhamento, sendo o papel do tratamento sistêmico avaliado somente a partir dessa fase. Foram excluídos pacientes com histologia mista (componente de não pequenas células associado), que apresentassem diagnóstico de outro tumor sincrônico, diagnóstico de tumores neuroendócrinos de pequenas células de origem não pulmonar ou que as informações em seu registro eletrônico fossem consideradas incompletas.

Os seguintes parâmetros foram computados: data do diagnóstico histopatológico, data do início do seguimento com equipe de oncologia clínica, unidade onde o tratamento foi realizado, sexo, idade, performance clínica avaliada pela escala de desempenho do Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG), peso, altura, estadiamento, histórico de tabagismo e carga tabágica quando aplicável, presença de síndromes paraneoplásicas, presença de acometimento de sistema nervoso central (SNC), acompanhamento por equipe de cuidados paliativos, esquema terapêutico utilizado, data do início e do término de cada regime tratamento, número de ciclos de tratamento e utilização de IO em linhas subsequentes.

O repositório de dados do Grupo Oncoclínicas (OCICdg) foi utilizado para identificação de pacientes com diagnóstico de CPPC. Esse grupo foi fundado em 2010 em Belo Horizonte e, atualmente, é considerado o maior grupo de oncologia clínica da América Latina. Formado por 143 unidades, distribuídas em quatorze estados brasileiros e Distrito Federal, englobando também serviços de anatomia patológica, biologia molecular, radioterapia, radiologia, medicina nuclear e suporte hospitalar.

Seu repositório combina dados longitudinais, estruturados (dados demográficos, estágio da doença, prescrição de medicamentos, entre outros) dos prontuários eletrônicos de todas as unidades com elementos fonte não estruturados (como notas médicas) em uma plataforma na forma de nuvem utilizando técnicas de abstração baseadas em tecnologia. Curadores de dados treinados qualificam os dados usando padrões mCODE (*Machine code*) e ontologias

predefinidas e buscam ativamente resultados críticos, incluindo linhas de tratamento, recidiva e evento de morte. A ligação externa dos registros nacionais de óbitos ao OCICdg garante informações completas sobre o parâmetro de sobrevivência.

Em tal banco, dados de pacientes incluídos até 03 de setembro de 2020 encontram-se anonimizados (data da publicação da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais). Pacientes e dados incluídos a partir de tal data foram disponibilizados apenas se o paciente tiver assinado um termo de consentimento livre e esclarecido geral desse grupo de clínicas o qual permite acesso à informação pseudoanonimizada para fins de pesquisa clínica em pacientes com tratamento oncológico ativo.

Considerando a possível existência de imprecisões no banco de dados gerado de forma automática, que pode prejudicar a análise de uma amostra pequena, optamos por, posteriormente, avaliar todas as informações dos pacientes de forma individual. Foram obtidas cartas de anuência dos seguintes serviços pertencentes ao Grupo Oncoclínicas: Centro Paulista de Oncologia, Oncocentro de Belo Horizonte, Núcleo de Hematologia e Oncologia de Belo Horizonte, Grupo de Oncologia Clínica do Rio de Janeiro e Núcleo de Oncologia da Bahia. Assim, dados clínicos e demográficos do diagnóstico de cada paciente, assim como informações sobre o tratamento foram extraídos do banco de dados e confirmados através da avaliação do prontuário eletrônico de cada serviço. Os dados coletados foram codificados e registrados em ficha de coleta específica e lançados na plataforma RedCap.

Para análise do desfecho clínico de sobrevida global, foi avaliado o intervalo entre o início do tratamento e óbito por qualquer causa. O tempo para início de novo tratamento foi definido como o intervalo entre o início da primeira linha de tratamento sistêmico no cenário de doença extensa e início de segunda linha tratamento sistêmico ou óbito.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais sob o número: 45820821.9.0000.5134, conforme Anexo I. Todos os dados foram coletados apenas após a aprovação no respectivo CEP o qual conferiu dispensa para o termo de consentimento informado. Entretanto, foi obtido o Termo de Consentimento para Utilização de dados (TCUD).

### 3.2 Análise estatística

Para análise dos dados, as informações foram reunidas em banco de dados, utilizando o RedCap, e a análise estatística foi realizada empregando-se o *software* SPSS, versão 23, Chicago, IL.

As variáveis categóricas foram expressas em termos de frequência e porcentagem. As variáveis numéricas foram expressas em termos de mediana, primeiro e terceiro quartis para aquelas que não apresentaram distribuição normal gaussiana e média e desvio padrão para aquelas que apresentaram distribuição normal gaussiana. A normalidade da distribuição das variáveis numéricas foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk.

Para verificar a hipótese de associação entre variáveis numérica com distribuição normal e os dois grupos, aplicou-se o teste T-Student. Para verificar a hipótese de associação entre variáveis numérica sem distribuição normal e os dois grupos, aplicou-se o teste de Mann-Whitney. A hipótese de associação entre variáveis categóricas foi avaliada através do teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher quando o número de caselas com valor esperado menor do 5 supera 20%.

Para estimar a probabilidade de sobrevida, curvas de Kaplan-Meier foram construídas e as comparações de curvas foram realizadas via teste de Log-Rank. O tempo mediano para início de novo de tratamento foi calculado entre a data de início da primeira linha de tratamento sistêmico e a data de início de uma segunda linha de tratamento ou morte, com censura no último seguimento para pacientes ativos. A sobrevida global foi calculada entre data de início do tratamento sistêmico até data de morte por qualquer causa, com censura no último seguimento para pacientes vivos. O modelo Cox de regressão multivariada foi utilizado para determinar as características independentemente associadas a sobrevida livre de progressão ou global. Variáveis significativamente associadas ao desfecho na análise univariada ( $p < 0,20$ ) foram incluídas no modelo multivariado. Significância estatística foi assumida quando  $p < 0,05$ .

#### **4. NOTA EXPLICATIVA**

Conforme deliberação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa serão apresentados na forma de artigo.

## 5. ARTIGO

**Title: Brazilian real-world data of immunotherapy in extensive stage small cell lung cancer**

Authors: Flavia A. Duarte<sup>1</sup>, Paulo H. C. Diniz<sup>2</sup>, Carlos G. Ferreira<sup>3</sup>, Rodrigo Dienstmann<sup>4</sup>, Mathes C. e Silva<sup>4</sup>, Gilson G. V. Veloso<sup>3</sup>, Georgia S. Arcanjo<sup>5</sup>, Rafael Paes<sup>4</sup>, Tatiane C. Montella<sup>3</sup>, Helena F. C. A. Lima<sup>5</sup>, Bruno L. Ferrari<sup>5</sup>, Eliane V. Macuzo<sup>2</sup>

Affiliations and addresses:

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas, Serviço de Oncologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Instituto Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>4</sup>OC Precision Medicine, Grupo Oncoclínicas, São Paulo, SP, Brasil

<sup>5</sup>Grupo Oncoclínicas, Belo Horizonte, MG, Brasil

Corresponding author: Dra. Flávia Amaral Duarte

Email: [flavia.amaral@outlook.com](mailto:flavia.amaral@outlook.com)

Phone: +55 31 988046940

Orcid

Paulo Henrique C. Diniz - <https://orcid.org/0000-0003-2016-5593>

Carlos. G. Ferreira – <https://orcid.org/0000-0002-7228-7018>

Rodrigo Dienstmann – <https://orcid.org/0000-0001-5997-318X>

Flávia Amaral Duarte - <https://orcid.org/0000-0002-4647-97-88>

## Abstract

**Introduction:** The landmarks of Thoracic Oncology in the last two decades have been accompanied by exponential growths in costs, which makes imperative the assessment of the real benefit of new technologies incorporations. The combination of immunotherapy (IO) with platinum-etoposide chemotherapy has become the standard of care in first-line treatment of extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC), although the absolute difference in overall survival (OS) has reached three months. This study aimed to investigate the impact of this intervention in a real-world cohort.

**Material and Methods:** We retrospectively analyzed data from ES-SCLC patients (pts) from a Brazilian Oncology Group, diagnosed and treated between January 2018 and June 2022. Primary objective were median OS (mOS) and median time to next treatment (mTNT) according to IO exposure in the first-line setting. Secondly, we intent to compare these results with literature data and with an internal and contemporary cohort of patients treated with chemotherapy alone.

**Results:** In total, 85 SCLC patients were included in this analysis. The median follow up was 9 months. First line regimens were atezolizumab + platinum-etoposide in 53%, platinum-etoposide in 36% and platinum-irinotecan in 11%. Among ES-SCLC pts who received IO in their first-line treatment, the mOS was 15.0 months (95 CI: 11.20; 18.80) and the mTNT was 8.0 months (95 CI: 6.25; 9.75). As a reference, our internal and contemporary control presented numerically lower mOS and mTNT: 9.0 months (95 CI: 2.08; 19.92) and 7.0 months (95 CI: 5.88; 8.12) respectively.

**Discussion:** There are few real-world cohorts evaluating the impact of IO in ES-SCLC, limited to high-income countries. Our data suggest that IO have a meaningful impact in the outcome of ES-SCLC in daily clinical practice, confirming previous trials results.

**Keywords:** immunotherapy, extensive stage small cell lung cancer, real-world data

## **Introduction**

Lung cancer represents a major public health issue and is the leading cause of cancer-related deaths in Brazil and worldwide<sup>1</sup>. Meaningful progress has been made regarding its treatment in the past few years, mainly related to precision medicine advances, leading to mortality reduction and overall survival improvement<sup>2</sup>. Unfortunately, this progress did not reach all the patients. The histological subtype, known as small cell lung cancer (SCLC), which accounts for approximately 15% of lung cancer cases, is still recognized as a recalcitrant disease<sup>3</sup>.

In this scenario, combining platinum and etoposide to immunotherapy, anti-programmed cell death-1 (PD-1) or an anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) in the first-line setting brought new perspectives to patients diagnosed with this aggressive disease and emerged as the most remarkable advance over the last 30 years. Many phase 3 studies have demonstrated impacts on OS<sup>4-7</sup>. However, despite unprecedented, the absolute benefit in OS around three months is still considered modest. Concerns have been raised considering the costs associated with this treatment modality, which need to be outweighed.

Therefore, we analyzed data from one of the biggest Brazilian oncology groups to evaluate the impact of this high-cost therapy in a real-world scenario.

## **Methods**

### Patient selection

We retrospectively analyzed data from patients over 18 years of age, with histologically confirmed SCLC diagnosis between 1<sup>st</sup> January, 2018 and, 30<sup>th</sup> June, 2022 treated with chemotherapy with or without immunotherapy. Patients diagnosed as extensive stage (ES) or who progressed to this staged during their follow-up were included. On the other hand, patients with mixed histology (associated non-small cell component, large cell neuroendocrine tumors) and those diagnosed with another synchronous tumor were excluded.

### Study design

This was a multicenter nationwide retrospective cohort study. We used the repository data of Oncoclinicas Group (OCICdb), a referral private oncologic collaborative group, to identify

patients diagnosed with SCLC. This repository combines longitudinal electronic health record (EHR) data from all sites in a cloud-based platform which includes structured EHR data (patient demographics, disease stage, anti-cancer drug prescriptions, others) with elements from unstructured sources (such as practitioner notes) using technology-based abstraction techniques. Trained data curators qualify the data using mCODE standards and predefined ontology, and actively search for critical outcomes in the patient disease trajectory, including treatment lines, relapse and death event. External linkage of national death registries to OCICdb guarantees complete information of survival endpoints.

Subsequently, all information on each individual patient was rechecked through manual assessment of the medical charts. Thus, were included in the final evaluation patients treated in Oncoclinic's units of the four main Brazilian capitals: Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte and Salvador, cities where this resource were available.

### Statistical analysis

The study primary endpoints were the median OS and the median time to next treatment (TNT) of the patients exposed to IO in the first-line setting. Secondly, we intent to compare these results with literature data and with an internal and contemporary cohort of patients treated with chemotherapy alone.

OS was calculated from the first line treatment beginning for ES to the date of death from any cause. TNT was estimated from the start of first line treatment for ES to the initiation of a new systemic treatment or death. Patients were censored at the last follow-up or data cutoff (March 1<sup>st</sup>, 2024). Survival curves were adjusted using the Kaplan-Meier method and curve comparisons were performed via the log-rank test.

Relevant clinical characteristics which might impact the results were also evaluated. Descriptive statistics were used to summarize the data, which are expressed as numbers and percentages (categorical), and as medians and interquartile range (IQR) (ordinal). For comparison between the categorical characteristics, we used the Qui square test or the Fisher's exact test, as appropriate, while for ordinal variables, when comparing continuous data, we used the Mann Whitney test or the T-Student test. Cox regression model was performed to determine the characteristics that were independently associated with OS.

All statistical analyses were performed using SSPS software version 23 (SPSS, Chicago, IL).

## **Results**

### **Patients' characteristics**

In total, 85 SCLC patients were included in this analysis. 53% (45) were treated with immunochemotherapy as their first line treatment for ES-SCLC and composed the population of interest for the primary objective. Among them, the median age was 69 years, 53% were male, 88% had a smoking history and, only 9% had ECOG performance-status score of 2 and 3. At diagnosis, 43 of 45 patients presented ES-SCLC. Central nervous system (CNS) metastasis was found in 31%. All the patient was treated with atezolizumab combined with carboplatin and etoposide as the first line therapy.

The distribution of clinical characteristics was numerically similar in the internal cohort of patients treated with chemotherapy alone, except for a lower number of patients with CNS metastasis and a higher proportion of patients with a ECOG 2 and 3 (Table 1). Platinum-etoposide and platinum-irinotecan were the regimen of choice in 77% and 23% of the cases, respectively. In this group, 60% of patients were treated before chemoimmunotherapy approval in Brazil while 40% were treated after that.

Considering all 85 patients just 22% (19) had medical charts notes regarding palliative care team follow up.

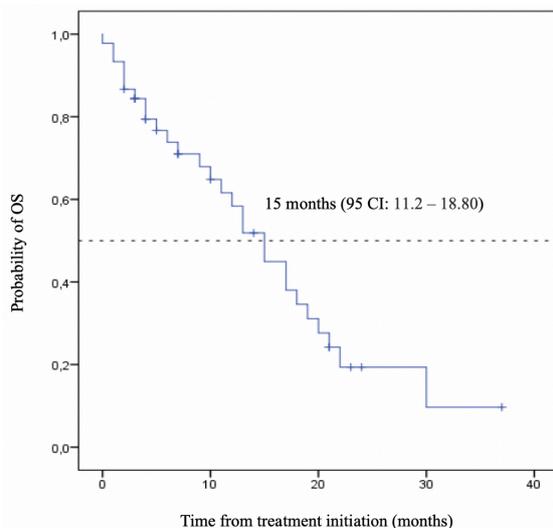
Table 1 - Clinical characteristics

Variables	Overall Distribution	No use of Immunotherapy 47% (n=40)	Immunotherapy Usage 53% (n=45)
<b>Age</b>			
Mean±SD	69±10	69±11	68±9
<b>Gender</b>			
Female	43 (51%)	22 (55%)	21 (47%)
Male	42 (49%)	18 (45%)	24 (53%)
<b>ECOG</b>			
0	35 (41%)	17 (43%)	18 (40%)
1	34 (40%)	13 (32%)	21 (47%)
2	8 (10%)	4 (10%)	4 (9%)
3	2 (2%)	2 (5%)	0 (0%)
Missing information	6 (7%)	4 (10%)	2 (4%)
<b>Smoker</b>			
Never	6 (7%)	2 (5%)	4 (9%)
Current/Former	57 (67%)	27 (68%)	30 (67%)
Missing information	22 (26%)	11 (27%)	11 (24%)
<b>Extensive disease since initial diagnosis ?</b>			
No	5 (6%)	2 (5%)	3 (7%)
Yes	80 (94%)	38 (95%)	42 (93%)
<b>CNS Metastasis</b>			
No	65 (76%)	34 (85%)	31 (69%)
Yes	20 (24%)	6 (15%)	14 (31%)
<b>Treatment option</b>			
Carboplatin	72 (85%)	27 (68%)	45 (100%)
Cisplatin	13 (15%)	13 (32%)	0 (0%)

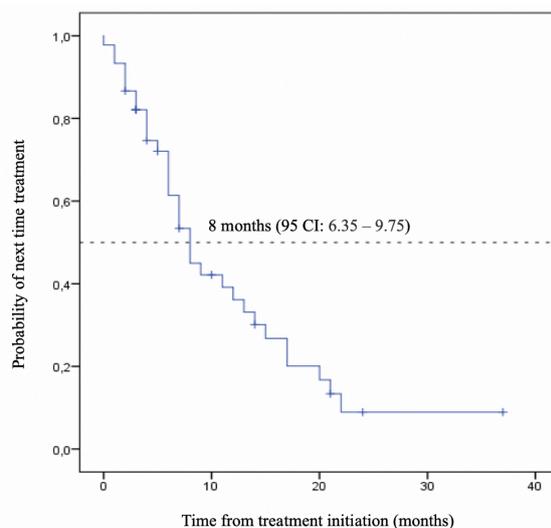
### Treatment and Survival Outcomes

With a median follow up of 9.00 months, the estimate median overall survival of ES-SCLC patients who received IO combined to chemotherapy as their first-line treatment was 15.00 months (95 CI: 11.2 – 18.80). At 18 months, 35% of patient were still alive. Thirty three percent of the patients received a second line treatment, and the median time for the next treatment initiation was 8.00 months (95 CI: 6.35 – 9.75) (Graph 1 and 2).

Graph 1: Overall Survival – IO + Chemotherapy

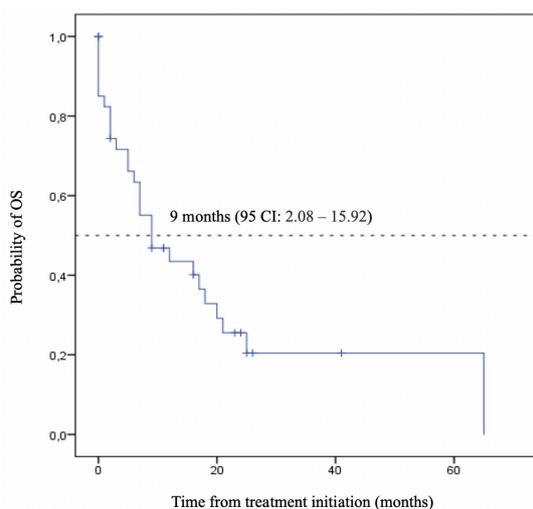


Graph 2: Time to Next Treatment - IO + Chemotherapy

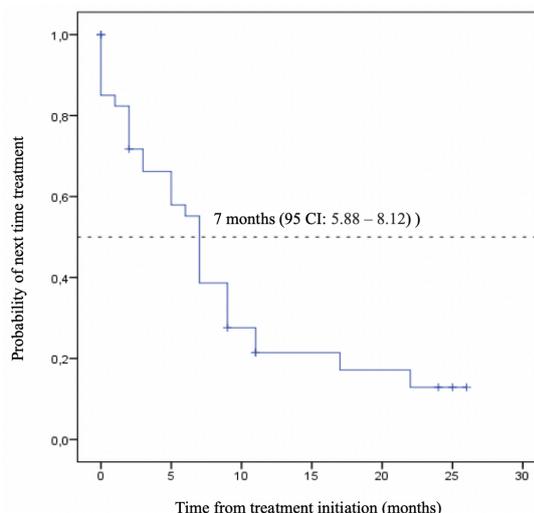


As a reference, our internal and, contemporary control of chemotherapy-only presented a numerically lower mOS and mTNT: 9.0 months (95 CI: 2.08 – 15.92) and 7.0 months (95 CI: 5.88 – 8.12), respectively (Graph 3 and 4). Second line treatment was offered to 25% (10) of the patients. The median follow up for this group was also 9.0 months.

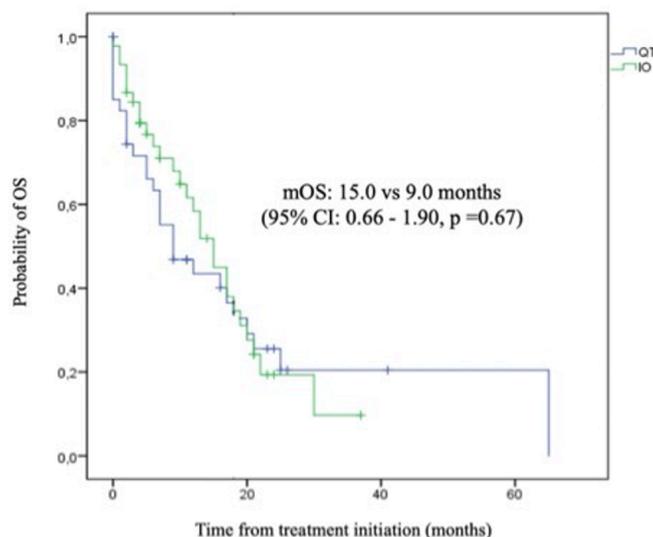
Graph 3: Overall Survival – Chemotherapy



Graph 4: Time to Next Treatment - Chemotherapy



Despite the numerical difference observed, the direct comparison among the two cohorts did not show a statistically significant result (Graph 5).

Graph 5: Overall Survival – Chemoimmunotherapy *versus* Chemotherapy Alone

As expected from original trials, the median number of first line treatment cycles was superior for the chemoimmunotherapy cohort compared to the chemotherapy alone group 7 versus 4 ( $p < 0.05$ ).

The univariate analyzes showed that none of the patients' characteristics were independently associated with overall survival.

## **Discussion**

The present study, conducted in a real-world scenario, reaffirm the meaningful benefit in combining immunotherapy to cytotoxic conventional chemotherapy, in ES-SCLC patients. The mOS was 15.0 months, and mTNT was 8.0 months. Interestingly, this clinical benefit was seen even in a population with a higher rate of CNS metastasis compared to the clinical trials and, including a few patients with a ECOG 2. None of clinical parameters were independently associated to relevant clinical outcome, suggesting that the benefit was attributed to the population itself.

SCLC is a challenging and an extremely aggressive disease, in which the majority of patients are diagnosed at advance stage and many without clinical performance for oncological treatment<sup>8</sup>. Unlike NSCLC, there are currently no biomarkers that are prognostic or predictive of therapeutic response in SCLC. The tumor mutation burden

(TMB), for example, is characteristically high in SCLC, although it was not able to predict IO benefit<sup>9</sup>. Perhaps, in this histology an elevated TMB does not actually represent a high number of immunogenic neoantigens. Furthermore, the attempt to divide the SCLC into different subtypes either by genetic expression or immunohistochemistry<sup>10</sup> is not a reality in clinical practice nor has been prospectively validated.

At present, at least four phase 3 randomized clinical trials have shown statistically significant overall survival improvement of the addition of different anti-PD1 or anti PD-L1 agents to the standard chemotherapy as the first line treatment for ES-SCLC: Impower 133, ASTRUM, CAPSTONE, CASPIAN<sup>4-7</sup>. The first study to demonstrate this relevant clinical outcome was the Impower 133, which evaluated the combination of atezolizumab, carboplatin and etoposide, leading to a 24% reduction in the risk of death compared to carboplatin and etoposide alone (hazard ratio, 0.76; 95% CI, 0.60 to 0.95;  $p = .0154$ )<sup>11</sup>. This result led to atezolizumab approval in Brazil in 2019. About one year later, another anti-PD-L1, durvalumab, was approved. Sixty six percent ( $n=30$ ) of patients included in our cohort initiated their treatment while both drugs were approved in the country and, although there are no objective differences among these two drugs, all the patients were treated with atezolizumab.

However, the cost of immunotherapy is still limiting and the access to this technology is not universal. Indeed, cost-effectiveness analyzes show that, even for developed countries, these therapies may not be cost-effective in this scenario. In a systematic review done by Wang et., the results of most of the sixteen included studies suggested that the combination of immunotherapy with chemotherapy was not cost-effective compared with chemotherapy alone<sup>12</sup>.

Therefore, the incorporation of this expensive strategy into the clinical practice should be judicious. Our analysis showed comparable results to the clinical trials, indicating an appropriate use of chemoimmunotherapy for first line treatment of ES-SCLC in our population. Even considering its statistical limitations, the comparison with an internal and, contemporary cohort also strengthens our finding, as well as reinforces the benefit of the immunotherapy in addition to chemotherapy in the real-world scenario with a mOS: 15.0 for the IO group compared 9.0 months (95% CI: 0.66 - 1.90,  $p=0.67$ ).

Moreover, other aspects highlight the importance of our study. To the best of our knowledge, this is one of the few studies to evaluate and describe a population of SCLC patients in Brazil. The Brazilian population is historically underrepresented in clinical trials. Geographic variations, which reflects genetic and socioeconomic characteristics, are important aspect to be considered in application of relevant study conclusions. Secondly, data from middle income countries are scarce. Only few patients from these countries were included in the main clinical trials. The IMpower 133, for instance, included only ten patients from South America.

Even considering retrospective data, there is no published information regarding Brazilian or Latin American populations and its treatments outcomes<sup>13-15</sup>. The Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) has conducted a study to assess the efficacy and safety of Durvalumab associated with platinum-etoposide in previously untreated ES-SCLC in Brazil and its results will be published in the future<sup>16</sup>.

Nevertheless, the retrospective nature of our study is a limitation itself. Furthermore, the small sample size, and underrepresentation of different regions of the country, preclude the conduction of an analyses adjusted for possible confounding factors. At last, despite being a multicentric cohort, just patients from the Brazilian private health care system were included, which represent just 30% of this country population<sup>17</sup>

In conclusion, this cohort represents a precocious and mature control of the chemoimmunotherapy strategy impact for first line treatment ES-SCLC. Our analyses could be helpful for cost-effectively decisions, economic models proposition and incorporation evaluations in future. However further data and prospective studies may add, and are still needed.

## References

1. [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group\\_populations=1&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1)
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640-649. doi:10.1056/NEJMoa1916623
3. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward [published correction appears in *Nat Rev Cancer*. 2017 Nov 10;:]. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(12):725-737. doi:10.1038/nrc.2017.87
4. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229. doi:10.1056/NEJMoa1809064
5. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
6. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1223-1232. doi:10.1001/jama.2022.16464
7. Wang J, Zhou C, Yao W, et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(6):739-747. doi:10.1016/S1473-2045(22)00224-8
8. Baldotto CS, Cronemberger EH, de Biasi P, et al. Palliative care in poor-performance status small cell lung cancer patients: is there a mandatory role for chemotherapy?. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2721-2727. doi:10.1007/s00520-012-1392-0
9. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer [published correction appears in *Cancer Cell*. 2019

- Feb 11;35(2):329]. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853-861.e4. doi:10.1016/j.ccell.2018.04.001
10. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data [published correction appears in *Nat Rev Cancer*. 2019 Jun 7;:]. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):289-297. doi:10.1038/s41568-019-0133-9
  11. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):619-630. doi:10.1200/JCO.20.01055
  12. Wang T, Li Y, Zheng X. Cost-effectiveness of the combination of immunotherapy and chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2023 Jun 26;23(1):691. doi: 10.1186/s12913-023-09727-7. PMID: 37365540; PMCID: PMC10294391.
  13. Elegbede AA, Gibson AJ, Fung AS, et al. A Real-World Evaluation of Atezolizumab Plus Platinum-Etoposide Chemotherapy in Patients With Extensive-Stage SCLC in Canada. *JTO Clin Res Rep*. 2021;2(12):100249. Published 2021 Oct 28. doi:10.1016/j.jtocrr.2021.100249
  14. Eric S. Nadler et al., Real-world evidence of cancer immunotherapy (CIT) combination treatment in first-line (1L) extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).. *JCO* **39**, 8561-8561(2021).
  15. Sagie S, Maixner N, Stemmer A, Lobachov A, Bar J, Urban D. Real-world evidence for immunotherapy in the first line setting in small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022;172:136-141. doi:10.1016/j.lungcan.2022.08.015
  16. D. Lopes, M. Zukin, A. Calabrich, V. Cordeiro de Lima et al., Assessment of the Efficacy and Safety of Durvalumab Associated with Platinum-Etoposide in Previously Untreated ES-SCLC in Brazil. *JTO* Vol. 18 No. 11S, November 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.665>
  17. <https://bvsm.s.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo representa uma análise precoce e madura do impacto da incorporação de uma tecnologia de alto custo no mundo real – a imunoterapia associada a quimioterapia para o tratamento de primeira linha do carcinoma de pequenas células de pulmão – doença extensa. Além disso, ele constitui uma das poucas fontes na literatura atual que aborda e descreve o CPPC na população brasileira. Dessa forma, esse estudo foi selecionado para apresentação na forma de poster no Congresso Europeu de Oncologia Clínica em Madrid, em 2023, o segundo maior congresso do mundo para a especialidade.

Do ponto de vista prático, nosso estudo representa ainda um valioso banco de dados que poderá ser utilizado, por exemplo, para construção de análises de custo efetividade.

Mas avançar é ainda necessário. A viabilização de parcerias com outros centros de oncologia do Brasil e da América Latina seria importante para maior robustez dos resultados apresentados, além de ampliar de forma significativa a heterogeneidade da população – ponto essencial na validação da eficácia novos tratamentos como a no cenário citado.

Outra estratégia a ser considerada é ampliação de nosso projeto com a inclusão de pacientes tratados no ambiente de saúde pública. Sabemos que o cuidado clínico e o suporte paliativo aumentam significativamente a sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão metastático, por vezes, representando um benefício numericamente maior do que aquele conferido pelo uso de novas drogas. Assim, seria possível também comparar e avaliar as inequidades, de acesso e de cuidado, presentes nos diferentes cenários, além de propor medidas afim de mitigá-las.

Mais um aspecto a ser considerado, futuramente, nessa coorte é a repercussão de características histológicas e moleculares nos desfechos encontrados. Cada vez mais, dados sobre os diferentes subtipos histológicos do câncer de pulmão de pequenas células vindo sendo publicados, assim como dessa subdivisão na eficácia da estratégia terapêutica utilizada.

Particularmente, o desenvolvimento desse projeto foi muito enriquecedor na minha carreira. Retornar a faculdade de medicina, que foi fundamental na minha formação como

profissional e pessoa, foi uma imensa felicidade. Permitiu, mais uma vez, que me dedicasse a uma linha de pesquisa pautada na iniciativa do pesquisar e que aprimorasse minhas habilidades em construção de banco de dados e em análise estatística. Por último, mas não menos importante, representou uma oportunidade ímpar de aprendizado com meus colegas e orientadores e de aperfeiçoamento de minha escrita científica.

Portanto, penso que este seja um momento valioso, trazendo perspectivas nos campos científico e assistencial, preparando-me melhor para projetos maiores e para o cuidado diário de meus pacientes.

## APÊNDICE

### Apêndice A: Ficha de coleta

45820821.9.0000.5134 - O impacto da imunoterapia no carcinoma avançado de pequenas células de pulmão: dados do mundo real de centros brasileiros.

**Record id 1 (Patient 869015)**

Page 1

### Form

Record id	1
Patient ID	_____
Birth date	_____
Date of Clinical Oncologist first appointment	_____
Gender	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Performance status (ECOG)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4
Weight at first appointment	_____ (Kg)
High at first appointment	_____ (cm)
Smoking status	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Current <input type="radio"/> Former
Diagnosis date (path report)	_____
Onset of symptoms	_____
Extensive disease since initial diagnosis ?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Stage at diagnosis	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV
Paraneoplastic syndrome	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

---

Hemoglobin level  Hb  $\geq$  12  
 Hb < 12  
 Not assessed  
(Laboratorial parameters just before the treatment beginning )

---

Serum LDH  < Reference Ranges  
  $\geq$  Reference Ranges  
 Not assessed  
(Lactate Dehydrogenase)

---

Serum sodium  < 135 mmol/l  
  $\geq$  135 mmol/l  
 Not assessed

---

Site of metastasis at diagnosis  Yes  
 No

---

Radiation Therapy  Yes  
 No

---

Palliative care team visits?  Yes  
 No

---

**First Line**

First line  Yes  
 No  
 Missing information

---

**Second Line**

Second line  Yes  
 No  
 Missing information

---

**Third Line**

Third line  Yes  
 No  
 Missing information

## ANEXO

## Anexo I - Carta de aprovação do Comitê de Ética

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -  
FCM-MG



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** O impacto da imunoterapia no carcinoma avançado de pequenas células de pulmão: dados do mundo real de centros brasileiros.

**Pesquisador:** FLAVIA AMARAL DUARTE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 45820821.9.0000.5134

**Instituição Proponente:** Oncoclínicas do Brasil Serviços Médicos S/A

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.757.405

**Apresentação do Projeto:**

O carcinoma de pulmão de pequenas células (CPPC), 15% das neoplasias malignas desse órgão, representa um subtipo agressivo, de prognóstico sombrio e com frequente desenvolvimento de resistência às linhas de tratamento.<sup>1</sup> Na grande maioria dos casos, a doença é diagnosticada na sua forma extensa, quando não há possibilidade de cura, e o tratamento sistêmico é primeira opção.<sup>2</sup> Entretanto, diferente dos carcinomas de pulmão não pequenas células, em que notáveis avanços foram incorporados na prática clínica nos últimos anos, a combinação de platina com etoposídeo permaneceu por décadas como o tratamento padrão do CPPC.<sup>3</sup>

Somente no primeiro semestre de 2019 que uma mudança efetiva ocorreu em tal cenário, com a aprovação do atezolizumabe em combinação ao doublet de platina mencionado, inicialmente pelo FDA (Food and Drug Administration) e, posteriormente, pela ANVISA (Agência Nacional de

Vigilância Sanitária). Tal conduta é baseada no estudo fase 3 IMPOWER 133, em que foi demonstrado aumento de sobrevida global de 10,3 para 12,3 meses.<sup>4</sup> De fato, o CPPC é altamente imunogênico, com alta carga mutacional e outros fatores imunológicos favoráveis para o uso da imunoterapia como importante estratégia terapêutica.<sup>5</sup>

Entretanto, sabe-se que o acesso a essa modalidade de tratamento não é universal e, apesar desses resultados inéditos, o benefício ainda é considerado modesto. Assim, é necessário muito esforço para continuar melhorando os desfechos clínicos dessa neoplasia. Para isso, é fundamental o entendimento dos complexos mecanismos moleculares envolvidos na

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias N° 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -  
FCM-MG



Continuação do Parecer: 4.757.405

carcinogênese do CPPC. Análises do perfil genômico revelam extensos rearranjos cromossômicos, bem como eventos epigenéticos. Frequentemente, estão associados à inativação dos genes da proteína TP53 e RB1, para os quais não há droga alvo disponível até o momento.<sup>6</sup> Além disso, mais recentemente, importantes publicações têm demonstrado a existência de heterogeneidade inter e intratumoral, definindo subtipos da doença, baseados no perfil dominante de expressão de reguladores de transcrição.<sup>7</sup> Toda essa complexidade molecular impacta em aspectos clínicos da doença, como na evolução tumoral e das metástases, e nas diferentes respostas ao tratamento.<sup>8</sup> Apesar de os inibidores de pontos de checagem representarem um novo cenário nesse limitado arsenal terapêutico da doença, na prática, apenas um pequeno subgrupo de pacientes apresenta benefício prolongado à imunoterapia. Nos trabalhos clínicos publicados, 12,6% dos pacientes apresentam sobrevida livre de progressão em 12 meses.<sup>4</sup> Ainda não se sabe que características dos pacientes e do tumor estão associados à melhor resposta. Apesar de alguns estudos avaliarem essa questão, as evidências não são definitivas.

Estratégias para identificar esse perfil, direcionar terapias para esses pacientes que, de fato, mais provavelmente se beneficiariam, e estender a duração do benefício para maior fração de pacientes precisam ser cada vez mais investigadas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da imunoterapia em associação à quimioterapia sobre os desfechos clínicos dos portadores de CPPC.

Objetivo Secundário:

Descrever desfechos clinicamente relevantes, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, entre portadores de CPPC tratados com quimioterapia sistêmica, em associação ou não à imunoterapia, e comparar os resultados do mundo real com os desfechos de ensaios clínicos prospectivos de fase 3. Avaliar características demográficas, clínicas, patológicas e moleculares entre portadores de CPPC tratados com quimioterapia sistêmica, em associação ou não à imunoterapia.

Avaliar associação de características demográficas, clínicas, patológicas e moleculares com a resposta à imunoterapia entre portadores de CPPC em tratamento sistêmico.

Avaliar as principais barreiras de acesso à imunoterapia entre os portadores de CPPC submetidos à tratamento sistêmico.

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias N° 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -  
FCM-MG



Continuação do Parecer: 4.757.405

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O estudo envolve risco mínimo.

Os pesquisadores comprometem-se a minimizar possíveis riscos no armazenamento do material e na obtenção de informações incorretas, obedecendo rigorosamente aos critérios de exclusão e utilizando-se de salas adequadas, protocolos preconizados. Caso amparo médico seja necessário, os pesquisadores prestarão assistência ao paciente.

Os dados utilizados serão de fontes pseudoanonimizadas ou anonizados, quando necessário reidentificação de pacientes tais dados são sigilosos e serão guardados com todo rigor pelos pesquisadores em cada centro coparticipante. Os resultados serão tornados públicos.

**Benefícios:**

O presente estudo poderá contribuir para o entendimento da complexidade envolvida no tratamento do CPPC, contribuindo para desenvolvimento de estratégias para melhorar os desfechos atuais. O estudo representa ainda um importante banco de dados sobre os pacientes com CPPC na nossa instituição, além de ser um dos poucos a evoluir diferentes centros do grupo Oncoclínicas, contemplando, pelo menos parcialmente, as particularidades e heterogeneidade da nossa população. Certamente, servirá de comparação com dados futuros para avaliarmos a evolução da nossa linha de cuidados prestados a esses pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo observacional de uma nova terapia para o carcinoma de pulmão de pequenas células. A doença é extremamente letal com sobrevida muito limitada dos pacientes. Trabalho que pode dar contribuições importantes.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

No cronograma se coloca a data de início da coleta de dados para 01/06/21. A reunião do CEP acontece em data posterior. A data de análise do CEP também está inadequada. Pede-se a adequação do cronograma

**Recomendações:**

Adequação do cronograma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias N° 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -  
FCM-MG



Continuação do Parecer: 4.757.405

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1720280.pdf	20/04/2021 15:41:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetopequenascelulas_RD2.docx	20/04/2021 15:40:44	Fernanda Coelho de Miranda Jorge Oliveira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	20/04/2021 15:40:32	Fernanda Coelho de Miranda Jorge Oliveira	Aceito
Outros	Formulariodeencaminhamento.docx	19/04/2021 17:11:17	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	CARTEDEANUENCIA_PUCRS.pdf	19/04/2021 17:10:30	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	CARTEDEANUENCIA_BOTAFOGO.pdf	19/04/2021 17:09:13	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	CARTEDEANUENCIA_CPO.pdf	19/04/2021 17:07:49	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	CARTEDEANUENCIA_NOB.pdf	19/04/2021 17:07:18	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	CARTEDEANUENCIA_NUCLEOHEMATOLOGIA.pdf	19/04/2021 17:07:00	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	Termoencaminhamento.pdf	19/04/2021 17:06:32	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	Declaracaorecrutamento.pdf	19/04/2021 17:05:36	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	Termodeinfraestrutura.pdf	19/04/2021 17:04:41	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	Termousodedados.pdf	19/04/2021 17:04:13	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Outros	TermoderesponsabilidadeGeral.pdf	19/04/2021 17:03:45	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_TCLE.pdf	19/04/2021 17:03:05	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	19/04/2021 17:02:07	ISABELA RIBEIRO DE PAIVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias N° 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DE MINAS GERAIS -  
FCM-MG



Continuação do Parecer: 4.757.405

BELO HORIZONTE, 07 de Junho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Leila Santos**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Alameda Ezequiel Dias N° 275

**Bairro:** Santa Efigênia

**CEP:** 30.130-110

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3248-7100

**E-mail:** cep@feluma.org.br