

Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

05 | **MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE**
2022 | **CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS**



SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

ALINE PEREIRA DA ROCHA – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ
GABRIELA VILELA DE BRITO – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ
JÉSSICA YUMI MATUOKA – HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

REVISÃO INTERNA

THAÍS CONCEIÇÃO BORGES – MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

PROJETO GRÁFICO

PATRICIA MANDETTA GANDARA - MINISTÉRIO DA SAÚDE

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de identificar potenciais tecnologias novas e emergentes para o tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas.

Esclarece-se que este material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA	5
2. TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	9
4. TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO.....	13
INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE ALK	13
Ceritinibe.....	13
Brigatinibe	23
Lorlatinibe.....	29
INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE DO RECEPTOR RET	37
Selpercatinibe	37
Pralsetinibe.....	38
INIBIDOR DE TIROSINA-QUINASE EGFR.....	40
Dacomitinibe	40
INIBIDOR DE OUTRAS TIROSINA-QUINASES - ROS1/NTKR	46
Entrectinibe.....	46
ANTICORPO MONOCLONAL IgG1 HUMANO RECOMBINANTE	50
Necitumumabe.....	50
Amivantamabe.....	56
ANTICORPO MONOCLONAL ANTI PD-1	62
Cemiplimabe	62
5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	68
6. LIMITAÇÕES	68
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
REFERÊNCIAS	74
Anexo 1.....	81

1. A DOENÇA

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte evitável em todo o mundo, uma vez que em 90% dos casos diagnosticados está associado ao tabagismo (1).

A mais recente estimativa mundial apontou que o câncer de pulmão foi a principal causa de morte por câncer (18%) durante o ano de 2020, totalizando 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhões de mortes no ano (2). No Brasil, em 2016, a estimativa do número de novos casos de câncer em geral foi de 596.000, sendo 28.220 (4,7%) os casos de neoplasia maligna primária de pulmão (3). Além disso, a estimativa nacional de novos casos de câncer de pulmão para o triênio 2020-2022 é de 17.760 em homens e 12.440 em mulheres, com cerca de 30 mil mortes no país (4). Em homens, o câncer de pulmão é o tipo de câncer mais incidente e a principal causa de morbimortalidade. Em mulheres, é o terceiro câncer com maior incidência e o segundo em mortalidade (2).

Existem dois principais tipos histológicos de câncer de pulmão: câncer de pulmão de células não pequenas - CPCNP, que representa cerca de 85% de todos os casos de câncer de pulmão, e câncer de pulmão pequenas células, responsável por aproximadamente 15% dos casos (5,6). Este tem evolução clínica mais agressiva, enquanto o primeiro grupo agrega outros tipos histopatológicos. Assim, o CPCNP pode ser classificado em: i) carcinoma de células escamosas (epidermoide) e ii) carcinoma de células não escamosas, que compreende o adenocarcinoma (atualmente responsável pela maior parte dos casos, cerca de 40% a 60%) entre outras histologias menos comuns, como carcinoma de grandes células (7-9).

Os tumores podem ser classificados segundo a extensão anatômica aparente da doença pelo sistema TNM, que considera três componentes: T - a extensão/características do tumor primário; N - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais (isto é, as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza); e M - a ausência ou presença de metástase à distância. Esses se subdividem em categorias, em regra de T0 a T4; de N0 a N3; e de M0 a M1 (10).

A fim de uniformizar a descrição sobre a extensão de acometimento das neoplasias, essas categorias são agrupadas num número de estádios TNM, os quais asseguram, tanto quanto possível, homogeneidade em termos de sobrevida para cada grupo e distintas taxas de sobrevida para cada localização anatômica (10). Assim, os tumores são classificados, no momento do diagnóstico, em estádios de doença (I – doença inicial ao IV – doença metastática). O estadiamento representa diferentes fases de evolução da doença, que correspondem a diferentes prognósticos e necessidades terapêuticas, sendo uma das ferramentas norteadoras para o planejamento do tratamento. A extensão do tumor ao diagnóstico é imutável (11).

A maioria dos pacientes com CPCNP apresenta doença avançada^a no momento do diagnóstico, especialmente agressivo, quando um tratamento com intenção curativa (cirurgia ou radioterapia) não é mais viável (9). Assim, a terapia sistêmica torna-se elegível. Os regimes de quimioterapia à base de platina são o tratamento padrão de primeira linha para indivíduos com doença avançada que não possuem oncogenes identificáveis (isto é, alteração genética direcionada). No entanto, a eficácia de tais regimes atinge um platô (1,12). Muitos pacientes apresentam recidiva e progressão da doença alguns meses após a primeira linha terapêutica e quanto mais rapidamente ocorre essa progressão, pior é o prognóstico (6,13). Cerca de 30% a 50% dos pacientes com CPCNP necessitam de segunda linha de tratamento (5,14).

É importante destacar que muitas moléculas contribuem para os vários comportamentos biológicos de tumores malignos, de modo que a segurança e a eficácia do tratamento guardam relação não só com o subtipo histopatológico como também com as características moleculares do tumor. Assim, para melhor direcionamento da terapia, torna-se importante diferenciar os subtipos, bem como se há presença de mutações específicas, como formas alteradas no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou rearranjos no gene da quinase de linfoma anaplásico (ALK) ou translocações na proteína tirosina quinase proto-oncogênica ROS (ROS1) (1,12).

^a Doença avançada é aquela que progride rapidamente ou é refratária ao tratamento de primeira linha (73).

2. TRATAMENTO RECOMENDADO

A quimioterapia baseada em platina e as terapias alvo estão entre as primeiras opções de tratamento em pacientes com CPCNP avançado, metastático ou recorrente. As terapias alvo estão restritas àqueles casos com mutações específicas, de modo que para cada oncogene identificado, o tratamento é baseado na administração do respectivo inibidor (8,15).

Caso o paciente apresente progressão após primeira linha à base de platina e boa *performance status*^b, considera-se o tratamento ativo de segunda linha. Neste caso, as opções dependem do que foi utilizado em linha anterior (16).

Em pacientes com CPCNP localmente avançado, metastático ou recorrente, sem mutações identificáveis, as opções terapêuticas de segunda linha incluem: quimioterápicos, antiangiogênicos e imunoterápicos (17). No Brasil, os fármacos registrados com indicação em bula para essa finalidade, tipicamente histologia não escamosa, são: docetaxel, pemetrexede, erlotinibe, nivolumabe, pembrolizumabe e as associações de nintedanibe mais docetaxel e ramucirumabe mais docetaxel. Os dois primeiros são agentes quimioterápicos e podem ser utilizados tanto em monoterapia quanto em combinação com os antiangiogênicos nintedanibe e ramucirumabe. Nivolumabe e pembrolizumabe são imunoterápicos. Já o erlotinibe é um inibidor da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), localizado na superfície celular permitindo crescimento e divisão anormais. Logo, atua bloqueando o funcionamento do EGFR, interrompendo ou retardando o crescimento das células cancerosas (9,17).

A angiogênese e a neovascularização são críticas para o desenvolvimento, o crescimento, a progressão e a metástase tumoral. A vasculatura associada à angiogênese patológica é anormal em estrutura e função, que resulta em vasos tortuosos, dilatados, mal

^b*Performance status* é um escore que estima a capacidade do paciente de realizar certas atividades da vida diária sem a ajuda de outras pessoas, e desempenha papel tanto na definição do prognóstico quanto na determinação do melhor tratamento para um paciente com câncer. Existem duas escalas amplamente utilizadas para *performance status*: i) a escala Zubrod ou ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), mais utilizada, que varia de 0 a 4, sendo 0 totalmente funcional e assintomático e 4, acamado; e a escala de Karnofsky, que varia de 10 (extremamente debilitada) a 100 (sem limitações). Pacientes com pior *performance status* e capacidade funcional limitada tendem a ter mais dificuldade em tolerar alguns tratamentos contra o câncer. Em regra, esses pacientes têm resultados menos favoráveis do que os pacientes com melhor *performance status*, independentemente dos tratamentos administrados(74).

organizados e com permeabilidade alterada. Tais anormalidades levam a um microambiente alterado, com hipóxia e induz a expressão de múltiplas moléculas relacionadas à angiogênese. Entre elas, a super expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), associado à agressividade tumoral e mau prognóstico, como também do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o do fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Estes tornam-se importantes alvos biológicos no tratamento contra o câncer. Dentre os antiangiogênicos citados, ramucirumabe é um anti-VEGFR, específico para o receptor do fator de crescimento vascular. Já nintedanibe atua como inibidor triplo da tirosina quinase nos três tipos de receptores pró-angiogênicos citados – anti-VEGFR, anti-PDGFR e anti-FGFR (6,13,15,18–20).

Por sua vez, a imunoterapia é responsável por ativar e estimular o sistema imunológico a produzir efeitos antitumorais, por meio de imunomodulação. As células neoplásicas regulam positivamente a expressão do ligante à proteína 1 de morte celular programada (PD-L1), prevenindo a destruição do tumor mediada por células T. Desta forma, anticorpos que bloqueiam a proteína 1 de morte celular programada e seu ligante (PD-1/PDL1, respectivamente) podem ativar as células T a matar as células tumorais. Assim, são importantes alvos terapêuticos para o tratamento de CPCNP avançado. Os dois imunoterápicos listados (nivolumabe e pembrolizumabe) são inibidores de PD-1 (9,15,18).

É importante destacar que apesar da expressão de PD-L1 na membrana das células tumorais ser um biomarcador à terapia anti-PD-1, seu papel é controverso. São descritas respostas em pacientes com tumores sem expressão do PD-L1. O papel do PD-L1 como biomarcador preditivo de resposta foi demonstrado para pembrolizumabe, mas não para nivolumabe, sugerindo que outros fatores relacionados ao microambiente tumoral, além de PD-L1, são determinantes da resposta à imunoterapia. Contudo, até o momento, este ainda é o único fator molecular capaz de orientar a escolha de uma terapia de segunda linha para pacientes com CPCNP avançado, não escamoso e sem mutações identificáveis (definida como selvagem) (8,9,17).

A maioria das opções terapêuticas de segunda linha de CPCNP selvagem, localmente avançado, metastático ou recorrente são endovenosos, à exceção de nintedanibe e erlotinibe, que são antineoplásicos orais.

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi realizada em duas etapas. A primeira etapa compreendeu a busca dos medicamentos em fase de pesquisa clínica para Câncer de Pulmão, em que foi consultado o sítio eletrônico *ClinicalTrials.gov*, utilizando-se o termo "*Carcinoma, Non-Small-Cell Lung*" ou "*Non-Small Cell Lung Cancer*". Para a consulta do *status* regulatório sanitário das tecnologias, foram utilizados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Consideraram-se como critério para a seleção apenas medicamentos em estudos de fase 3 ou superior de pesquisa clínica, sem registro ou aprovados recentemente (há menos de dois anos) pela Anvisa para qualquer linha de tratamento de CPCNP. Também foram considerados os medicamentos que possuem registro no FDA ou EMA há menos de cinco anos com indicação para qualquer linha de tratamento de CPCNP e os estudos recrutados da base de registro *ClinicalTrials.gov* finalizados nos últimos cinco anos. Os estudos com *status* interrompido ou desconhecido e os tratamentos adjuvantes, neoadjuvantes e de manutenção foram excluídos da seleção.

A segunda etapa compreendeu a pesquisa de possíveis resultados publicados dos ECRs recrutados do *ClinicalTrials.gov*. Nesta etapa, realizou-se uma busca nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), EMBASE e Google Acadêmico utilizando os códigos de registro - *Nacional Clinical Trial Number* (NCT) - e os nomes dos medicamentos identificados. Além disso, uma busca complementar por resultados desses estudos publicados em anais de congressos científicos também foi realizada. As buscas foram realizadas em outubro de 2021.

No Quadro 1, encontram-se as principais características das tecnologias consideradas neste informe de MHT. As informações dos ensaios clínicos e o mecanismo de ação de cada tecnologia identificada são apresentados nas próximas seções.

Quadro 1: Características das tecnologias em avaliação para o tratamento do CPCNP.

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação nas agências regulatórias FDA/ EMA para CPCNP
Ceritinibe (LDK378) (Zykadia®)	Inibidor dos receptores tirosina quinase ALK (linfoma quinase anaplásico)	Indicado para CPCNP metastático - positivo para ALK (FDA) Indicado como primeira linha de tratamento para CPCNP avançado - positivo para ALK; e indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPNPC avançado positivo para ALK previamente tratado com crizotinibe (EMA). Não foi encontrado registro do medicamento na Anvisa
Selpercatinibe (Retevmo®)	Inibidor da tirosina quinase do receptor RET	Indicado para adultos com CPCNP metastático RET positivo para fusão (FDA) Indicado para CPCNP avançado RET positivo para fusão em adultos que requerem terapia sistêmica após o tratamento anterior com imunoterapia ou quimioterapia à base de platina ou ambos (EMA) Não foi encontrado registro do medicamento na Anvisa
Pralsetinibe (Gavreto®)	Inibidor da tirosina quinase do receptor RET	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP metastático RET positivo para fusão (FDA) Indicado para o tratamento de adultos com CPCNP avançado causado por alterações no gene <i>RET</i> (conhecido como NSCLC positivo para fusão RET) e que não foram tratados com inibidor de RET (EMA) Não foi encontrado registro do medicamento na Anvisa

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação nas agências regulatórias FDA/ EMA para CPCNP
Necitumumabe (Portrazza®)	Anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante	Indicado em combinação gemcitabina e cisplatina para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático com histologia predominantemente escamosa e fator EGFR (FDA) O registro na agência EMA para CPCNP foi cancelado*. Não foi encontrado registro do medicamento na Anvisa
Cemiplimabe (Libtayo®)	Anticorpo monoclonal anti PD-1	Indicado como tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP que expressa PD-L1 (em 50% das células tumorais), sem alterações em EGFR, ALK ou ROS1, que têm CPCNP localmente avançado que não são candidatos para quimiorradiação definitiva, ou CPCNP metastático (FDA, EMA) Medicamento sem registro na Anvisa para CPCNP
Dacomitinibe (Vizimpro®)	Inibidor da tirosina quinase de EGFR	Indicado para o tratamento de adultos com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras do EGFR com deleções no éxon 19 ou substituição de L858R no éxon 21/do éxon 21 L858R (EMA, FDA) Não foi encontrado registro do medicamento no Anvisa
Entrectinibe (Rozlytrek®)	Inibidor de outras proteínas quinases	Indicado para o tratamento de adultos com câncer de pulmão de células não pequenas metastático com mutação no gene ROS1 (FDA, EMA). Na EMA, recebeu autorização condicional de introdução no mercado, concedida no interesse da saúde pública. Não foi encontrado registro do medicamento na Anvisa
Amivantamabe (Rybrevant®)	Anticorpo monoclonal bioespecífico contra os receptores MET e EGFR, baseado em IgG1 humano	Indicado para adultos com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático com mutações no éxon 20 do EGFR, cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia à base de platina (FDA, EMA, Anvisa). No EMA, recebeu autorização condicional de introdução no mercado porque o medicamento supre uma necessidade médica

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação nas agências regulatórias FDA/ EMA para CPCNP
		não atendida e o benefício da disponibilidade imediata supera o risco (interesse de saúde pública). Data do registro na Anvisa: 20/09/2021
Brigatinibe (Alunbrig®)	Inibidor de tirosina quinase que tem como alvos ALK, ROS1 e o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF 1R) Inibidor de tirosina quinase de ALK	Tratamento de pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático que seja positivo para quinase de linfoma anaplásico (ALK), previamente tratados (progrediram ou intolerantes) ou não com crizotinibe (EMA, FDA, Anvisa). Data do registro na Anvisa: 16/12/2019
Lorlatinibe (Lorviqua®)	Inibidor de pequenas moléculas inibidoras da tirosina quinase ALK e ROS1, com penetração em sistema nervoso central, adenosina trifosfato (ATP) competitiva, seletivo, que atua em mecanismos de resistência desenvolvidos após tratamento prévio com inibidores de ALK Inibidor de tirosina quinase de ALK	Tratamento de adultos com CPCNP metastático, ALK positivo, previamente tratados com um ou mais inibidores da ALK, isto é, para tratamento de segunda ou terceira linha (FDA, EMA, Anvisa). Na EMA, recebeu autorização condicional de introdução no mercado, concedida no interesse da saúde pública. Data do registro na Anvisa: 06/04/2020

Legenda: ALK: linfoma quinase anaplásico; CPCNP câncer de pulmão de células não pequenas; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; IgG1: Imunoglobulina G1; MET: proto-oncogene que codifica o receptor tirosina quinase c-MET para fator de crescimento de hepatócitos (HGF); PD-1: *programmed cell death protein-1*; PD-L1: ligante de morte programada 1 (*programmed death ligand 1*); RET: proto-oncogene que codifica o receptor tirosina-proteína quinase RTK; mecanismo de rearranjo durante a transfecção (*rearranged during transfection*); ROS1: proto-oncogene 1 (RTK), que pertence à subfamília sete dos genes do receptor de insulina da tirosina quinase; VEGFR: receptor de fator de crescimento endotelial vascular.

*A autorização de comercialização foi retirada a pedido da agência reguladora de comercialização.

4. TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO

INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE ALK^c

Ceritinibe

O ceritinibe (LDK378) é um antineoplásico, inibidor da quinase utilizado para tratar CPCNP positivo para linfoma quinase anaplásico (ALK), sendo um inibidor de ALK seletivo de última geração (21). Essa tecnologia apresenta registro com indicação terapêutica para pacientes com CPNPC- ALK positivo nos órgãos reguladores internacionais FDA e EMA. Ademais, mesmo sem registro na ANVISA, o medicamento já tem Denominação Comum Brasileira (DCB) publicada (consolidada pela Resolução -RDC nº 469, de 23 de fevereiro de 2021) (22).

Foram localizados no ClinicalTrials.gov dois ensaios clínicos de fase 3 avaliando o ceritinibe, com *status* ativo e com resultados preliminares das características de base, do desfecho primário – sobrevida livre de progressão (SLP) – e dos eventos adversos em pacientes com CPCNP (23,24) (Quadro 2).

Quadro 2. Estudos clínicos avaliando o ceritinibe para o tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação, nome do estudo e fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT01828099 (ASCEND-4) (24) Fase 3	376 pacientes adultos com CPCNP com histologia predominantemente não escamosa – ALK positivo, estágio IIIB ou IV não tratado anteriormente	Sobrevida livre de progressão	Estimado a cada 6 semanas até aproximadamente 34 meses	Ativo *- com resultados prévios (dezembro/ 2023)
NCT01828112 (ASCEND-5) (23) Fase 3	231 pacientes adultos com CPCNP ALK-positivo que foram previamente tratados com quimioterapia (<i>doubleto</i> de platina) e crizotinibe	Sobrevida livre de progressão	Estimado aproximadamente em até 24 meses	Ativo *- com resultados prévios (maio/2023)

*Estudo no *Clinicaltrials.gov* com status ativo, não recrutando ainda, e apresenta resultados preliminares. Legenda: CPCNP câncer de pulmão de células não pequenas células; ALK, linfoma quinase anaplásico.

^c O rearranjo da quinase de linfoma anaplásico (ALK) são fatores oncogênicos que ocorrem em 3%-7% dos pacientes com CPNPC e mais frequentes em pacientes não fumantes com adenocarcinoma (21,75).

NCT01828099 (ASCEND-4)

O estudo NCT01828099 (ASCEND-4) é um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico, paralelo e aberto de fase 3. Foram incluídos 376 pacientes adultos (\geq 18 anos) com CPCNP e histologia predominantemente não escamosa – ALK positivo. Os pacientes também precisavam ser diagnosticados em estágio IIIB ou em estágio IV e não terem recebido tratamento prévio com qualquer terapia sistêmica para câncer (drogas citotóxicas, terapia com anticorpo monoclonal, crizotinibe ou outros inibidores de ALK e outras terapias direcionadas, experimentais ou não), com exceção de terapia neoadjuvante ou adjuvante. Além desses critérios, os pacientes precisavam ter pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos critérios RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* 1.1).

Os participantes foram divididos em dois grupos, um que recebeu ceritinibe em monoterapia (n=189); e outro que recebeu quimioterapia (QT) (n=187) (24). Ceritinibe foi administrado nos pacientes em jejum na dose de 750 mg uma vez por dia, por via oral (VO) em um esquema de dosagem contínua. No grupo comparador, 87 pacientes receberam QT (cisplatina intravenosa [IV] na dose $75\text{mg}/\text{m}^2$ a cada 21 dias por até quatro ciclos) e 88 pacientes receberam carboplatina IV (área sob a curva de 5-6, a cada 21 dias por até quatro ciclos) associada a pemetrexede IV (administrado na dose de $500\text{ mg}/\text{m}^2$) em ciclos de 21 dias. Os pacientes que completaram quatro ciclos de QT e não tiveram progressão da doença receberam manutenção com pemetrexede IV ($500\text{mg}/\text{m}^2$) a cada 21 dias (21,24).

Foram apresentados dados preliminares do desfecho primário, desfecho sobrevida global e dados de segurança. A idade média dos pacientes foi de 53,9 anos (Desvio Padrão [DP] 12,62), sendo a maioria dos pacientes caucasianos do sexo feminino. A SLP mediana foi de 16,6 meses no grupo que recebeu ceritinibe quando comparado a 8,1 meses do grupo que recebeu QT. Em relação à SG mediana, não

foi possível ser alcançada no grupo ceritinibe. Os dados detalhados da eficácia são apresentados no Quadro 3.

Na análise por subgrupos, o benefício da SLP no grupo ceritinibe foi observado na maioria dos subgrupos analisados; exceto nos subgrupos de pacientes localizados na América do Sul, do subgrupo de pacientes da etnia asiática e daqueles pacientes com metástase cerebral (Quadro 4). (21,24).

Quadro 3. Resultados da eficácia do estudo NCT01828099, que comparou ceritinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	LDK378 (ceritinibe) [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida livre de progressão	16,6 (12,6 a 27,2)	8,1 (5,8 a 11,1)	0,55 (0,42 a 0,73)
Sobrevida global	NE (29,3 a NE)	26,2 (22,8 a NE)	0,73 (0,50 a 1,08)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; NE, Não Estimado
Fonte: Soria et al., 2017 (21)

Quadro 4. Resultados da análise de subgrupo do estudo NCT01828099 para SLP com ceritinibe para o tratamento de CPCNP.

Subgrupo	Número de pacientes (%)	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
<u>Região Geográfica:</u>		
América do Sul	18 (5)	0,65 (0,17 a 2,54)
Europa	199 (53)	0,54 (0,37 a 0,80)
Ásia	159 (42)	0,60 (0,38 a 0,96)
<u>Idade (anos):</u>		
< 65 anos	295 (78)	0,58 (0,42 a 0,80)
≥ 65 anos	81 (22)	0,45 (0,24 a 0,86)
<u>Sexo</u>		
Masculino	160(43)	0,41 (0,27 a 0,63)
Feminino	216 (57)	0,63 (0,43 a 0,93)
<u>Raça</u>		
Caucasiano	202 (54)	0,44 (0,30 a 0,66)
Asiático	158 (42)	0,66 (0,41 a 1,06)
<u>Metástase cerebral</u>		
Presente	255 (6)	0,48 (0,34 a 0,69)
Ausência	121 (32)	0,70 (0,44 a 1,12)
<u>WHO status</u>		
0	139 (37)	0,59 (0,37 a 0,96)
≥1	236 (63)	0,52 (0,37 a 0,74)

Subgrupo	Número de pacientes (%)	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
<u>Quimioterapia adjuvante</u>		
Sim	19 (5)	0,59 (0,37 a 0,96)
Não	357(95)	0,52 (0,37 a 0,74)
<u>Carga da doença avaliado por um comitê de revisão independente</u>		
Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo < mediana da Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo	177(47)	0,51 (0,32 a 0,80)
Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo ≥ mediana da Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo	184 (49)	0,53 (0,36 a 0,79)
<u>Histórico de tabagismo</u>		
Nunca fumou	230 (61)	0,56 (0,38 a 0,80)
Ex-fumante ou atualmente fumante.	146 (39)	0,48(0,30 a 0,77)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%

Fonte: Soria et al., 2017 (21)

A duração mediana da exposição ao tratamento foi de 66,4 semanas (Intervalo Interquartil, IQR 30,0 a 83,7) para ceritinibe e 26,9 semanas (IQR 13,0 a 62,3) para QT . Entre os 73 pacientes que tiveram progressão da doença com ceritinibe, 61 (84%) pacientes continuaram com ceritinibe, sendo que destes, 36 (49%) continuaram com o tratamento ,por pelo menos dois ciclos após a progressão, a fim de obter benefício clínico continuado, com uma exposição adicional mediana de 9,6 semanas (IQR 2,9 a 23,7) (21).

Em relação à segurança do ceritinibe, a maioria dos eventos adversos (EAs) nos dois grupos de tratamento foram de grau 1 (leve) ou 2 (moderado), porém, todos os pacientes do grupo ceritinibe relataram ter algum EA contra 97% dos pacientes que receberam QT. Além dos EAs , os autores relataram que 6% dos pacientes no grupo ceritinibe e 3% dos pacientes no grupo de QT morreram durante o período de tratamento (data da primeira dose até 30 dias após a data da última dose); entretanto, nenhuma morte foi suspeita de estar relacionado ao medicamento em estudo. Os principais EAs observados durante o estudo são apresentados no Quadro 5.

Quadro 5. Resultados de segurança do estudo NCT01828099, que comparou ceritinibe *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Ceritinibe [No eventos/ No . total (%)]		Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]	
	Todos	Graus 3 ou 4	Todos	Grau 3 ou 4
Qualquer EA	189/189 (100)	148/189 (78)	170/175 (97)	108/175 (62)
Diarreia	160/189 (85)	39/189 (27,46)	19/175 (11)	2/175 (1)
Náusea	130/189 (69)	5/189 (3)	97/175 (55)	9/175 (5)
Vomito	125/189(66)	10/189 (5)	63/175 (36)	10/175 (6)
Aumento da Alanina aminotransferase	114/189 (60)	58/189(31)	38/175 (22)	5/175(3)
Aumento da Aspartato aminotransferase	100/189 (53)	32/189 (17)	34/175 (19)	3/175 (2)
Aumento da gama-glutamilttransferase	70/189 (37)	54/189 (29)	18/175 (10)	3/175 (2)
Diminuição do apetite	64/189 (34)	2/189 (1)	55/175 (31)	2/175 (1)
Aumento da fosfatase alcalina	55/189 (29)	14/189 (7)	8/175 (5)	1/175 (1)
Fatiga	55/189 (29)	8/189 (4)	52/175 (30)	5/175 (3)
Dor abdominal	47/189 (25)	4/189 (2)	13/175 (7)	0
Tosse	46/189 (24)	0	28/175 (16)	0
Diminuição do peso	45/189 (24)	7/189 (4)	26/175 (15)	1/175 (1)
Aumento da creatinina sanguínea	42/189 (22)	4/189 (2)	17/175 (10)	0
Dor no abdômen superior	39/189 (21)	3/189 (2)	32/175 (18)	4/175 (2)
Dor torácica não cardíaca	38/189 (20)	2/189 (1)	17/175 (10)	1/175 (1)
Dor nas costas	36/189 (19)	3/189 (2)	32/175 (18)	4/175 (2)
Constipação	36/189 (19)	0	38/175 (22)	0
Pirexia	35/189(18)	0	24/175 (14)	2/175(1)
Astenia	33/189 (17,5)	5/189 (3)	36/175(21)	6/175 (3)
Dor de cabeça	31/189 (16)	0	21/175 (12)	2/175 (1)
Dispneia	29/189 (15)	4/189 (2)	25/175 (20)	11/175 (6)
Anemia	25/189 (15)	4/189 (2)	62/175 (35)	13/175 (7)
Neutropenia	9/189 (5)	1/189 (1)	38/175 (22)	19/175 (11)
Diminuição da contagem das células brancas	7/189 (4)	0	31/175 (18)	7/175 (4)

Legenda: EAs, Eventos adversos. EA grau 3 = grave, EA grau 4 = risco de morte

Fonte: Soria et al., 2017 (21)

NCT01828112 (ASCEND-5)

O estudo NCT01828112 (ASCEND-5) é um ECR multicêntrico, paralelo e aberto, fase 3, com 231 pacientes diagnosticados com CPCNP metastático ou avançado positivo para ALK confirmado por testes histológicos e citológicos. Os pacientes também precisavam ter recebido um ou dois regimes anteriores (incluindo duplete de platina) de QT citotóxica, terem pelo menos uma lesão mensurável, conforme definido pelos critérios RECIST 1.1 e ter recebido tratamento prévio com crizotinibe por no mínimo 21 dias.

Os participantes foram randomizados para receber ceritinibe em monoterapia (n=115) ou QT (n=116). O ceritinibe foi administrado via oral em uma dosagem de 750 mg uma vez ao dia. No grupo QT, 40 pacientes receberam pemetrexede IV administrado durante 10 min a 500 mg/m² a cada 21 dias e 73 pacientes receberam docetaxel IV administrado por 1 hora a 75 mg/m² a cada 21 dias. Três pacientes dos 116 alocados no grupo QT descontinuaram a participação antes do início do tratamento; dois [2%] por decisões do investigador e um [1%] por decisões do paciente ou responsável (23,25).

Este estudo incluiu pacientes com média de idade de 53,7 anos (DP = 11,78), sendo a maioria dos participantes caucasianos do sexo feminino. Os dados preliminares da SLP mediana foram de 5,4 meses no grupo do ceritinibe quando comparado a 1,6 meses no grupo que recebeu QT. Os benefícios com o uso do ceritinibe também foram observados para a taxa de resposta geral (39,1% *versus* 6,9%; ceritinibe e QT, respectivamente) e controle da doença (76,5% *versus* 36,2%; ceritinibe e QT, respectivamente). Porém, para a sobrevida global mediana, não foi possível verificar diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os detalhes da eficácia do ceritinibe neste estudo são apresentados no Quadro 6 (25,27).

O estudo também apresentou dados de SLP por subgrupo de pacientes. O

benefício da SLP favoreceu o grupo que recebeu ceritinibe e foi consistente em todos os subgrupos de participantes, exceto para o subgrupo dos tabagistas ativos ou pregressos; onde não foi possível detectar diferença estatística entre usar ou não ceritinibe (Quadro 7) (23,25).

Quadro 6. Resultados da eficácia do estudo NCT01828112, que comparou ceritinibe *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Ceritinibe (LDK378) [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Ceritinibe <i>versus</i> Quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida livre de progressão	5,4 (4,1 a 6,9)	1,6 (1,4 a 2,8)	0,49; (0,36 a 0,67)
Sobrevida global	18,1 (13,4 a 23,9)	20,1 (11,9 a 25,1)	1,0; (0,67 a 1,49)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Shaw 2017 (25)

Quadro 7. Resultados da análise de subgrupo para o desfecho sobrevida livre de progressão com ceritinibe *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Subgrupo	Sobrevida livre de progressão mediana com ceritinibe (meses [IC95%])	Sobrevida livre de progressão mediana com quimioterapia (meses [IC95%])	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
<u>Idade (anos):</u>			
< 65 anos	5,6 (4,3 a 8,3)	1,6 (1,4 a 3,0)	0,53 (0,37 a 0,77)
≥ 65 anos	3,9 (1,4 a 6,2)	1,4 (1,2 a 2,8)	0,26 (0,12 a 0,58)
<u>Sexo</u>			
Masculino	5,4 (3,9 a 8,6)	1,4 (1,2 a 2,1)	0,43 (0,26 a 0,71)
Feminino	5,4 (4,1 a 8,3)	1,8 (1,5 a 3,2)	0,51 (0,34 a 0,79)
<u>Raça</u>			
Caucasiano	4,4 (3,5 a 6,9)	1,5 (1,4 a 2,6)	0,49 (0,33 a 0,74)
Asiático	6,9 (4,3 a 9,7)	1,6 (1,4 a 3,1)	0,46 (0,26 a 0,82)
<u>Metástase cerebral</u>			
Presente	4,4 (3,5 a 6,2)	1,4 (1,2 a 1,6)	0,50 (0,33 a 0,76)
Ausência	6,9 (4,0 a 11,0)	2,8 (1,5 a 3,4)	0,45 (0,28 a 0,72)
<u>WHO status</u>			
0	6,9 (4,1 a 9,4)	1,7 (1,4 a 2,9)	0,38 (0,24 a 0,60)
≥1	4,2 (2,7 a 5,7)	1,6 (1,4 a 2,8)	0,63 (0,41 a 0,97)
<u>Resposta prévia a crizotinibe</u>			
Resposta Completa ou parcial	6,2 (4,3 a 8,5)	1,5 (1,3 a 3,0)	0,41 (0,25 a 0,68)
Sem resposta	4,2 (3,8 a 6,9)	1,6 (1,4 a 2,8)	0,54 (0,35 a 0,81)
<u>Carga da doença</u>	7,3(5,4 a 9,8)	1,7 (1,4 a 3,0)	0,37 (0,22 a 0,61)

Subgrupo	Sobrevida livre de progressão mediana com ceritinibe (meses [IC95%])	Sobrevida livre de progressão mediana com quimioterapia (meses [IC95%])	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo < mediana da Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo	4,1 (2,8 a 5,6)	1,5 (1,3 a 2,2)	0,53(0,34 a 0,84)
Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo ≥ mediana da Soma basal dos diâmetros para lesão-alvo			
<u>Histórico tabagismo</u>			
Nunca fumou	5,6 (4,1 a 8,3)	1,6 (1,4 a 3,2)	0,41 (0,27 a 0,63)
Tabagista progressso ou tabagista ativo	4,4 (1,9 a 9,7)	1,7 (1,3 a 2,8)	0,68(0,40 a 1,14)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95% (25)

Fonte: Fonte: Shaw, 2017 (25)

Em relação ao perfil de segurança, os EAs suspeitos de estarem relacionados ao tratamento foram relatados em 96% dos pacientes do grupo ceritinibe e em 79% no grupo de QT. Diarreia, vômitos e náusea foram os EAs de qualquer grau comumente relatados no grupo ceritinibe. Em contrapartida, os EAs de qualquer grau mais comumente relatados no grupo de QT foram fadiga, alopecia e náusea. Seis pacientes no grupo do ceritinibe descontinuaram devido a EAs em comparação com oito pacientes do grupo QT Durante o período de tratamento morreram 13% dos pacientes tratados com ceritinibe e 4% dos pacientes tratados com QT, porém, nenhuma dessas mortes foi considerada pelo investigador como relacionada ao tratamento (25). Os detalhes dos EAs deste estudo são detalhados no Quadro 8.

Quadro 8. Resultados de segurança do estudo NCT01828112, que comparou ceritinibe *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Ceritinibe [No eventos/ No total (%)]			Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]		
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4
EAs						
Diarreia	78/115 (68)	5/115 (4)	0	19/113(17)	1/113 (1)	0
Náusea	67/115 (58)	9/115 (8)	0	24/113 (21)	2/113 (2)	0
Vômito	51/115 (44)	9/115 (8)	0	5/113 (4)	1/113 (1)	0
Aumento da Alanina aminotransferase (ALT)	25/115 (22)	22/115 (19)	2/115 (2)	8/113(7)	2/113 (2)	0
Diminuição do apetite	46/115 (40)	2/115 (2)	0	19/113(17)	3/113 (3)	0
Aumento da Aspartato aminotransferase (AST)	26/115 (23)	15/115 (13)	1/115 (1)	4/113 (4)	1/113 (1)	0
Diminuição do peso	31/115(27)	3/115 (3)	0	6/113 (5)	1/113 (1)	0
Fadiga	25/115 (22)	6/115 (5)	0	27/113 (24)	5/113 (4)	0
Astenia	20/115 (17)	6/115 (5)	0	14/113 (12)	6/113 (5)	1/113 (1)
Aumento da fosfatase alcalina (ALP)	19/115 (17)	7/115 (6)	0	1/113 (1)	0	0
Dor abdominal	24/115 (21)	1/115 (1)	0	10/113 (9)	1/113 (1)	0
Dor nas costas	24/115 (21)	1/115 (1)	0	5/113 (4)	3/113 (3)	0
Aumento da creatinina sanguínea	22/115 (19)	0	0	0	0	0
Constipação	22/115 (19)	0	0	15/113 (13)	0	0
Dor de cabeça	21/115(18)	1/115 (1)	0	15/113 (13)	2/113 (2)	0
Pirexia	17/115 (15)	2/115 (2)	0	17/113 (15)	0	0
Dor no abdômen superior	17/115 (15)	1/115(1)	0	5/113 (4)	0	0
Tosse	16/115 (14)	0	0	17/113 (15)	1/113 (1)	0
Dispneia	14/115(12)	4/115 (3)	2/115 (2)	14/113 (12)	6/113 (5)	1/113 (1)
Dor torácica não cardíaca	14/115 (12)	1/115 (1)	0	4/113 (4)	0	0
ECG QT estendido	12/115 (10)	1/115 (1)	0	4/113 (4)	0	0
Irritação na pele	13/115 (11)	0	0	12/113 (11)	0	0

Desfecho	Ceritinibe [No eventos/ No total (%)]			Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]		
	Artralgia	12/115 (10)	0	0	10/113 (9)	3/113(3)
Nasofaringite	12/115 (10)	0	0	1/113 (1)	0	0
Alopecia	6/115(5)	0	0	24/113 (21)	0	0
Neutropenia	3/115 (3)	1/115 (1)	0	6/113 (5)	5/113 (4)	12/113 (11)
Aumento da concentração de glutamyltransferase (GGT)	2/115 (2)	21/115 (18)	3/115 (3)	1/113 (1)	0	1/113 (1)

Legenda: EAs, Eventos adversos; N, número de pacientes ou número de eventos. EA grau 1=leve; EA grau 2= moderado EA grau 3 = grave, EA grau 4 =risco de morte

Fonte: Shaw 2017 (25)

O estudo ASCEND-5 também reportou a eficácia e a segurança do ceritinibe em um subgrupo de 29 pacientes japoneses, dos quais 11 receberam ceritinibe e 18 receberam QT (26). Os principais resultados são apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Resultados da eficácia do estudo NCT01828112, que comparou ceritinibe para o tratamento de CPCNP em pacientes japoneses.

Desfecho	Ceritinibe (LDK378) [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Ceritinibe vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida livre de progressão	9,8 (4,3 a 14,0)	1,6 (1,4 a 3,0)	0,17 (0,05 a 0,61)
Sobrevida global	23,9 (6,6 a NE)	22,8 (8,3 a NE)	NR

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; NE, Não Estimado; NR, Não Reportado.

Fonte: Kiura 2018 (26)

Em relação ao perfil de segurança, os eventos adversos de grau 3 ou 4, suspeitos de estarem relacionados ao medicamento do estudo, foram relatados em 36,4% dos pacientes que fizeram uso de ceritinibe quando comparado a 72,2% dos pacientes que receberam QT . Cinco pacientes no grupo ceritinibe morreram *versus* oito do grupo QT. Os detalhes dos principais EAs observados nesta população são apresentados no Quadro 10.

Quadro 10. Resultados de segurança do estudo, que comparou ceritinibe vs. quimioterapia para o tratamento de CPCNP em pacientes japoneses.

Desfecho	Ceritinibe [No eventos/ No total (%)]		Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]	
	Todos	Graus 3 ou 4	Todos	Grau 3 ou 4
N de pacientes com <u>mais do que 1 EA</u>	11/11 (100)	7/11 (63,6)	18/18 (100)	14/18 (100)
EAs suspeitos de estarem relacionados ao tratamento	10/11 (90,9)	4/11 (36,4)	18/18 (100)	13/18 (72,2)
EA sério	3/11 (27,3)	3/11 (27,3)	4/11 (22,22)	4/11 (22,22)
Diarreia	9/11 (81,8)	0	6/18 (33,3)	0
Náusea	7/11 (63,3)	0	7/18 (38,9)	0
Vômito	7/11 (63,3)	0	1/18 (5,6)	0
Aumento da fosfatase alcalina	6/11 (54,5)	0	1/18 (5,6)	0

Legenda: EA, Evento adverso; N, número de pacientes. EA grau 3 =grave, EA grau 4 =risco de morte
Fonte: Kiura 2018 (26)

Brigatinibe

O brigatinibe é um inibidor de tirosina quinase que tem como alvos ALK, ROS1 e o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF 1R) (12). O medicamento está registrado no FDA, EMA e Anvisa para tratamento de pacientes adultos com CPCNP ALK-positivo localmente avançado ou metastático cujos tumores são resistentes ao crizotinibe ou progrediram com o seu uso e como monoterapia para o tratamento daqueles não tratados anteriormente com um inibidor de ALK. O regime posológico recomendado é de 90 mg 1x/dia VO durante os primeiros 7 dias e, se tolerado, aumentado para 180 mg 1x/dia VO (27,28).

Dois estudos ECR fase 3 sobre o medicamento foram localizados no ClinicalTrials.gov, e as informações são apresentadas no Quadro 11.

Quadro 11. Estudos clínicos avaliando o brigatinibe para tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT03596866 (29) Fase 3	246 pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo	Sobrevida livre de progressão	Até 5 anos	Recrutando (maio/2024)
NCT02737501 (30) Fase 3	275 pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático ALK positivo	Sobrevida livre de progressão	Até 56 meses	Completo (janeiro/2021)

Legenda: CPCNP : câncer de pulmão de células não pequenas ; ALK: linfoma quinase anaplásico

NCT03596866

O estudo NCT03596866 é um ECR multicêntrico, paralelo, aberto, de fase 3, delineado com o objetivo de avaliar a eficácia do brigatinibe em relação ao alectinibe: se o fármaco impede o crescimento tumoral, reduz o tamanho ou faz desaparecer o tumor quando contraposto ao comparador.

O estudo está em andamento e prevê incluir 246 pacientes com CPCNP ALK-positivo estágio IIIB ou IV localmente avançado ou metastático, *performance status* ECOG 0-2, previamente tratados com não mais que dois regimes sistêmicos contra câncer e que tiveram progressão da doença com crizotinibe. À medida que os participantes forem recrutados, eles serão randomizados em dois grupos: brigatinibe e alectinibe.

Segundo o protocolo, inicialmente, o brigatinibe será administrado na dose de 90 mg VO 1x/dia por 7 dias, seguido de 180 mg VO 1x/dia até progressão objetiva da doença ou toxicidade intolerável. Já o alectinibe será administrado na dose de 600 mg VO 2x/dia também até a progressão objetiva da doença ou toxicidade intolerável. A sobrevida livre de progressão em até 5 anos analisada por uma central independente será o desfecho primário avaliado no estudo.

Como desfechos secundários, serão avaliados: sobrevida global; sobrevida livre de progressão avaliada pelo investigador; taxa de resposta objetiva; duração de resposta; tempo de resposta; taxa de resposta objetiva intracraniana (percentual de participantes que na linha de base apresentam metástases no SNC e alcançam resposta completa ou parcial no SNC após o tratamento); duração da resposta intracraniana [intervalo de tempo entre o primeiro registro de resposta completa ou parcial até o primeiro registro de progressão da doença (documentada objetivamente) para o SNC ou morte]; tempo para a progressão da doença intracraniana; qualidade de vida relacionada à saúde mensurada pelos questionários EORTC QLQ-C30 v3.0 e EORTC QLQ-LC13. Este último avalia os sintomas associados ao câncer de pulmão (tosse, hemoptise, dispneia e dor específica no local), efeitos adversos relacionados ao tratamento (dor na boca, disfagia, neuropatia periférica e alopecia) e uso de analgésicos. Todos os desfechos serão analisados no horizonte temporal de até 5 anos. O estudo ainda não tem resultados publicados e está previsto para ser finalizado em maio de 2024 (29).

NCT02737501

O estudo NCT02737501 é um ECR fase 3, aberto, *crossover*, multicêntrico delineado com o objetivo de comparar a eficácia e a segurança do brigatinibe ao do crizotinibe em participantes com CPCNP ALK-positivo, *performance status* - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤ 2 , localmente avançado ou metastático que não foram previamente tratados com um inibidor de ALK.

O estudo incluiu um total de 275 pacientes, dos quais 137 foram alocados no grupo brigatinibe e 138 no grupo crizotinibe. Desses, 65 foram posteriormente para o braço brigatinibe (fase *crossover*). Assim, houve uma fase *crossover* em que os pacientes tratados com crizotinibe que apresentaram progressão da doença ou receberam radioterapia no cérebro na fase aleatória passaram a receber brigatinibe 90 mg/180 mg.

Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber brigatinibe 90 mg VO 1x/dia por 7 dias, seguidos de 180 mg VO 1x/dia ou crizotinibe 250 mg VO 2x/dia. Os tratamentos foram administrados até progressão da doença, toxicidade intolerável, retirada do consentimento ou morte. A média de idade dos participantes foi de 58,2 (DP = 12,46) anos. Os grupos foram semelhantes quanto às características basais, incluindo idade, sexo, *status performance* ECOG, presença/ausência de metástases cerebrais, tratamento prévio com radioterapia/quimioterapia e melhor resposta à quimioterapia.

Como desfecho primário, foi avaliada a sobrevida livre de progressão (por até 56 meses). Como desfechos secundários, foram avaliados: taxa de resposta objetiva confirmada (porcentagem de participantes que obtiveram resposta completa ou parcial) e taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada (porcentagem de participantes que alcançaram resposta completa ou parcial no SNC em participantes com metástase intracraniana do SNC no início do estudo), ambas mensuradas em até 36 meses; sobrevida livre de progressão intracraniana (até 56 meses); sobrevida global (até 56 meses); duração da resposta (até 56 meses); tempo de resposta (até 36 meses); taxa de controle de doenças (até 36 meses); porcentagem de participantes com eventos adversos emergentes (até aproximadamente 37 meses); e qualidade de vida avaliado pelo EORTC QLQ-C30 (até 36 meses) (30).

Com acompanhamento médio de 24,9 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) foi significativamente superior no grupo que recebeu brigatinibe comparado ao crizotinibe (HR: 0,49 [IC95%: 0,35 a 0,68]; $p < 0,0001$). A duração média (intervalo, máximo e mínimo) do tratamento foi de 24,3 (0,1-34,6) meses com brigatinibe e 8,4 (0,1-36,0) meses com crizotinibe (Quadro 12) (30). O mesmo ocorreu para pacientes com e sem metástases cerebrais no momento basal, cujas probabilidades de não progressão em 2 anos favoreceram o brigatinibe. (30,31).

Os EAs mais comuns (0,25% do total de pacientes) foram eventos gastrointestinais (GI), aumento da creatina fosfoquinase (CPK), tosse e aumento das aminotransferases. EA grau 3-5 ocorreram em 73% versus 61% dos pacientes tratados com brigatinibe e crizotinibe, respectivamente. Foram relatados casos de pancreatite ou rabdomiólise não diagnosticados clinicamente. Os sintomas possivelmente relacionados ao aumento da CPK sanguínea (por exemplo: mialgia, dor muscular) não diferiram entre os braços de tratamento. Vinte pacientes tiveram EA que levaram à morte em 30 dias com a última dose de brigatinibe (n=9 [7%]) ou crizotinibe (n=11 [8%]); e nenhum foi considerado relacionado ao tratamento do estudo. Doença pulmonar intersticial ou pneumonite de início precoce ocorreram em 3% dos pacientes tratados com brigatinibe, 2% dos pacientes que cruzaram do crizotinibe para brigatinibe e em nenhum paciente no grupo crizotinibe (30,31). O Quadro 13 também traz alguns outros resultados sobre segurança.

A redução do tempo médio do *score* de qualidade de vida - QoL em todos os pacientes foi de 26,7 (IC 95%: 8,3 a não atingido [NA]) meses para o brigatinibe e 8,3 (IC 95%: 5,7 a 13,5) meses para o crizotinibe (HR: 0,70 [IC95%: 0,49 a 1,00]; p=0,049) (31).

Quadro 12. Resultados de eficácia do estudo NCT02737501, que comparou brigatinibe *versus* crizotinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Brigatinibe [medida (IC 95%)]	Crizotinibe [medida (IC 95%)]	<i>Crossover</i> Brigatinibe [medida (IC 95%)]	Dacomitinibe vs. Gefitinibe [medida (IC 95%)]
Sobrevida livre de progressão [mediana, meses]	24,02 (18,46 – 43,20)	11,07 (9,13 – 13,01)	16,82 (10,12 – 23,85)	HR = 0,48 (0,35 – 0,66)
Sobrevida livre de progressão em 2 anos em pacientes com metástases cerebrais no momento basal (n=81) [n (%)]	n=40 (43) (25 – 59)	n=41 (10) (2 – 25)	–	HR = 0,25 (0,14 – 0,46)

Desfecho	Brigatinibe [medida (IC 95%)]	Crizotinibe [medida (IC 95%)]	Crossover Brigatinibe [medida (IC 95%)]	Dacomitinibe vs. Gefitinibe [medida (IC 95%)]
Sobrevida livre de progressão em 2 anos em pacientes sem metástases cerebrais [n(%)]	n=97 (50) (39 – 61)	n=97 (32) (22 – 43)	–	HR = 0,65 (0,44 – 0,97)
Sobrevida global em 2 anos [%]	76 (67– 82)	74 (65 – 80)	–	HR = 0,92 (0,57 – 1,47)
Taxa de resposta objetiva confirmada [mediana, meses]	74,50 (66,30 – 81,52)	62,30 (53,68 – 70,42)	56,90 (44,04 – 69,15)	OR = 1,74 (1,04 – 2,91)
Taxa de resposta intracraniana objetiva confirmada [mediana, meses]	66,00 (50,69 – 79,14)	14,30 (5,94 – 27,24)	35,70 (21,55 – 51,97)	OR = 13,56 (4,70 –39,11)
Sobrevida livre de progressão intracraniana [mediana, meses]	23,95 (12,91 – 30,78)	5,52 (3,71 – 7,52)	24,54 (12,58 – NA) [1]	HR = 0,29 (0,17 – 0,51)
Sobrevida global [%]	76 (67 a 82)	74 (65 a 80)	–	HR = 0,92 (0,57 – 1,47)
Duração mediana da resposta [mediana, meses]	33,15 (1,84 – 50,60)	13,83 (1,45 – 49,81)	19,15 (1,97 – 33,15)	–
Tempo de resposta [mediana, meses]	1,84 (1,02 – 29,47)	1,87 (0,79 – 7,43)	1,87 (0,20 – 18,33)	–
Taxa de controle da doença [mediana, meses]	85,40 (78,36 – 90,85)	86,20 (79,34 – 91,50)	73,80 (61,46 – 83,97)	OR = 0,93 (0,47 – 1,82)
Porcentual de participantes com eventos adversos emergentes [%]	100	100	98,50	0,70 (0, 56 – 0,86)
Qualidade de vida – EORTC QLQ-C30 [score médio (DP)]	4,01 (25,76)	-4,09 (27,48)	–	LSMD: 5,79 (0,58 – 11,00)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; OR: *odds ratio*; LSMD: Menor diferença média quadrada [*Least Square Mean Difference*]; n: número de pacientes no grupo; NA: não aplicável; DP: desvio padrão

[1] O limite superior do intervalo de confiança de 95% não foi estimado devido ao baixo número de participantes com eventos; [2] A mediana e o IC de 95% não foram estimados devido ao pequeno número de participantes com eventos.

Fonte: Camidge, D. Ross, et al., 2020. (30,31).

Quadro 13. Resultados de segurança do estudo NCT02737501, que comparou brigatinibe *versus* crizotinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Brigatinibe [Afetado/em risco (%)]	Crizotinibe [Afetado/em risco (%)]	Crossover Brigatinibe [Afetado/em risco (%)]
Mortalidade	41/137 (29,93)	29/138 (21,01)	22/65 (33,85)
EA graves	56/136 (41,18)	53/137 (38,69)	24/65 (36,92)
EA não graves	132/136 (97,06)	135/137 (98,54)	63/65 (96,92)

Fonte: Camidge, D. Ross, et al., 2020. (30,31)

Lorlatinibe

O lorlatinibe é medicamento inibidor de tirosina quinase ALK e ROS1 de terceira geração, oral, reversível, competitivo com ATP, que penetra e possui atuação no sistema nervoso central (SNC). Está indicado para o tratamento de adultos com CPCNP ALK-positivo avançado. É utilizado isoladamente quando há agravamento da doença apesar do tratamento com outros medicamentos da mesma classe (inibidores da tirosina quinase ALK, incluindo alectinibe, ceritinibe e crizotinibe) (32,33).

O medicamento está registrado no FDA, EMA e Anvisa, sendo que na última o registro data de abril de 2020. Na EMA, recebeu autorização condicional de introdução no mercado, concedida no interesse da saúde pública.

Foram localizados três estudos na plataforma ClinicalTrials.gov que avaliaram o lorlatinibe para o tratamento de CPCNP (34–36). Desses, um está recrutando pacientes (NCT04362072) (34), e outros dois estão ativos, mas não recrutando (NCT03052608 e NCT04541706) (35,36). O NCT03052608 já possui resultados disponíveis (Quadro 14).

Quadro 14. Estudos clínicos avaliando o lorlatinibe para o tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
NCT04541706 (36) Fase 4	111 pacientes adultos com CPCNP ALK positivo avançado irressecável e/ou recorrente com resistência ou intolerância a pelo menos um tratamento anterior com inibidor de ALK.	Incidência de eventos adversos	Até 3 anos	Ativo, não recrutando (julho/2022)
NCT03052608 (35) Fase 3	296 Pacientes com CPCNP ALK positivo avançado que são virgens de tratamento	Sobrevida livre de progressão	Até 33 meses	Ativo, não recrutando - com resultados (fevereiro/2024)
NCT04362072 (34) Fase 4	85 pacientes com CPCNP ALK positivo avançado cuja doença progrediu com alectinibe ou ceritinibe como a primeira terapia com inibidor da tirosina quinase ALK	Porcentagem de pacientes com resposta objetiva geral	A cada 6 semanas até 3,5 anos	Recrutando (outubro/2023)

Legenda: CPNPC: câncer de pulmão não pequenas células; ALK: linfoma quinase anaplásico

NCT04541706

O NCT04541706 é um estudo de fase 4, aberto, multicêntrico, não randomizado, prospectivo, de braço único, delineado para avaliar a segurança e a tolerabilidade do lorlatinibe em participantes adultos com CPCNP ALK-positivo (diagnóstico histológico ou citologicamente confirmado) avançado e/ou recorrente, *performance status* ECOG 0 a 2, com resistência ou intolerância a pelo menos um tratamento prévio com algum inibidor de ALK. Pacientes com metástases assintomáticas do SNC também foram considerados elegíveis (36).

O estudo está sendo conduzido após a aprovação para atender à solicitação da *Central Drugs Standard Control Organization* (CDSCO) relativa a informações adicionais sobre o uso do fármaco em pacientes indianos (36).

O estudo incluiu 111 participantes que receberam lorlatinibe 100 mg VO 1x/dia, com ou sem alimentos, até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, retirada do consentimento ou perda de acompanhamento.

O desfecho primário é a incidência de eventos adversos, mensurada desde o momento da primeira dose até no máximo 35 dias após a data da última administração ou data de início de uma nova terapia contra o câncer. Como desfechos secundários foram avaliados: porcentagem de participantes com resposta objetiva; porcentagem de participantes com resposta objetiva intracraniana; duração da resposta; e duração da resposta intracraniana. Desfechos mensurados desde o momento da primeira dose até a progressão da doença, morte ou início de uma nova terapia contra o câncer, o que ocorrer primeiro, num período de até três anos (36). O estudo ainda está em andamento, não tem resultados divulgados e está previsto para ser concluído em julho de 2022.

NCT04362072

O NCT04362072 é um estudo fase 4, de braço único, cujo objetivo é avaliar a taxa de resposta geral e intracraniana do lorlatinibe (monoterapia) em participantes com CPCNP ALK-positivo avançado, cuja doença progrediu após um inibidor de tirosina quinase ALK de segunda geração anterior - alectinibe ou ceritinibe - como terapia de primeira linha.

O estudo incluiu 100 participantes, todos com *performance status* - ECOG - 0 ou 1, que receberam 100 mg de lorlatinibe 1x/dia. O desfecho primário analisado foi o percentual de pacientes que tiveram resposta objetiva geral, seja resposta completa ou parcial, sendo avaliada por uma central independente. Como desfechos secundários, foram avaliados:

- Percentual de pacientes com resposta objetiva geral, avaliada pelo investigador; percentual de pacientes com resposta objetiva intracraniana;

- Tempo de resposta [tempo desde a primeira dose até a primeira documentação da resposta objetiva];
- Tempo para resposta intracraniana; duração da resposta [tempo desde a primeira documentação da resposta objetiva até a primeira documentação de progressão da doença ou morte, o que ocorrer primeiro];
- Duração da resposta intracraniana [tempo desde a primeira documentação da resposta intracraniana objetiva até a data da documentação de progressão da doença no cérebro ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro];
- Sobrevida livre de progressão; tempo de progressão; e frequência de pacientes com eventos adversos emergentes do tratamento.

Os desfechos serão avaliados a cada seis semanas por até 3,5 anos. O estudo ainda está em andamento, não tem resultados divulgados e está previsto para ser concluído em outubro de 2023 (34).

NCT03052608

O NCT03052608 é um ECR aberto, paralelo, fase 3, multicêntrico delineado para demonstrar se o lorlatinibe é superior ao crizotinibe no prolongamento da sobrevida livre de progressão e da sobrevida geral em pacientes com CPCNP ALK-positivo avançado, estágio IIIB/IV, virgens de tratamento. Ambos os medicamentos foram administrados em monoterapia (lorlatinibe 100 mg VO 1x/dia *versus* crizotinibe 250 mg VO 2x/dia) e avaliados como primeira linha de tratamento (35).

Para serem elegíveis, os participantes deveriam ter *performance status* – ECOG – 0 a 2 e pelo menos uma lesão-alvo mensurável extracraniana não irradiada previamente. Pacientes com metástases do SNC assintomáticas que não requeriam tratamento com corticosteroides poderiam ser incluídos.

O desfecho primário avaliado foi a sobrevida livre de progressão, avaliada por

uma central independente. Foram avaliados ainda como desfechos secundários:

- sobrevida global;
- sobrevida livre de progressão, avaliada pelo investigador;
- taxa de resposta objetiva;
- taxa de resposta objetiva intracraniana;
- tempo para progressão intracraniana;
- duração de resposta; duração de resposta intracraniana;
- tempo de resposta tumoral;
- tempo de resposta tumoral intracraniana;
- número de participantes com eventos adversos ao tratamento;
- número de participantes com alterações nos parâmetros químicos, hematológicos e lipídicos;
- número de participantes com sinais vitais e peso corporal que atendam aos critérios predefinidos;
- número de participantes com alterações em parâmetros cardíacos - fração de ejeção do ventrículo esquerdo e eletrocardiograma (ECG);
- avaliação de depressão pelo *Beck Depression Inventory*^d (score total);
- número de participantes com ideação suicida e comportamento suicida avaliados segundo *Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*^e;
- qualidade de vida, avaliada pelas escalas funcionais e de sintomas da EORTC-QLQ-C30^f e EQ-5D-5L^g;
- sintomas de câncer de pulmão avaliados pelo questionário EORTC QLQ LC13^h; tempo para deterioração quanto a dor no peito, dispneia ou tosse;
- número de participantes com mutação no domínio ALK e variante de fusão ALK na análise de ácido nucléico circulante do plasma.

O estudo incluiu 296 participantes, dos quais 149 foram randomizados para o grupo lorlatinibe e 147 para o grupo crizotinibe. Os grupos foram semelhantes

^d Avalia humor (perda de prazer, tristeza e irritabilidade), ideação suicida, sinais cognitivos (pensamentos punitivos, autocrítica, pessimismo de aversão a si mesmo, concentração insuficiente) e somáticos (apetite, sono, fadiga, libido).

^e Avalia a letalidade das tentativas e outras características de ideação suicida (frequência, duração, controle, razões e impedimentos), todos preditivos de suicídio consumado.

^f Avalia o estado de saúde geral; fadiga; dor; náusea; vômito; sintomas de dispneia, perda de apetite, distúrbios do sono, constipação, diarreia; função física, cognitiva, emocional e social; e impacto financeiro.

^g Avalia o estado de saúde em 5 áreas: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão.

^h Avalia dispneia, tosse, hemoptise e dor específica, efeitos adversos (dor na boca, disfagia, neuropatia periférica e alopecia) e uso de analgésicos.

quanto às características basais – idade, sexo e etnia. O estudo está previsto para ser finalizado em 2024 e apresenta resultados preliminares publicados (35).

O percentual de pacientes sem progressão da doença em 12 meses foi maior no grupo tratado com lorlatinibe do que no tratado com crizotinibe (37). Houve maior taxa de resposta objetiva entre os pacientes alocados no grupo lorlatinibe que nos alocados no grupo crizotinibe; inclusive nos pacientes com metástases cerebrais mensuráveis, dos quais 71% e 8%, respectivamente, tiveram uma resposta completa (Quadro 15). Em 12 meses, a incidência cumulativa de progressão para SNC como primeiro evento foi de 3% no grupo lorlatinibe *versus* 33% no grupo crizotinibe (HR: 0,06; IC95%: 0,02 a 0,18).

O percentual de pacientes que continuaram recebendo o tratamento por pelo menos 12 meses foi de 76% no grupo lorlatinibe e 35% no grupo crizotinibe, com taxa de 69% e 22%, respectivamente, dos pacientes ainda em tratamento no momento do corte de dados. Lorlatinibe foi associado a mais eventos adversos de grau 3 ou 4 (principalmente alteração lipídica) do que crizotinibe (72% *versus* 56%). Contudo, a descontinuação terapêutica devido a eventos adversos foi semelhante entre os grupos (7% e 9%, respectivamente) (35,37). No Quadro 16 são apresentados os resultados de segurança.

Quadro 15. Resultados de eficácia do estudo NCT03052608.

Desfecho	Lorlatinibe [medida (IC 95%)]	Crizotinibe [medida (IC 95%)]	Lorlatinibe vs. Crizotinibe [medida (IC 95%)]
Sobrevida livre de progressão – avaliada por uma central independente [m,m]	NA [1] (NA – NA)	9,3 (7,6 – 11,1)	HR = 0,28 (0,191 – 0,413)
Sobrevida livre de progressão – avaliada pelo investigador [m,m]	NA [1] (NA – NA)	9,1 (7,4 – 10,9)	HR = 0,21 (0,144 – 0,307)
Sobrevida livre de progressão em 12 meses [%]	78 (70 – 84)	39 (30– 48)	HR = 0,28 (0,19 – 0,41)
Sobrevida global [m,m]	NA [1] (NA – NA)	NA [1] (NA – NA)	HR = 0,72 (0,41 – 1,25)
Taxa de resposta objetiva – avaliada por uma central independente [m,m]	75,8 (68,2 – 82,5)	57,8 (49,4 – 65,9)	OR = 2,25 (1,35 – 3,89)
Taxa de resposta objetiva – avaliada pelo investigador [m,m]	80,5 (73,3 – 86,6)	61,9 (53,5 – 69,8)	OR = 2,499 (1,48 – 4,59)
Taxa de resposta objetiva intracraniana [m,m]	65,8 (48,6 – 80,4)	20,0 (9,1 – 35,6)	OR = 8,41 (2,59 – 27,23)
Taxa de resposta objetiva intracraniana em pacientes com metástases cerebrais mensuráveis no momento basal [%] [n=30]	82 (57 – 96)	23 (5 – 54),	OR = 16,83 (1,95 – 163,23)
Tempo para progressão intracraniana [m,m]	NA [1] (NA – NA)	16,6 [2] (11,1 – NA)	HR = 0,07 (0,03 – 0,17)
Duração da resposta [m,m]	NA [1] (NA – NA)	11,0 (9,0 – 12,9)	–
Duração da resposta intracraniana [m,m]	NA [1] (NA – NA)	9,4 (6,0 – 11,1)	–
Tempo para resposta tumoral [m,m]	1,8 (1,7 – 1,9)	1,8 (1,7 – 1,9)	–
Tempo para resposta tumoral intracraniana [m,m]	1,9 (1,8 – 3,7)	1,8 (1,7 – 2,7)	–
Pacientes sem progressão para SNC em 12 meses [%]	96 (91 – 98)	60 (49– 69)	HR = 0,07 (0,03 – 0,17)
Qualidade de vida – EORTC QLQ-C30 [escore médio geral]	8,60 (6,09 – 11,11)	3,95 (1,15 – 6,76)	MD = 4,65 (1,14 – 8,16)
Tempo para deterioração no relato de dor no peito, dispneia ou tosse –QLQ-LC13 [mediana]	3,3 (2,1 – 4,7)	3,7 (2,0 – 5,5)	HR = 1,09 (0,82 – 1,44)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; OR: *odds ratio*; MD: diferença de médias [*Mean Difference*]; m,m : mediana, meses; NA: não aplicável; n: número de participantes do grupo; SNC: sistema nervoso central

[1] Os valores não foram estimados porque houve eventos insuficientes para estimar o tempo mediano para ocorrência do desfecho e o intervalo de confiança de 95%; [2] O valor não foi estimável porque havia eventos insuficientes para estimar o limite superior do intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Shaw AT et al, 2020 (35,37).

Quadro 16. Resultados de segurança do estudo NCT03052608, que comparou lorlatinibe *versus* crizotinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Lorlatinibe [Afetado/em risco (%)]	Crizotinibe [Afetado/em risco (%)]
Mortalidade (todas as causas)	23/149 (15,44)	28/142 (19,72)
EA graves	51/149 (34,23)	39/142 (27,46)
EA não graves	148/149 (99,33)	140/142 (98,59)
EA graus 3-4 relacionados ao tratamento	83/149 (55,7)	52/142 (36,6)
EA relacionados ao tratamento que levaram a descontinuação terapêutica temporária ou redução de dose	60/149 (40,3)	54/142 (38,0)
EA fatais	7/179 (5)	7/142 (5)
EA comumente relatados (qualquer grau)		
Hipercolesterolemia	105/149 (70)	5/142 (4)
Hipertrigliceridemia	95/149 (64)	8/142 (6)
Edema	82/149 (55)	56/142 (39)
Aumento de peso	57/149 (38)	18/142 (13)
Neuropatia periférica	50/149 (34)	21/142 (15)
Efeitos cognitivos	32/149 (21)	8/142 (6)
Diarreia	32/149 (21)	74/142 (52)
Náusea	22/149 (15)	74/142 (52)
Alteração na visão	27/149 (18)	56/142 (39)
Vômitos	19/149 (13)	55/142 (39)
Fadiga	29/149 (19)	46/142 (32)
Constipação	26/149 (17)	42/142 (30)
Diminuição do apetite	5/149 (3)	35/142 (25)
Disgeusia	8/149 (5)	23/142 (16)
Bradycardia	2/149 (1%)	17/142 (12)

Fonte: Shaw AT et al, 2020 (35,37)

INIBIDOR DA TIROSINA QUINASE DO RECEPTOR RETⁱ

Selpercatinibe

O selpercatinibe (LY3527723 ou LOXO-292) é um dos inibidores da quinase do tipo RET (RTK) com maior especificidade para os receptores de tirosina quinase RET em relação a outras classes de RTK. Sua atividade antitumoral em cânceres específicos ocorre por meio da inibição de formas mutadas de tirosina quinases do tipo RET (38). O medicamento apresenta registro no FDA e na EMA com indicação para pacientes com CPCNP metastático/avançado positivo para fusão RET.

Após a busca no ClinicalTrials.gov, foram localizados dois estudos clínicos de fase 3 de pesquisa dessa tecnologia. Os principais detalhes desses estudos clínicos são apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Estudo clínico avaliando o selpercatinibe para o tratamento de CPCNP registrado na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação, nome do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status / Previsão de término do estudo
NCT04194944 (LIBRETTO-431 ou J2G-MC-JZJC) (39) Fase 3	250 pacientes com CPCNP com histologia predominantemente não escamosa de estágio IIIB-IIIC ou estágio IV não elegíveis para cirurgia radical ou terapia de radiação	Sobrevida livre de progressão	Estimado em até 24 meses	Recrutando (agosto/2025)

Legenda: CPCNP, câncer de pulmão de células não pequenas; RET, reorganizado durante a transfecção.

NCT04194944 (LIBRETTO-431)

O estudo NCT04194944 (LIBRETTO-431) é um ECR multicêntrico, paralelo e aberto de fase 3 avaliando a eficácia e segurança do selpercatinibe quando comparado à quimioterapia (QT) com cisplatina/carboplatina e pemetrexede

ⁱ O receptor tirosina quinase RET pode ser anormalmente ativado por rearranjos cromossômicos que produzem fusões em RET gênicas em 1–2% dos pacientes com CPNPC (40)

(associado ou não a pembrolizumabe) em pacientes virgens de tratamento para CPCNP com histologia predominantemente não escamosa, localmente avançado ou metastático com fusão RET positivo (40).

Os pacientes serão randomizados para receber ou selpercatinibe 160 mg administrado VO duas vezes ao dia em ciclos de 21 dias ou para receber pemetrexede 500 mg/m² IV - com suplementação de vitamina administrada a cada três semanas seguido de tratamento com QT, conforme indicado pelo investigador (três semanas de quatro ciclos de carboplatina - dose máxima de 750 mg IV - ou cisplatina 75 mg/m² IV) associado ou não a pembrolizumabe (200 mg IV em até 35 ciclos) (40). Este estudo encontra-se ativo, na fase de recrutamento e planeja incluir 250 pacientes (39,40).

Os desfechos primários avaliados serão a SLP dos pacientes que fizeram uso de selpercatinibe ou da combinação com QT à base de platina (carboplatina ou cisplatina) associado a terapia com pemetrexede e pembrolizumabe; e a SLP dos pacientes que fizeram uso de selpercatinibe ou da combinação com QT à base de platina (carboplatina ou cisplatina) associado a terapia com pemetrexede, com ou sem a indicação do pembrolizumabe (39,40).

Os desfechos secundários planejados serão a taxa de controle da doença, a SLP secundária (progressão da doença ou morte por qualquer causa estimado em até 36 meses), taxa da resposta geral (TRG), duração da resposta (DDR), sobrevida geral, TRG intracraniana, DDR intracraniana, tempo de deterioração dos sintomas pulmonares, concordância entre os laboratórios quanto aos resultados do histológico para o RET e tempo de progressão para o SNC (39,40).

Pralsetinibe

O pralsetinibe, assim como selpercatinibe, é um dos inibidores da quinase do tipo RET (RTK) com maior especificidade em relação a outras classes de RTK, representando a primeira geração dos inibidores específicos de RET para o

tratamento de pacientes com cânceres com expressão positiva para RET (38,41). O medicamento apresenta registro com indicação para CPCNP metastático apenas na agência regulatória do FDA. A busca no sítio do ClinicalTrials.gov recuperou um estudo clínico de fase 3 e os principais detalhes desta tecnologia são apresentados no Quadro 18.

Quadro 18. Estudo clínico avaliando o pralsetinibe para tratamento de CPNPC registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04222972 (AcceleRET-Lun) (42) Fase 3	226 participantes com CPNPC metastático positivo para fusão RET	Sobrevida Livre de progressão (SLP)	Estimada em até 32 meses	Recrutando (dezembro/2024)

Legenda: CPCNP , câncer de pulmão de células não pequenas ; RET, reorganizado durante a transfeccção.

NCT04222972 (AcceleRET-Lung)

O estudo NCT04222972 (AcceleRET-Lung) é um ECR multicêntrico, paralelo, aberto avaliando pralsetinibe 400 mg administrado VO uma vez ao dia como o tratamento da primeira linha do CPCNP quando comparado a QT à base de platina, com ou sem pembrolizumabe, administrada IV.

Esse estudo planeja incluir 226 participantes com CPCNP metastático, com fusão RET positivo, sem nenhuma outra alteração oncogênica adicional com ECOG 0-1 e que não tenham recebido nenhum tratamento sistêmico prévio para doenças metastáticas.

Os pacientes que serão randomizados para receber QT poderão receber pralsetinibe após a progressão da doença. Este estudo apresenta status recrutando e irá avaliar como desfecho primário a sobrevida livre de progressão definida como o tempo desde a data de randomização até a primeira doença progressiva documentada conforme critérios de Avaliação RECIST 1.1.

Os desfechos secundários incluirão a taxa de resposta geral (TRG), SG, duração da resposta, taxa de controle da doença, taxa de benefício clínico, tempo para progressão intracraniana, TRG intracraniana, segurança / tolerabilidade e avaliações de qualidade de vida. Até a última atualização deste Informe, este estudo não apresenta dados preliminares publicados (42,43).

INIBIDOR DE TIROSINA-QUINASE EGFR

Dacomitinibe

O dacomitinibe é um inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico pan-humano (HER) (EGFR/HER1, HER2 e HER4), com atividade contra receptor de crescimento epidérmico (EGFR) mutado com deleções no éxon 19 ou a substituição L858R no éxon 21 (44).

O dacomitinibe se liga seletiva e irreversivelmente aos alvos da família HER, proporcionando inibição prolongada (44). Em monoterapia, o medicamento é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do EGFR (44).

Foram localizados três ensaios clínicos fase 3 e um ECR fase 4 registrados na plataforma ClinicalTrials.gov para o tratamento de CPCNP com a tecnologia. Desses estudos, dois estão finalizados (ambos concluídos em 2015), um ativo, mas não recrutando, e outro recrutando. Como os dois estudos finalizados foram concluídos há mais de cinco anos (NCT01360554 e NCT01000025), seus resultados não foram listados na presente análise. Abaixo são apresentados os estudos em andamento (Quadro 19).

Quadro 19. Estudos clínicos avaliando o dacomitinibe para o tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04511533 (45) Fase 4	100 pacientes adultos com CPCNP metastático com mutações ativadoras de EGFR não tratados previamente com inibidores de tirosina quinase ou outra terapia sistêmica.	Incidência de eventos adversos (EA)	A cada 12 semanas \pm 1 semana até o final do tratamento Fim do estudo: 1 ano após a data da primeira visita do último participante	Recrutando (previsão conclusão: fevereiro/2023)
NCT01774721 (46) Fase 3	452 pacientes com CPCNP avançado e mutação ativadora de EGFR (deleção do éxon 19 ou mutação L858R no éxon 21) que não tenham recebido tratamento prévio sistêmico	Sobrevida livre de progressão	48 meses	Ativo, não recrutando – com resultados (previsão de conclusão: dezembro/2024)

Legenda: CPCNP , câncer de pulmão de células não pequenas ; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico.

NCT04511533

O NCT04511533 é um ensaio clínico fase 4, aberto, de braço único, multicêntrico, cujo objetivo principal é avaliar a segurança e a tolerabilidade do dacomitinibe e o secundário é avaliar a atividade antitumoral do medicamento (45).

O estudo será realizado na Índia, com recrutamento de participantes em andamento e inscreverá um número suficiente para garantir que 100 indivíduos sejam tratados com o fármaco (dose recomendada: 45 mg VO 1x/dia até a progressão da doença, recusa do participante, perda de acompanhamento ou toxicidade inaceitável) (45).

O desfecho primário a ser avaliado será a incidência de eventos adversos e os desfechos secundários serão: taxa de resposta objetiva e duração confirmada da resposta, ambos avaliados pelo investigador por meio da RECIST versão 1.1.

Desfechos os quais serão mensurados nos participantes que receberem ao menos uma dose de dacomitinibe, independentemente de interrupções do tratamento ou conformidade da dose (45). Atualmente não existem resultados publicados desse estudo, previsto para ser concluído em fevereiro de 2023.

NCT01774721

O NCT01774721 é um ECR, multicêntrico, fase 3, aberto, que teve por objetivo comparar o dacomitinibe (PF-00299804, 45 mg/dia VO) ao gefitinibe (250 mg/dia VO) em termos de eficácia e segurança, para a primeira linha de tratamento em 452 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático, com mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).

O desfecho primário em avaliação é a SLP que será avaliada por até 48 meses por uma central radiológica independente. Os desfechos secundários em avaliação são: SLP avaliada pelo investigador, número de participantes com melhor resposta geral; taxa de resposta objetiva; duração de resposta; número de pacientes com eventos adversos emergentes e graves; número de participantes com anormalidades grau 3 ou superior nos exames laboratoriais; número de participantes com anormalidades clinicamente significativas nos sinais vitais e no eletrocardiograma; qualidade de vida (HRQOL e EQ-5D VAS); número de participantes com redução relativa máxima > 20% em relação à linha de base na fração de ejeção ventricular esquerda, desfechos relatados pelos pacientes - mudança da linha de base e tempo até a deterioração da dor, dispneia, fadiga ou tosse - e parâmetros farmacocinéticos. A maioria desses desfechos serão mensurados por até 48 meses, com exceção do número de participantes com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (que será mensurada por até 91 dias) e dos parâmetros farmacocinéticos, cuja maioria será mensurada no primeiro

dia do segundo ciclo^j de tratamento - antes da aplicação da dose e em 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a administração do medicamento. A concentração plasmática do dacomitinibe e do seu metabólito previamente a administração do fármaco é o único parâmetro que será mensurado no primeiro dia do segundo ao sexto ciclo de tratamento (46).

Esse estudo está ativo, mas no momento não está recrutando pacientes e a conclusão está prevista para dezembro de 2024 (46). Contudo, em julho de 2021 foram publicados resultados preliminares, os quais serão descritos a seguir.

O estudo incluiu um total de 452 pacientes, dos quais 227 foram alocados no grupo dacomitinibe e 225 no grupo gefitinibe. A média de idade era de 61,1 (DP = 10,72) anos. Os grupos foram semelhantes quanto às características sociodemográficas e clínicas basais (47,48).

A SLP mediana foi significativamente superior no grupo que recebeu dacomitinibe comparado ao gefitinibe, tanto avaliada por uma central independente quanto por um investigador (Quadro 20). O mesmo ocorreu para o desfecho sobrevida global (47,48).

Eventos adversos ocorreram em 99,6% e 98,2% dos pacientes nos grupos dacomitinibe e gefitinibe, respectivamente; sendo diarreia o mais frequentemente reportado em ambos os grupos (dacomitinibe: 87,22% versus gefitinibe: 55,80%). Eventos adversos graves também foram mais frequentes no grupo dacomitinibe (27,31% versus 22,32%). Aqueles relacionados ao tratamento foram relatados em 9% dos pacientes que receberam dacomitinibe e em 4% dos que receberam gefitinibe. Foram reportados 167 óbitos (mortalidade por todas as causas): 76 no grupo dacomitinibe (33,48%) e 91 no grupo gefitinibe (40,63%) (47,48). A duração média do tratamento no ponto de corte de dados foi de 15,3 meses (IQR 6,9–20,9)

^jOs ciclos de tratamento são de 28 dias.

no grupo dacomitinibe e 12,0 meses (7,3–18,4) no grupo gefitinibe. No Quadro 21 são apresentados alguns resultados de segurança.

Quadro 20. Resultados de eficácia do estudo NCT01774721, que comparou dacomitinibe *versus* gefitinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Dacomitinibe [Mediana, meses (IC 95%)]	Gefitinibe [Mediana, meses (IC 95%)]	Dacomitinibe <i>versus</i> Gefitinibe [HR (IC 95%) ou p- valor]
Sobrevida livre de progressão – Central Radiológica Independente	14,7 (11,1 – 16,6)	9,2 (9,1 – 11,0)	0,589 (0,469 – 0,739)
Sobrevida livre de progressão – investigador	16,6 (12,9 – 18,4)	11,0 (9,4 – 12,1)	0,622 (0,497 – 0,779)
Sobrevida global	34,1 (29,5 – 39,8)	26,8 (24,4 – 31,6)	0,748 (0,591 – 0,947)
Taxa de resposta objetiva – Central Radiológica Independente	74,9 (68,7 – 80,4)	71,6 (65,2 – 77,4)	p=0,1942
Taxa de resposta objetiva – investigador	75,3 (69,2 – 80,8)	70,2 (63,8 – 76,1)	p=0,0924
Duração da resposta – Central Radiológica Independente	14,8 (12,0 – 17,4)	8,3 (7,4 – 9,2)	0,403 (0,307 – 0,529)
Duração da resposta – investigador	15,9 (13,8 – 17,6)	9,2 (8,2 – 11,0)	0,545 (0,418 – 0,711)
Tempo médio até a falha do tratamento – Central Radiológica Independente	11,1 (9,2 – 14,6)	9,2 (7,6 – 9,4)	0,67 (0,54 – 0,83)
Tempo médio até a falha do tratamento – investigador	13,0 (11,1 – 16,6)	11,0 (9,3 – 11,1)	0,70 (0,56 – 0,86)
Desfechos reportados pelos pacientes (PRO)	3,8 (2,3 – 4,8)	6,6 (3,8 – 9,3)	CPH: 1,173 (0,928 – 1,483)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; CPH, Cox Proportional Hazard
Fonte: Mok et al, 2018 (48)

Quadro 21. Resultados de segurança do estudo NCT01774721, que comparou dacomitinibe *versus* gefitinibe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Dacomitinibe [n (%)]	Gefitinibe [n (%)]
EA comumente relatados		
Paroníquia	140 (61,67)	45 (20,09)
Dermatite acneiforme	n=111 (48,90%)	n=64 (28,57%)
Estomatite	[n=99 (43,61%)	n=40 (17,86%)
Elevação da TGO	n=42 (18,50%)	n=81 (36,16%)
Elevação da TGP	n=44 (19,38%)	n=88 (39,29%)
EA grau 3-4 comumente relatados		
Dermatite acneiforme	n=31 (14%)	n=0 (0%)
Diarreia	n=19 (8%)	n=2 (1%)
Elevação da TGP	n=2 (1%)	n=19 (8%)
EA grau 4 - qualquer causa	n=5 (2%)	n=5 (2%)
EA graves relacionados ao tratamento		
Distúrbios gastrointestinais	n=10 (4%)	n=0 (0%)
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	n=3 (1%)	n=0 (0%)
Distúrbios respiratórios	n=2 (1%)	n=3 (1%)
Distúrbios hepatobiliares	n=3 (1%)	n=2 (1%)
Elevação das enzimas hepáticas	n=0 (0%)	n=3 (1%)
Distúrbios do metabolismo e nutrição	n=2 (1%)	n=0 (0%)
Infecções	n=2 (1%)	n=1 (< 1%)
Ceratite	n=1 (< 1%)	n=0 (0%)
Lesão renal aguda	n=1 (< 1%)	n=0 (0%)
Leucemia mieloide crônica	n=1 (< 1%)	n=0 (0%)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC95%, Intervalo de Confiança de 95%; CPH, Cox Proportional Hazard; EA Grau 3=grave; Grau 4 = risco de morte; Grau 5=morte relacionado ao EA

EA grave: aquele que resultou em: óbito; com risco de vida (risco imediato de morte); internação inicial ou prolongada; incapacidade persistente ou significativa; anomalia congênita ou EA considerado significativo por qualquer outro motivo.Fonte: Mok T et al, 2018 (48); Mok T. et al, 2021 (47).

INIBIDOR DE OUTRAS TIROSINA-QUINASES - ROS1/NTRK

Entrectinibe

O entrectinibe é um inibidor do receptor tropomiosina de tirosina quinase (TRK) TRKA, TRKB e TRKC (codificado pelos receptores tirosina quinase neurotrófico [NTRK] genes NTRK1, NTRK2 e NTRK3, respectivamente), proto-oncogene tirosina-proteína quinase ROS1 (ROS1) e linfoma quinase anaplásico (ALK) (49,50).

O medicamento é direcionado ao tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos NTRK positivo e para CPCNP ROS1-positivos. Em ambos os casos, só devem ser utilizados se o paciente não tiver sido tratado previamente com uma opção que tenha ação na mesma via de sinalização - genes NTRK e ROS1, respectivamente. É um medicamento administrado por via oral (dose recomendada de 600 mg 1x/dia) com ou sem alimentos, penetrante no SNC, e que, portanto, possui atividade contra tumores cerebrais (primários ou metastáticos) além da eficácia sistêmica (51).

O entrectinibe foi aprovado em alguns países, incluindo EUA e Japão, para o tratamento de tumores sólidos NTRK+ em pacientes com idade ≥ 12 anos, bem como para o tratamento de CPCNP ROS1+. Na União Europeia, recebeu aprovação condicional pela EMA, concedida no interesse da saúde pública, visto os dados ainda serem incipientes. Mas, como o medicamento supre uma necessidade médica não atendida e o benefício da disponibilidade imediata supera o risco, foi autorizada a sua introdução condicional no mercado (52).

Para o tratamento de CPCNP, alvo deste documento, foram localizados dois ensaios clínicos em andamento, um fase 2/3 e outro fase 3 (Quadro 22). Ambos os estudos estão recrutando os pacientes e estão previstos para serem concluídos em 2024 e 2027, respectivamente.

Quadro 22. Estudos clínicos avaliando o entrectinibe para tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04603807 (53) Fase 3	220 pacientes adultos com CPNPC ROS1 avançado ou metastático	Sobrevida livre de progressão em participantes com metástase do SNC no baseline	até 7 anos	Recrutando (novembro/ 2027)
NCT03178552 (54) Fase 2/3	700 participantes com CPNPC irressecável, avançado ou metastático com mutações somáticas oncogênicas	Variável conforme os braços de tratamento: Porcentagem de pacientes com resposta objetiva confirmada avaliada pelo investigador com base em RECIST v1.1	Variável conforme os braços de tratamento: até 6 anos (da linha de base até a progressão da doença ou morte)	Recrutando (abril/2024)

Legenda: CPCNP : câncer de pulmão de células não pequenas.

NCT03178552

O estudo NCT03178552 é um ECR fase 2/3, multicêntrico, aberto, fatorial – com 5 coortes de seguimento, projetado para avaliar a segurança e a eficácia de terapias-alvo ou imunoterapia seja em monoterapia ou em combinação em pacientes com CPCNP irressecável, avançado ou metastático com mutações somáticas oncogênicas variadas.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de estágio IIIb ou IV, não passível de tratamento com quimiorradiação - modalidade combinada, que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio para CPCNP e com *performance status* ECOG de 0 a 2.

O estudo tem oito braços de tratamento, dos quais um deles prevê a administração do fármaco de interesse (entrectinibe 600 mg/dia VO) até a progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do consentimento do estudo em pacientes com c-ros oncogene 1 positivo (ROS1 +). Nos demais

braços, serão administrados: alectinibe (coortes A e B)^k; atezolizumabe^l ou 4 a 6 ciclos de quimioterapia (cada com 21 dias de duração) com esquemas combinados de pemetrexede associado a cisplatina ou carboplatina (comparador A^m) ou gencitabina associado a cisplatina ou carboplatina (comparador Bⁿ) – coorte C; atezolizumabe + cobimetinibe + vemurafenibe (combinação tripla – coorte E)^o; atezolizumabe + bevacizumabe + carboplatina + pemetrexede por 4 a 6 ciclos de indução (ciclo de 21 dias) seguido de tratamento de manutenção com atezolizumabe + bevacizumabe + pemetrexede (coorte F)^p.

As mutações oncogênicas variaram entre as coortes, tendo sido incluídos pacientes com ALK positivo (coorte A), RET positivo (coorte B), bTMB^q positivo (coorte C), ROS1 positivo (coorte D), com mutação BRAF V600 (coorte E), com EGFR éxon 20 positivo (coorte F) (54).

O desfecho primário a ser avaliado na coorte D, a de interesse, será o percentual de pacientes com resposta objetiva confirmada avaliada pelo investigador com base nos critérios RECIST 1.1, por até 6 anos (54).

Entre os desfechos secundários listados para coorte D, estão: duração da resposta; percentual de participantes com benefício clínico; sobrevida livre de progressão; percentual de participantes com resposta objetiva confirmada avaliada por uma central independente; sobrevida global; taxa de participantes com eventos adversos; percentual de participantes com melhora em relação à linha de base na pontuação total de sintomas de gravidade relatados pelo paciente (tosse, dispneia

^k Coorte A: alectinibe VO 2x/dia 600 mg; Coorte B: alectinibe 900, 1200 ou 750 mg ou a dose recomendada na fase 2 - RP2D.

^l Coorte C: atezolizumabe 1200 mg IV a cada 21 dias.

^m Coorte C comparador A: pemetrexede 500 mg/m² IV + cisplatina 75 mg/ m² IV ou pemetrexede 500 mg/m² IV + carboplatina em dose de área sob a curva de concentração-tempo (AUC) 5 ou 6 IV, administrados no dia 1 de cada ciclo.

ⁿ Coorte C comparador B: gencitabina 1250 mg/m² IV nos dias 1 e 8 de cada ciclo + cisplatina 75 mg/m² IV no dia 1 do ciclo ou gencitabina 1000 mg/m² IV nos dias 1 e 8 de cada ciclo + carboplatina AUC 5 IV no dia 1 do ciclo.

^o Coorte E: atezolizumabe 1680 mg IV a cada 4 semanas após um período de *run-in*; cobimetinibe 60 mg 1x/dia VO nos dias 1-21 dos períodos de *run-in* e combinação tripla e vemurafenibe 960 mg VO 2x/dia nos dias 1-21 no período de *run-in* seguido de 720 mg VO 2x/dia nos dias 22-28 do *run-in* e nos dias 1-28 de cada ciclo durante a combinação tripla.

^p Coorte F: atezolizumabe 1200 mg IV a cada 21 dias; pemetrexede 500 mg/m² IV no dia 1 de cada ciclo; carboplatina AUC 5 ou 6 IV no dia 1 de cada ciclo; bevacizumabe 15 mg/kg IV no dia 1 de cada ciclo durante os períodos de indução e manutenção.

^q TMB: ensaio de carga mutacional tumoral

e dor torácica), medida pela escala de sintomas de câncer de pulmão (SILC); tempo para deterioração dos sintomas de câncer de pulmão relatados pelo paciente (tosse, dispneia e dor torácica) medidos pela SILC, tempo para progressão pro SNC; percentual de participantes com melhora relatada pelo paciente em comparação à linha de base na função cognitiva, fadiga, qualidade de vida, dor de cabeça e distúrbio da visão de acordo com as escalas EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BN20, e parâmetros farmacocinéticos - concentração plasmática média do entrectinibe e do seu metabólito M5 . A maioria prevista para ser avaliada igualmente por até 6 anos, exceto os parâmetros farmacocinéticos que serão avaliados no primeiro dia do primeiro ao quinto ciclo^r de tratamento (com avaliações antes e após a administração do fármaco) e no primeiro dia dos ciclos subsequentes, mas com avaliações apenas pré-dose. (54)

A maioria dos desfechos serão mensurados tanto pelo investigador quanto por uma central independente (54). Atualmente não existem resultados publicados desse estudo, previsto para estar completo em abril de 2024.

NCT04603807

Já o estudo NCT04603807 é um ECR aberto, multicêntrico de fase 3 que visa comparar a eficácia e a segurança de entrectinibe (600 mg VO 1x/dia) *versus* crizotinibe (250 mg VO 2x/dia) em 220 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático que abrigam rearranjos do gene ROS1, com e sem metástases no SNC. Para serem incluídos, os pacientes não deveriam ter recebido tratamento prévio com inibidor de tirosina quinase ROS1, quimioterapia ou outra terapia sistêmica para CPCNP avançado, recorrente ou metastático; radioterapia prévia a menos de 14 dias (janela mensurada entre o final do tratamento e a randomização), *performance status* ECOG 0, 1 ou 2.

^r Os ciclos de tratamento são de 28 dias.

Os tratamentos em estudo poderão ser administrados até progressão da doença, toxicidade inaceitável, morte ou retirada do estudo, o que ocorrer primeiro.

Sobrevida livre de progressão em pacientes com metástase no SNC no *baseline* será o desfecho primário avaliado. Serão avaliados como desfechos secundários: sobrevida livre de progressão para o SNC; sobrevida livre de progressão, sobrevida global; taxa de resposta, seja completa ou parcial; duração da resposta; percentual de pacientes com deterioração confirmada segundo o questionário EORTC- QLQ-C30; percentual de pacientes com impacto nos sintomas específicos do câncer de pulmão avaliados pelo EORTC QLQ-LC13; taxa de resposta objetiva e duração da resposta em participantes com metástases do SNC no início do estudo; percentual de pacientes com eventos adversos e eventos adversos graves; alterações nas pontuações de utilidade segundo o EQ-5D-5L. Todos os desfechos serão avaliados num horizonte de até sete anos. Ainda não existem resultados publicados do estudo, cuja previsão para finalização é novembro de 2027 (53).

ANTICORPO MONOCLONAL IgG1 HUMANO RECOMBINANTE ⁵

Necitumumabe

Necitumumabe (IMC-11F8) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humana recombinante de segunda geração direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Este fármaco se liga ao EGFR com alta afinidade, competindo com os ligantes naturais e, assim, evitando a ativação do receptor por todos os ligantes conhecidos, inibindo as sinalizações posteriores (55). Essa tecnologia apresenta registro aprovado apenas no FDA, com indicação para CPCNP metastático com histologia predominantemente escamosa.

⁵ Um tipo de proteína que é feita em laboratório e pode se ligar a certos alvos no corpo, como antígenos na superfície das células cancerígenas. Existem muitos tipos de anticorpos monoclonais, e cada anticorpo monoclonal é feito para se ligar a apenas um antígeno. Anticorpos monoclonais estão sendo usados no diagnóstico e tratamento de alguns tipos de câncer. Eles podem ser usados sozinhos ou para transportar medicamentos, toxinas ou substâncias radioativas diretamente para as células cancerígenas (76).

Uma busca no sítio do ClinicalTrials.gov foi realizada e como resultado, foi localizado um único estudo, que preencheu os critérios de elegibilidade pré-estipulados. As principais características deste estudo são apresentadas no Quadro 23 (56,57).

Quadro 23. Estudos clínicos avaliando o necitumumabe (IMC-11F8) para tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação, nome do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT00981058 (SQUIRE) (56) Fase 3	1093 pacientes adultos com CPCNP não tratados previamente, com histologia predominantemente não escamosa estágio IV	Sobrevida Geral	Estimada em até 31 meses	Ativo *-com resultados prévios (julho/2022)
NCT00982111 (INSPIRE) (57) Fase 3	633 participantes adultos com CPCNP não tratados previamente com QT e, com histologia predominantemente não escamosa estágio IV	Sobrevida Geral	Estimada em até 31,6 meses	Completo (dezembro/ 2020)

*Estudo no *Clinicaltrials.Gov* com status ativo, não recrutando ainda, porém apresenta resultados preliminares. Legenda: CPNCP: câncer de pulmão não pequenas células.

NCT00981058 (SQUIRE)

O NCT00981058 (SQUIRE) é um ECR multicêntrico, paralelo e aberto de fase 3, com objetivo de comparar a eficácia e segurança do tratamento com necitumumabe associado à QT (gencitabina + cisplatina) quando comparado apenas à QT em pacientes com CPCNP com histologia predominantemente escamosa em estágio IV não tratado anteriormente.

Neste estudo, 545 pacientes foram randomizados para receber necitumumabe 800 mg, administrado via IV nos dias 1 e 8 de cada ciclo de três semanas + quimioterapia (gencitabina 1250 mg/m² via IV no dia 1 e 8 de cada ciclo de três semanas, no máximo seis ciclos + cisplatina 75 mg/m² via IV, no dia 1 de cada ciclo de três semanas, por um máximo de seis ciclos) e 548 pacientes randomizados para receber QT apenas (gencitabina + cisplatina no mesmo esquema posológico).

A idade mediana dos participantes foi de 62 anos (variando de 32 anos a 86 anos), sendo a maioria dos pacientes do sexo masculino e caucasianos. A mediana de duração do seguimento foi 25,2 meses (IQR 19,7 a 30,5) no grupo necitumumabe quando comparada a 24,8 meses (IQR 19,4 a 31,3) do grupo controle (56,58).

Como resultado, a SG mediana foi significativamente maior no grupo necitumumabe em associação com QT (11,5 meses) quando comparada ao grupo que recebeu apenas QT (9,9 meses). O estudo também relatou resultados preliminares do desfecho secundário SLP. Os detalhes dos dois desfechos são descritos no Quadro 24 (58). Também foram realizadas análises de subgrupo com resultados prévios entretanto, os únicos com benefício estatisticamente significativo foram os subgrupos para idade ≥ 65 a < 70 anos, sexo masculino e o subgrupo de fumantes ativos (Quadro 25) (58).

Quadro 24. Resultados de eficácia do estudo NCT00981058 (SQUIRE), que comparou necitumumabe + quimioterapia *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Necitumumabe + quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Necitumumabe + quimioterapia vs. quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida global	11,5 (10,4 a 12,6)	9,9 (8,9 a 11,1)	0,84 (0,74 a 0,96)
Sobrevida livre de progressão	5,7 (5,6 a 6,0)	5,5 (4,8 a 5,6)	0,85 (0,74 a 0,98)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Tatcher, 2015 (58)

Quadro 25. Resultados da análise de subgrupo para o desfecho sobrevida global com necitumumabe para o tratamento de CPCNP .

Subgrupo	Sobrevida global com Necitumumabe + Quimioterapia (No eventos/ No total)	Sobrevida global com Quimioterapia apenas (No eventos/ No total)	Necitumumabe + Quimioterapia vs. Quimioterapia [HR (IC95%)
<u>Idade (anos):</u>			
< 65 anos	258/332	277/340	0,88 (0,74 a 1,04)
≥ 65 anos até < 70 anos	79/105	94/111	0,63 (0,46 a 0,85)
≥ 70 anos	8/108	71/97	1,03 (0,75 a 1,42)
<u>Sexo</u>			
Feminino	77/95	72/90	0,88 (0,64 a 1,21)
Masculino	341/450	370/458	0,84 (0,73 a 0,98)
<u>Raça</u>			
Caucasiano	355/457	369/456	0,86 (0,75 a 1,00)
Não-caucasiano	63/88	73/92	0,78 (0,55 a 1,09)
<u>Escala ECOG</u>			
0	117/164	139/180	0,82 (0,64 a 1,05)
1	260/332	261/320	0,85 (0,72 a 1,01)
2	41/49	42/47	0,78 (0,51 a 1,21)
<u>Histórico tabagismo</u>			
Nunca fumou ou ex-fumante com perfil de consumo leve	34/44	44/53	0,82 (0,52 a 1,29)
Atualmente fumante	383/500	398/495	0,85 (0,74 a 0,98)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%

Fonte: Thatcher, 2015 (58).

Em termos de segurança, o grupo que recebeu necitumumabe associado a QT apresentou maior percentual de pacientes (72%) com pelo menos um evento adverso de grau ≥ 3 quando comparado ao grupo que recebeu QT apenas (62%) (58). Os detalhes dos principais EAs relatados pelos participantes são apresentados no Quadro 26.

Quadro 26. Resultados de segurança do estudo NCT00981058 (SQUIRE), que comparou necitumumabe + quimioterapia vs. quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Necitumumabe + quimioterapia [No eventos/ No total (%)]				Quimioterapia [No eventos/ No total]			
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
EAs								
Neutropenia	104/538 (19)	97/538 (18)	34/538 (6)	0	99/541 (18)	106/541 (20)	43/541 (8)	0
Neutropenia febril	2/538 (<1)	3/538 (<1)	1/538 (<1)	0	1/541 (<1)	6/541 (1)	1/541 (<1)	0
Anemia	168/538 (31)	55/538 (10)	2/538 (<1)	0	189/541 (35)	56/541 (10)	3/541 (<1)	0
Trombocitopenia	62/538 (12)	38/538 (7)	17/538 (3)	0	88/541 (16)	35/541 (6)	23/541 (4)	0
Diarreia	75/538 (14)	9/538 (2)	0	0	53/541 (10)	6/541 (1)	2/541 (<1)	0
Fatiga	190/538 (35)	38/538 (7)	1/538 (<1)	0	192/541 (35)	36/541 (7)	2/541 (<1)	0
Hipomagnesemia	118/538 (22)	37/538 (7)	13/538 (2)	0	73/541 (15)	6/541 (1)	0	0
Irritação na pele	372/538 (69)	38/538 (7)	0	0	53/541 (10)	2/541 (<1)	0	0
Conjuntivite	38/538 (7)	2/538 (<1)	0	0	12/541 (2)	0	0	0
Pneumonite	3/538 (<1)	2/538 (<1)	0	1/538 (<1)	1/541 (<1)	3/541 (<1)	0	0
Eventos trombolíticos arteriais	8/538 (1)	13/538 (2)	5/538 (1)	3/538 (<1)	10/541 (2)	8/541 (1)	2/541 (<1)	1/541 (<1)
Eventos trombolíticos venosos	22/538 (4)	19/538 (4)	7/538 (1)	1/538 (<1)	15/541 (3)	5/541 (<1)	8/541 (1)	1/541 (<1)

Legenda: EAs, Eventos adversos. EA grau 1= leve; EA grau 2 =moderado; EA grau 3 = grave,EA grau 4=risco de morte; EA grau 5 = morte relacionada ao EA . Fonte: Thatcher, 2015 (58)

NCT00982111 (INSPIRE)

O NCT00982111 (INSPIRE) é um ECR paralelo, multicêntrico aberto de fase 3 que randomizou 633 pacientes para receber necitumumabe 800 mg IV nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas + QT (500 mg/m² de pemetrexede IV + 75 mg/m² de cisplatina IV, por no máximo de 6 ciclos) ou para receber apenas QT.

Nesse estudo, o recrutamento foi interrompido por recomendação do comitê independente de monitoramento e o tratamento com necitumumabe foi descontinuado nos pacientes que não completaram os dois ciclos do tratamento. Tal ação foi elaborada, pois observou-se um considerável aumento de eventos tromboembólicos fatais e não fatais e o desequilíbrio no número total de mortes por todas as causas no grupo dos pacientes que receberam necitumumabe como primeira linha de tratamento. Os principais eventos adversos relatados são apresentados no Quadro 27.

Ainda, a análise de sobrevivência, utilizada para estimar o tempo até a ocorrência do evento, mostrou que a maioria dos eventos tromboembólicos fatais aconteceram nos primeiros dois ciclos de terapia. Com base nesses resultados, foram autorizados a continuar o tratamento do estudo com necitumumabe os pacientes que completaram dois ciclos de tratamento (definido como a conclusão do ciclo 2, no dia 8). Porém, os pacientes que continuaram recebendo necitumumabe foram solicitados a fornecer consentimento informando sua continuidade no tratamento (55,57).

Quadro 27. Resultados de segurança do estudo NCT00982111 (INSPIRE), que comparou necitumumabe + quimioterapia *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Necitumumabe + quimioterapia [No eventos/ No total (%)]				Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]			
	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Qualquer grau	Grau 3	Grau 4	Grau 5
EAs								
Neutropenia	97/304 (32)	40/304 (13)	15/304 (5)	0	101/312 (32)	51/312 (16)	6/312 (2)	0
Anemia	79/304 (26)	22/304 (7)	1/304 (<1)	0	98/312 (31)	23/312 (7)	1/312 (<1)	0
Fatiga	169/304 (56)	33/304 (11)	1/304 (<1)	0	159/312 (51)	18/312 (6)	1/312 (<1)	0
Hipomagnesemia	81/304 (27)	14/304 (5)	9/304 (3)	0	40/312 (13)	4/312 (1)	3/312 (1)	0
Irritação na pele	230/304 (76)	44/304 (15)	1/304 (<1)	0	49/312 (16)	1/312 (<1)	0	0
Doenças oculares	49/304 (16)	0	0	0	36/312 (12)	1/312 (<1)	0	0

Desfecho	Necitumumabe + quimioterapia [No eventos/ No total (%)]				Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]			
Doença pulmonar intersticial	4/304 (1)	0	0	0	3/312 (1)	0	1/312 (<1)	1/312 (<1)
Eventos trombolíticos arteriais	13/304 (4)	4/304 (1)	1/304 (<1)	3/304 (1)	18/312 (6)	6/312 (2)	0	5/312 (2)
Eventos trombolíticos venosos	40/304 (13)	18/304 (6)	2/304 (<1)	3/304 (1)	26/312 (8)	6/312 (2)	1/312 (<1)	4/312 (1)

Legenda: EAs, Eventos adversos. EA grau 1= leve; EA grau 2 =moderado; EA grau 3 = grave, EA grau 4=risco de morte; EA grau 5 = morte relacionada ao EA

Fonte: Paz-Ares,2015 (59)

Em relação à eficácia do necitumumabe associado a QT quando comparado a QT apenas, os resultados para o desfecho primário SG, após a análise de intenção de tratar, evidenciou que não existiu diferença entre os grupos (Quadro 28). Portanto, como própria conclusão do autor do estudo, é improvável que a utilização do necitumumabe associado a pemetrexede e a cisplatina resulte em algum benefício nesta população (57,59).

Quadro 28. Resultados de eficácia do estudo NCT00982111 (INSPIRE), que comparou necitumumabe *versus* quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Necitumumabe + quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Necitumumabe + quimioterapia <i>versus</i> quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida global	11,3 (9,5 a 13,4)	11,5 (10,1 a 13,1)	1,01 (0,84 a 1,21)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%

Fonte: Paz-Ares,2015 (59)

Amivantamabe

O amivantanabe é um anticorpo monoclonal humano bioespecífico dirigido contra os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e do fator de transição epitelial mesenquimal (MET). Possui ação anti-EGFR-MET para CPCNP caracterizado por mutações no EGFR e amplificação de MET.

Em maio de 2021, o medicamento recebeu sua primeira aprovação, no FDA,

para pacientes adultos com CPCNP localmente avançado ou metastático, com mutações de inserção EGFR éxon 20, cuja doença progrediu durante ou após regime quimioterápico à base de platina.

O FDA concedeu aprovação acelerada ao fármaco devido à taxa de resposta geral e à duração da resposta observada em estudo de fase 1. A aprovação contínua dependerá da verificação e descrição dos benefícios clínicos em estudos confirmatórios (60,61).

Na EMA, o medicamento recebeu autorização condicional de introdução no mercado porque supre uma necessidade médica não atendida e o benefício da disponibilidade imediata supera o risco (interesse de saúde pública) (62). No Brasil, o medicamento ainda não possui registro na Anvisa.

O amivantanabe é de administração semanal intravenosa a cada quatro semanas na posologia de 1.050 mg em pacientes com peso < 80 kg e de 1.400 mg naqueles ≥ 80 kg, e, posteriormente, a cada duas semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A primeira dose deve ser dividida em duas e administrada nos dias 1 e 2 (61). O Quadro 29 apresenta os ECR fase 3 ou superior investigados para CPCNP localizados no ClinicalTrials.gov.

Quadro 29. Estudos clínicos avaliando o amivantamabe para CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04538664 (63) Fase 3	300 pacientes com CPCNP avançado ou metastático caracterizado por mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) Éxon 20	Sobrevida livre de progressão	Até 18 meses	Recrutando (novembro/2024)
NCT04487080 (64) Fase 3	1000 pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com mutação do EGFR	Sobrevida livre de progressão	Até 42 meses aproximadamente	Recrutando (março/2026)

Código de identificação do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT04988295 (65) Fase 3	500 pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático com EGFR mutado (deleções do Éxon 19 ou substituição do Éxon 21 L858R) após falha de osimertinibe	Sobrevida livre de progressão	Até 17 meses	Ainda não recrutando (novembro/2025)

Legenda: CPCNP: câncer de pulmão não pequenas células; EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico.

NCT04538664

O estudo NCT04538664 é um ECR paralelo, aberto, de fase 3 que avaliará a eficácia do amivantamabe em combinação com QT (carboplatina-pemetrexede)^t *versus* QT isolada^u em 300 participantes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático caracterizado por mutações EGFR Éxon 20 e *performance status* ECOG 0 ou 1 (63).

O desfecho primário do estudo é a sobrevida livre de progressão que será avaliada por uma central independente por até 18 meses. Os desfechos secundários incluirão: taxa de resposta objetiva, seja parcial ou completa; sobrevida global; duração da resposta; tempo até a terapia anticâncer subsequente (tempo desde a data de randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento em estudo ou morte); sobrevida livre de progressão após a primeira terapia subsequente (tempo desde a randomização até o primeiro evento de progressão subsequente àquele usado para a variável primária - SLP ou morte após o início da próxima linha de tratamento); tempo até progressão

^t Os participantes receberão 500 mg/m² IV de pemetrexede (com suplementação de vitaminas) no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, em combinação com carboplatina por até 4 ciclos e, em seguida, monoterapia como manutenção até a progressão da doença. A dose de carboplatina em área sob a curva de concentração-tempo de 5 mg/mL/min (AUC 5) IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, por até 4 ciclos.

^u A carboplatina será administrada como infusão IV, AUC 5 no dia 1 de cada ciclo de 21 dias por até 4 ciclos. O pemetrexede será administrado como infusão IV, 500 mg/m² (com suplementação de vitaminas) no dia 1 de cada ciclo de 21 dias e, em seguida, como monoterapia de manutenção até a progressão da doença.

sintomática; incidência e gravidade de eventos adversos; número de participantes com anormalidades clínicas laboratoriais (hematologia, coagulação sanguínea, amostras da urina e outros); número de participantes com anormalidades no exame físico; concentração sérica de amivantamabe; número de participantes com anticorpos anti-amivantamabe; qualidade de vida, avaliada por meio do questionário EORTC-QLQ-C30; resultados relatados pelo paciente acerca da função física, por meio do *Patient Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function (PROMIS-PF)* (63). Diferentemente do desfecho primário, os desfechos secundários estão previstos para serem avaliados por até 48 meses. O estudo ainda não tem resultados publicados e a previsão para conclusão é novembro de 2024.

NCT04487080

O estudo NCT04487080 é um ECR paralelo, duplo-cego, fase 3 que tem por objetivo avaliar a eficácia da combinação amivantamabe e lazertinibe em comparação com osimertinibe em 1.000 pacientes com CPCNP localmente avançado ou metastático, EGFR positivo (deleções do Éxon 19 ou substituição do Éxon 21 L858R). Para tanto, o estudo considerou 3 braços: i) amivantamabe e lazertinibe^v; ii) osimertinibe + placebo de lazertinibe^w; e iii) lazertinibe + placebo osimertinibe^x.

Para serem incluídos no ECR, os pacientes devem ser virgens de tratamento e não elegíveis para terapia curativa, incluindo ressecção cirúrgica ou quimiorradiação.

O desfecho principal que será avaliado no estudo é a sobrevida livre de progressão, avaliada por uma central independente. Como desfechos secundários,

^v Neste braço, os participantes receberão amivantamabe IV em ciclos de 28 dias - 1x/semana no ciclo 1 e nos ciclos subsequentes a cada 2 semanas, na dose de 1050 mg se o peso corporal for menor que 80kg ou 1400 mg se peso corporal for maior ou igual a 80 kg. Lazertinibe será administrado VO 1x/dia 240 mg.

^w Os participantes receberão osimertinibe 80 mg VO 1x/ dia mais placebo correspondente de lazertinibe 240 mg VO 1x/dia.

^x Os participantes receberão lazertinibe 240 mg VO 1x/dia mais o placebo correspondente de osimertinibe 80 mg VO 1x/dia.

serão avaliados: sobrevida global; taxa de resposta objetiva; duração da resposta; sobrevida livre de progressão após primeira terapia subsequente; tempo para progressão sintomática; sobrevida livre de progressão intracraniana; incidência e gravidade de eventos adversos; número de pacientes com anormalidades clínico-laboratoriais; número de pacientes com anormalidades nos sinais vitais; número de pacientes com anormalidades no exame físico; concentração sérica de amivantamabe; concentração plasmática de lazertinibe; número de pacientes com anticorpos anti-amivantamabe; sintomas de CPCNP (tosse, dor, dispneia, fadiga e falta de apetite) avaliados por meio do questionário NCSLC-SAQ, delta da pontuação em relação à linha de base; qualidade de vida avaliada por meio do questionário EORTC-QLQ-C30, variação da pontuação em relação à linha de base. Todos os desfechos serão mensurados num seguimento de até 42 meses (aproximadamente). Até o momento, não há nenhum resultado publicado. O estudo está previsto para ser concluído em março de 2026 (64).

NCT04988295

O estudo NCT04988295 é um ECR paralelo, aberto, fase 3 que incluirá 500 pacientes com diagnóstico confirmado histológica ou citologicamente de CPCNP avançado ou metastático, com EGFR mutado, *performance status* ECOG 0 ou 1, previamente tratados com osimertinibe e que apresentaram falha terapêutica (65).

Nesse estudo, serão comparados três tratamentos: a) amivantamabe e lazertinibe em combinação com QT à base de platina - lazertinibe, amivantamabe, carboplatina e pemetrexede (LACP)^y; b) amivantamabe, carboplatina e pemetrexede (ACP)^z e c) QT à base de platina com carboplatina e pemetrexede

^y Os participantes receberão lazertinibe VO junto com amivantamabe, pemetrexede e carboplatina IV por até 4 ciclos (cada um com 21 dias). Após 4 ciclos, os participantes receberão lazertinibe, pemetrexede e amivantamabe como manutenção até a progressão da doença.

^z Os participantes receberão amivantamabe, pemetrexede e carboplatina como infusão IV por até 4 ciclos (de 21 dias cada). Após 4 ciclos, os participantes receberão amivantamabe e pemetrexede como manutenção até a progressão da doença.

(CP)^{aa} (65).

O desfecho primário do estudo será a sobrevida livre de progressão que será avaliada por uma central independente por até 17 meses. Os desfechos secundários incluirão: resposta objetiva, seja parcial ou completa; sobrevida global; duração da resposta; tempo até a terapia anticâncer subsequente (tempo desde a data de randomização até a data de início da terapia anticâncer subsequente após a descontinuação do tratamento em estudo ou morte, o que ocorrer primeiro); sobrevida livre de progressão avaliada após a primeira terapia subsequente (tempo desde a randomização até a data da segunda progressão objetiva da doença, após o início da terapia anticâncer subsequente); tempo até progressão sintomática; sobrevida livre de progressão intracraniana; número de participantes com eventos adversos; número de participantes com anormalidades clínicas laboratoriais (química do soro, hematológica, coagulação sanguínea, urinálise e outros), concentração sérica de amivantamabe; concentração plasmática de lazertinibe; número de participantes com anticorpos anti-amivantamabe; avaliação de sintomas de CPCNP (tosse, dor, dispneia, fadiga e apetite), por meio do questionário NSCLC-SAQ; qualidade de vida, avaliada por meio do questionário EORTC-QLQ-C30; função física com uma medida de desfechos relatados pelos pacientes - PRO por meio do *Patient Reported Outcomes Measurement Information System-Physical Function (PROMIS-PF)*^{bb}. A maioria prevista para ser avaliada por até 17 meses (como ocorrerá no desfecho primário), exceto os desfechos de segurança e sobrevida global que serão avaliados por um período maior, de até 48 meses (65).

^{aa} Os participantes receberão pemetrexede em combinação com carboplatina IV por até 4 ciclos (cada um de 21 dias). Após 4 ciclos, os participantes receberão pemetrexede como manutenção até a progressão da doença.

^{bb} Sistema de informação de medição de resultados relatados pelo paciente - Função física (PROMIS-PF) [Prazo: até 17 meses] O PROMIS-PF é usado para caracterizar e compreender melhor a saúde geral, o nível de deficiência física e o bem-estar geral. A função física é a base para as medidas de resultados relatados de pacientes (PRO) gerais e específicos de câncer comumente usados (65).

ANTICORPO MONOCLONAL ANTI PD-1^{cc}

Cemiplimabe

O cemiplimabe (REGN2810) é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina (Ig) G4 humana recombinante que se liga ao PD-1 nas células do sistema imunológico. Esse mecanismo possibilita o bloqueio da interação com PD-L1 e PD-L2 e a inibição da resposta imune mediada por PD-1, incluindo a resposta imune antitumoral (66).

O cemiplimabe é um medicamento que possui aprovação para o tratamento de pacientes com CPCNP avançado ou metastático nas agências internacionais EMA e FDA, até o momento. Após a busca e aplicação dos critérios de elegibilidade preestabelecidos, foram localizados três estudos de fase 3 de pesquisa registrados no ClinicalTrials.gov (Quadro 30).

Quadro 30. Estudos clínicos avaliando o cemiplimabe (REGN 2810) para tratamento de CPCNP registrados na plataforma ClinicalTrials.gov.

Código de identificação, nome do estudo e Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/ Previsão de término do estudo
NCT03409614 (EMPOWER-Lung 3) (67) Fase 3	790 pacientes adultos com CPCNP avançado ou metastático	Sobrevida global	Estimada em até 32 meses	Ativo*- com resultados preliminares (maio/2023)
NCT03088540 (EMPOWER-Lung 1) (68) Fase 3	712 pacientes adultos com CPCNP avançado ou metastático com expressão PD-L1 em $\geq 50\%$ e status de desempenho do ECOG de 0-1	Sobrevida livre de progressão e Sobrevida global	Estimadas em até 68 meses	Ativo* - com resultados preliminares (novembro/ 2022)
NCT03515629 (69) Fase 3	5 pacientes adultos com CPCNP avançado ou metastático com expressão PD-L1 em $\geq 50\%$ e status de desempenho do ECOG de ≤ 1	Sobrevida livre de progressão	Estimada em até 32 meses	Completo (julho/2021)

*Estudo no *Clinicaltrials.gov* com status ativo, não recrutando ainda, porém apresentando resultados

^{cc} O receptor de ponto de controle imunológico PD-1 é um regulador chave de células T efectoras específicas do antígeno e um alvo promissor para imunoterapia do câncer (78).

preliminares.

Legenda: CNPCP, câncer de pulmão não pequenas células; PD-L1, inibidor do ligante de morte programada 1; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*.

NCT03409614 (EMPOWER-Lung 3)

O NCT03409614 (EMPOWER-Lung 3) é um ECR multicêntrico de fase 3, realizado em duas partes avaliando 790 pacientes com CPNP avançado com expressão PD-L1 < 50%. A parte 1 é aberta (sem processo de cegamento) e tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança das combinações de cemiplimabe, ipilimumabe e QT dupla à base de platina em pacientes com expressão PD-L1 em menos de 50% das células tumorais (67,70).

A parte 2 do estudo é realizada de forma duplo-cega comparando a eficácia e a segurança do cemiplimabe (na dose de 350 mg IV - uma vez a cada 3 semanas) associado a QT a base de platina (quatro ciclos) *versus* placebo associado a QT por 108 semanas ou até a progressão da doença (67,70).

O desfecho primário deste estudo é a SG e foi planejada a inclusão de 466 pacientes, que foram randomizados para receber cemiplimabe associado a QT (n=312) ou placebo associado a QT (n=154). A idade mediana dos participantes foi 63 anos (IQR 25-84 anos) (67,70).

Os resultados preliminares envolvem dados da análise interina pré-especificada da parte 2 deste estudo (70). A duração mediana do seguimento foi de 16,3 meses (IQR 13,9 a 19,1) para os pacientes que receberam cemiplimabe associado a QT e 16,7 meses (IQR 14,2 a 19,0) para os pacientes que receberam placebo associado a QT e a idade mediana dos participantes incluídos foi de 63 anos (IQR 25-84 anos) (70).

A SG mediana foi estatisticamente significante maior no grupo que recebeu cemiplimabe + QT (21,9 meses) quando comparado ao grupo que recebeu placebo associado a QT (13,0 meses) (Quadro 31). Em relação à segurança do uso do

cemiplimabe, foi observada maior incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 no grupo que recebeu cemiplimabe associado a QT (43,6%) quando comparado a 31,4% dos pacientes que receberam placebo associado a QT (67,70).

Quadro 31. Resultados do estudo com cemiplimabe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Cemiplimabe + quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Placebo + quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Cemiplimabe + quimioterapia vs. placebo + quimioterapia [HR (IC95%); p-valor]
Sobrevida global	21,9 (15,5 a NI)	13,0 (11,9 a 16,1)	0,71 (0,53 a 0,93); p=0,014

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Gogishvili, 2021 (70).

NCT03088540 (EMPOWER-Lung -1)

O NCT03088540 (EMPOWER-Lung -1) é um ECR multicêntrico, paralelo e aberto de fase 3. Participam deste estudo 712 pacientes adultos (≥ 18 anos de idade), com CPCNP com confirmação histológica ou citológica para escamoso ou não escamoso estágios IIIB, IIIC ou estágio IV e presença de tumores com expressão de PD-L1 $\geq 50\%$ (68).

Além desses critérios os pacientes precisam apresentar ECOG 0-1, e presença de pelo menos uma lesão mensurável de acordo com os critérios de avaliação do RECIST 1.1 (71).

Os pacientes foram randomizados para receber cemiplimabe 350 mg administrado IV a cada três semanas (no máximo 108 semanas) ou para receber de 4 a 6 ciclos de QT a base de platina - a depender da escolha do investigador - (possíveis esquemas: i) pemetrexede 500 mg/m² IV + cisplatina 75mg/m² IV ; ii) pemetrexede 500 mg/m² IV + carboplatina IV - AUC de 5 ou 6 mg/ml/minuto; iii) paclitaxel 200 mg/m² IV + cisplatina 75 mg/m²; iv) paclitaxel 200 mg/m² IV + carboplatina IV- AUC de 5 ou 6 mg/mL/minuto; v) gencitabina 1.250 mg/m² IV + cisplatina 100 mg/m² IV ou vi) gencitabina 1.250 mg/m² IV + carboplatina IV- AUC

de 5 ou 6 mg/mL/minuto) (71).

Esse estudo apresentou resultados preliminares em fevereiro de 2020 com dados de 710 pacientes randomizados que receberam cemiplimabe (n=356) ou QT (n=354). Dois pacientes adicionais foram incluídos depois da apresentação dos resultados preliminares. Além disso, o monitoramento realizado pelo patrocinador deste estudo revelou que as amostras de pacientes testados antes de agosto de 2018 não foram analisadas de forma consistente de acordo com as instruções de uso do ensaio e foram afetadas por falhas no instrumento de teste (71).

Conseqüentemente, por solicitação do FDA ao patrocinador, foi realizado um reteste para a população pré-especificada de PD-L1 de pelo menos 50% com base nas instruções de uso do fabricante do ensaio (ou seja, aqueles que tiveram PD-L1 de pelo menos 50% no reteste e aqueles que foram testados depois de agosto de 2018 e não foram afetados pelo problema de teste) (71).

Assim, a população com expressão de PD-L1 de no mínimo 50% (população pretendida do estudo e conforme solicitado pelo FDA) consistiu em um total de 563 pacientes (n=283 no grupo cemiplimabe e n= 280 no grupo QT) (71).

Na população com expressão de PD-L1 de pelo menos 50%, a mediana de duração do seguimento foi de 10,8 meses (IQR 7,6 a 15,8) no grupo cemiplimabe *versus* 10,9 meses (IQR 7,8 a 15,6) no grupo QT. Como resultado dos desfechos primários, a mediana da SG não foi alcançada no grupo que recebeu cemiplimabe (IC 95% 17,9 - não avaliado) quando comparado a 14,2 meses (IC 95% 11,2 a 17,5) no grupo QT. Entretanto, a SLP mediana foi maior no grupo que recebeu cemiplimabe (8,2 meses; IC 95% 6,1 a 8,8) quando comparado a 5,7 meses (IC 95% 4,5 a 6,2) no grupo que recebeu apenas QT (Quadro 32).

A avaliação da SG demonstrou benefício com cemiplimabe evidentes em todos os subgrupos examinados, exceto nos pacientes do sexo feminino (Quadro 33) (71).

Quadro 32. Resultados do estudo com cemiplimabe para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Cemiplimabe + quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Quimioterapia [Mediana, meses (IC 95%)]	Cemiplimabe + quimioterapia vs. Quimioterapia [HR (IC95%)]
Sobrevida global	Não alcançada (17,9% a NA)	14,2 (11,2 a 17,5)	0,57 (0,42 a 0,77)
Sobrevida livre de progressão	8,2 (6,1 a 8,8)	5,7 (4,5 a 6,2)	0,54 (0,43 a 0,68)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%.; NA, não avaliado.

Fonte: Sezer,2021 (71).

Quadro 33. Resultados da análise de subgrupo para o desfecho sobrevida global com cemiplimabe para o tratamento de CPCNP.

Subgrupo	Sobrevida global com cemiplimabe + QT (No eventos/ No total)	Sobrevida global com QT apenas (No eventos/ No total)	Cemiplimabe + QT vs. QT apenas [HR (IC95%)]
<u>Idade (anos):</u>			
< 65 anos	41/157	50/147	0,66 (0,44 a 1,00)
≥65 anos	29/126	55/133	0,48 (0,30 a 0,76)
<u>Sexo</u>			
Masculino	58/248	92/231	0,50 (0,36 a 0,69)
Feminino	12/35	13/49	1,11 (0,49 a 2,52)
<u>Região</u>			
Europa	55/215	84/216	0,54(0,39 a 0,77)
Ásia	5/31	7/29	0,76 (0,24 a 2,41)
Resto do mundo	10/37	14/35	0,59 (0,26 a 1,33)
<u>Escala ECOG</u>			
0	18/77	23/75	0,77 (0,41 a 1,44)
1	52/206	82/205	0,54 (0,38 a 0,76)
<u>Histologia</u>			
Escamoso	30/112	48/121	0,48 (0,30 a 0,77)
Não escamoso	40/161	57/159	0,64(0,43 a 0,96)
<u>Metástase cerebral</u>			
Sim	4/34	12/34	0,17 (0,04 a 0,76)
Não	66/249	93/246	0,60(0,44 a 0,83)
<u>Estágio do câncer</u>			
Local avançado	9/45	15/42	0,48 (0,20 a 1,14)
Metastático	61/238	90/238	0,59(0,43 a 0,82)

Legenda: HR, *Hazard Ratio*; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%

Fonte: Sezer, 2021 (71)

Em relação à segurança, os eventos adversos emergentes do tratamento de grau 3-4 ocorreram em 28% dos pacientes tratados com cemiplimabe e em 39% dos tratados com QT (71). Os principais EAs observados pelos pacientes são apresentados no Quadro 34.

Quadro 34. Resultados de segurança do estudo NCT03088540 (EMPOWER-Lung -1) que comparou cemiplimabe + quimioterapia vs. quimioterapia para o tratamento de CPCNP.

Desfecho	Cemiplimabe + quimioterapia [No eventos/ No total (%)]				Quimioterapia [No eventos/ No total (%)]			
	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5	Grau 1-2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
EAs								
Qualquer EA	154/355 (43)	36/355 (10)	5/355 (1)	9/355 (3)	169/342 (49)	92/342 (27)	35/342 (10)	7/342 (2)
Aumento da alanina transferase	18/355 (5)	3/355 (1)	0	0	12/342 (4)	0	0	0
Diminuição do apetite	17/355 (5)	1/355 (<1)	0	0	48/342 (14)	1/342 (<1)	0	0
Aumento aspartato aminotransferase	17/355 (5)	5/355 (1)	0	0	11/342 (3)	1/342 (<1)	0	0
Anemia	16/355 (5)	2/355 (1)	0	0	101/342 (30)	49/342 (14)	2/342 (1)	0
Irritação na pele	15/355 (4%)	3/355 (1)	0	0	8/342 (2)	0	0	0
Diarreia	14/355 (4)	1 (<1)	0	0	17/342 (5)	6/342 (2)	0	0
Náusea	14/355 (4)	0	0	0	87/342 (25)	3/342 (1)	1/342 (<1)	0

Legenda: EAs, Eventos adversos: EA grau 1= leve; EA grau 2 =moderado; EA grau 3 = grave, EA grau 4=risco de morte; EA grau 5 = morte relacionada ao EA

Fonte: Sezer, 2021 (71) .

NCT03515629

O NCT03515629 é um ECR piloto, paralelo, aberto de fase 3, com cinco pacientes avaliando cemiplimabe + ipilimumabe ou cemiplimabe + ipilimumabe associado a 2 ciclos de QT à base de platina quando comparado a pembrolizumabe administrado IV no tratamento da primeira linha de pacientes com CPCNP com histologia escamosa ou não escamoso avançada e com expressão em PD-L1 em \geq 50% das células tumorais (69).

O desfecho primário foi SLP. Este estudo encontra-se com *status* concluído no sítio do ClinicalTrials.gov, entretanto, seus resultados não foram publicados nesta base de registro ou em outras bases de dados (69).

5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Diante de uma vasta gama de diferentes tecnologias sendo estudadas para a avaliação e manejo do CPCNP, neste presente informe foram priorizadas apenas medicamentos de fase 3 e 4 de pesquisa clínica com um horizonte mais próximo para aprovação por agências regulatórias (considerou-se apenas os medicamentos com registro menor que 5 anos nas agências internacionais [EMA e FDA] e de até dois anos para os medicamentos com registro na Anvisa para qualquer linha de tratamento de CPCNP). Assim, uma lista das tecnologias que não foram contempladas neste informe e as razões para a exclusão estão descritos no Anexo 1.

6. LIMITAÇÕES

Alguns estudos incluídos neste Informe apresentaram resultados preliminares, esses ensaios ainda não foram finalizados e conclusões sobre a eficácia e segurança das tecnologias identificadas são preliminares. Assim, este aspecto deve ser levado em consideração durante a interpretação dos dados. Ainda, há registros de medicamentos, que estão em fase de pesquisa, sem dados preliminares disponíveis e que, a eficácia e segurança ainda precisam ser estabelecidas pelas agências regulatórias internacionais e nacionais para o tratamento do CPCNP. Portanto, não foi possível, até a elaboração deste Informe, avaliar tais medicamentos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer (CA) de pulmão é uma das principais causas de mortalidade por câncer no Brasil, e o tipo de CA mais incidente no mundo, atingindo 11,6% de todos os

novos casos (72). O CPCNP é o subtipo mais comumente diagnosticado em estágios avançados e apresenta baixas taxas de sobrevida (2).

Adicionalmente, esses pacientes também apresentam qualidade de vida impactada por diferentes fatores, tais como estadiamento da doença e o tipo de tratamento recomendado, além dos aspectos peculiares de cada indivíduo, que impactam diretamente nos desfechos clínicos destes pacientes.

Atualmente, inúmeras pesquisas sobre CA de pulmão estão em desenvolvimento em diversos centros de estudos espalhados pelo mundo. Entre as pesquisas, a expansão da caracterização molecular do câncer e a descoberta de eventos mutacionais acionáveis, além do desenvolvimento de terapias-alvo, que são terapias inovadoras e precisas, estão entre os destaques na oncologia para o tratamento do CA de pulmão. Entretanto, o acesso aos testes moleculares ainda é limitado no Brasil e as estratégias de acesso e incorporação continuam a ser desafios significativos nos países em desenvolvimento.

Este Informe buscou apresentar as tecnologias em estudo para o tratamento de CPCNP com foco naquelas que se encontram na fase 3 ou 4 de pesquisa clínica. Para isso, foram incluídas dez tecnologias que preencheram os critérios de elegibilidade pré-especificados e que contribuirão para o mapeamento das inovações em tecnologia no setor de saúde, podendo ser utilizadas como subsídio na tomada de decisão relacionada à gestão de medicamentos realizadas no sistema.

Os dois inibidores da tirosina quinase RET selpercatinibe e pralsetinibe, o inibidor da tirosina quinase NTKR/ROS1 entrectinibe e o anticorpo monoclonal amivantamabe estão dentre as tecnologias avaliadas que apresentam estudos em fase de recrutamento, sem resultados publicados, tornando inviável a análise de eficácia e segurança desses medicamentos.

Além disso, um ensaio clínico avaliando a associação do cemiplimabe +

ipilimumabe está como concluído no sítio do *ClinicalTrials.gov*; porém, seus resultados, até o momento, não foram disponibilizados no próprio sítio e nem publicados nas bases de dados de pesquisa, impossibilitando a análise crítica da atuação do fármaco nos desfechos clínicos importantes para os pacientes com CPCNP com expressão de PD-L1. As demais tecnologias apresentam resultados preliminares dos desfechos primários avaliados. Inclusive um estudo com brigatinibe que já está concluído.

O ceritinibe está sendo avaliado por dois estudos com indicações distintas quanto à linha de tratamento. Tanto no estudo ASCEND-4, que avaliou o ceritinibe como primeira linha de tratamento, quanto no estudo ASCEND-5, que avaliou o ceritinibe nos pacientes previamente tratados com quimioterapia e crizotinibe, observou-se ganho na sobrevida livre de progressão. Ambos os tratamentos apresentaram perfil de segurança semelhantes, com frequência de eventos adversos superiores a 95% (21,24,25). Os resultados do estudo ASCEND-4 subsidiaram a aprovação da tecnologia para a indicação da primeira linha de tratamento nas agências regulatórias internacionais.

O necitumumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humano recombinante, em avaliação no estudo SQUIRE para o tratamento da primeira linha de pacientes com CPCNP avançado com histologia predominantemente não escamosa, resultou em ganho em sobrevida global com o uso de necitumumabe. No entanto, esses pacientes apresentam mais EA de grau 3 ou superior (56,58). Já, em um outro estudo (INSPIRE), que também avaliou o necitumumabe como tratamento da primeira linha do CPCNP, teve seu recrutamento interrompido em 2011 pelo comitê de monitoramento independente. Essa recomendação foi feita com base em dados analisados sobre eventos tromboembólicos fatais e não fatais e pelo número geral de mortes por todas as causas observadas nos pacientes que receberam necitumumabe. Deste modo, concluiu-se que o tratamento experimental era desvantajoso para os pacientes (57,59). Ademais, a agência regulatória EMA retirou

a aprovação deste medicamento na União Europeia.

Os dois estudos avaliando cemiplimabe, anticorpo monoclonal anti PD-1, apresentaram resultados de ganho em sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global. Em relação ao perfil de segurança, os resultados divergem entre os estudos. No EMPOWER-Lung 3, o cemiplimabe foi associado a uma maior incidência de eventos adversos de grau > 3 (70). Já no EMPOWER-Lung 1, os pacientes que receberam cemiplimabe apresentaram menos eventos adversos de grau 3-4 emergentes do tratamento quando comparado à QT (71).

Um estudo piloto avaliando cemiplimabe não apresentou dados publicados, portanto, não foi possível avaliar o perfil de segurança e efetividade na população investigada neste ensaio clínico (69). Contudo, os resultados do EMPOWER-lung 3 subsidiaram a aprovação da tecnologia para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP avançado ou metastático não candidatos a quimiorradiação definitiva.

De acordo com os resultados do estudo concluído com brigatinibe, inibidor de tirosina quinase ALK, ROS1 e do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF 1R), a tecnologia foi capaz de promover incrementos em sobrevida livre de progressão quando comparada ao crizotinibe. Contudo, não houve diferença na probabilidade de sobrevida em 2 anos. Ambos os tratamentos apresentaram perfil de segurança semelhantes, com frequência de eventos adversos graus 3-4 acima de 60% (29–31).

Resultados semelhantes foram encontrados para o lorlatinibe, inibidor de tirosina quinase ALK e ROS1. O estudo com resultados publicados mostrou que o percentual de pacientes sem progressão da doença em 12 meses foi superior no grupo lorlatinibe comparado ao grupo crizotinibe. O percentual de pacientes que continuavam recebendo o tratamento por ao menos 12 meses foi superior no grupo que recebeu a intervenção de interesse. Entretanto, o lorlatinibe foi associado a

uma quantidade maior de eventos adversos de grau 3 ou 4 (principalmente alteração lipídica) do que crizotinibe, mas não houve diferença entre os grupos quanto à descontinuação terapêutica por eventos adversos (34–36).

O único estudo com resultados até o momento sobre o dacomitinibe, inibidor de tirosina quinase EGFR, apontou sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas superiores no grupo que recebeu dacomitinibe comparado ao gefitinibe. De forma geral, não houve diferença quanto ao perfil de segurança entre os tratamentos. E a duração média do tratamento no ponto de corte de dados foi de 15,3 meses (IQR 6,9–20,9) no grupo dacomitinibe e 12,0 meses (IQR 7,3–18,4) no grupo gefitinibe (45–48).

Com base nesses dados, observa-se que selpercatinibe, pralsetinibe, entrectinibe e amivantamabe, embora estejam sendo avaliados em estudos de fase 3, ainda estão em fases iniciais e, portanto, em um horizonte mais distante.

Após a divulgação dos resultados do necitumumabe e cemiplimabe, é possível que estudos de fase 3 sejam propostos para verificar os dados de eficácia e segurança desses medicamentos. Brigatinibe e lorlatinibe, por sua vez, apresentam estudos completos ou próximos de finalização.

As tecnologias avaliadas já possuem aprovação (seja definitiva ou condicional) como terapia para CPCNP em ao menos uma agência regulatória externa (consideradas EMA e FDA). Caso sejam aprovadas pela Anvisa, pode haver pressão por acesso no cenário nacional, seja por judicialização ou por solicitação de incorporação ao Sistema Único de Saúde - SUS.

Os avanços nos conhecimentos quanto ao desenvolvimento do CPCNP embora ainda não completamente elucidados, permitiram o desenvolvimento de terapias direcionadas a alvos e vias de sinalização específicos, o que pode resultar em maior controle da doença e de seus impactos. Uma vez obtida a aprovação por agências regulatórias e solicitada a incorporação destas tecnologias, análises cuidadosas

devem ser feitas quanto ao perfil de segurança e eficácia, além do impacto econômico que possam gerar ao sistema de saúde.

Para que ocorra a oferta desses medicamentos no SUS, é necessária a análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria 957, de 26 de setembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer Pulmão. [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 1]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957_26_09_2014.html
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A BF. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
3. Araujo LH, Baldotto C, De Castro Junior G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C et al. Câncer de pulmão no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55–64.
4. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer No Brasil. [Internet]. INCA/Ministério da Saúde; 2019 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
5. Leighl NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: first-, second-, and third-line. *Curr Oncol [Internet]*. 2012 Jun;19(Suppl 1):S52–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787411>
6. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, Raez L, Santos E RC. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med*. 2017;4(13).
7. Knust RE. Estimativa dos custos diretos da assistência oncológica do câncer de pulmão não pequenas células avançado em um hospital público de referência. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/37389>
8. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N RR. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1–12.
9. Rossi A, Maione P, Santabarbara G, Sacco PC, Casaluce F, Sgambato A et al. The safety of second-line treatment options for non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(4):471–9.
10. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes Da Silva. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer [Internet]. 6. ed. rev. INCA, editor. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: livro-abc-6-edicao-2020.pdf; 2020. 112 p. Available from: www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos [Internet]. 6. ed. INCA, editor. Rio de Janeiro; 2004. 254p p. Available from: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf
12. Takeda Pharma Ltda. Bula do EVOBRIG® brigatinibe [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351802213201857/?substancia=>

13. Gori B, Ricciardi S, Fulvi A, Intagliata S, Del Signore E de MF. New antiangiogenics in non-small cell lung cancer treatment: Vargatef™ (BIBF 1120) and beyond. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:429–440.
14. Araujo LH de L, Baldotto CS, Zukin M, de Alencar Camara Vieira, FM, Victorino AP, Rocha VR, Helal RC, Salem JH, Teich N FC. Sobrevida e fatores prognósticos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas assistidos na saúde suplementar. *Rev Bras Epidemiol.* 2014;17(4):1001–1014.
15. Wang J, Chen J, Guo Y, Wang B CH. Strategies targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(32):53854–53872.
16. González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A CA. Nintedanib en cáncer de pulmón. [Internet]. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respeusta Rápida 538. 2017 [cited 2020 Aug 8]. p. Buenos Aires. Available from: Disponible en www.iecs.org.ar.
17. Morabito A. Second-line treatment for advanced NSCLC without actionable mutations: is immunotherapy the ‘panacea’ for all patients? *BMC Med.* 2018;16(1):24.
18. Popat S, Grohé C, Corral J, Reck M, Novello S, Gottfried M, Radonjic D, Kaiser R. Anti-angiogenic agents in the age of resistance to immune checkpoint inhibitors: Do they have a role in non-oncogene-addicted non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2020;144:76–84.
19. Reck M, Garassino MC, Imbimbo M, Shepherd FA, Socinski MA, Shih J-Y, Tsao A, Lee P, Winfree KB, Sashegyi A, Cheng R, Varea R, Levy B GE. Antiangiogenic therapy for patients with aggressive or refractory advanced non-small cell lung cancer in the second-line setting. *Lung Cancer.* 2018;120:62–69.
20. Ulahannan SV BJ. Antiangiogenic agents in combination with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Invest.* 2011;29(4):325–337.
21. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2017 Mar;389(10072):917–29.
22. Anvisa. Lista das Denominações Comuns Brasileiras [Internet]. Resolução – RDC nº 590, de 21 de dezembro de 2021. 2021 [cited 2022 Mar 2]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/dcb>
23. ClinicalTrials.gov. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib (NCT01828112) [Internet]. [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112>
24. ClinicalTrials.gov. Ceritinib Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer (NCT01828099). [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099>
25. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer

- previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):874–86.
26. Kiura K, Imamura F, Kagamu H, Matsumoto S, Hida T, Nakagawa K, et al. Phase 3 study of ceritinib vs chemotherapy in ALK-rearranged NSCLC patients previously treated with chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Apr;48(4):367–75.
 27. U.S. Food and Drug Administration. Brigatinib [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/brigatinib>
 28. European Medicines Agency. Alunbrig (brigatinib) [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/alunbrig-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
 29. ClinicalTrials.gov. A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer (ALTA-3) (NCT03596866). [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866?term=NCT03596866&draw=2&rank=1>
 30. ClinicalTrials.gov. ALTA-1L Study: A Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase Positive (ALK+) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (ALTA-1L) (NCT02737501) [Internet] [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02737501?term=brigatinib&phase=23&draw=2&rank=2&view=results>
 31. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Nov;38(31):3592–603.
 32. European Medicines Agency. Lorviqua (lorlatinib) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>
 33. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves lorlatinib for metastatic ALK-positive NSCLC [Internet]. [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lorlatinib-metastatic-alk-positive-nsclc>
 34. ClinicalTrials.gov. Study of Lorlatinib In Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) -Positive NSCLC (NCT04362072) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362072?term=NCT04362072&draw=2&rank=1>
 35. ClinicalTrials.gov. A Study Of Lorlatinib Versus Crizotinib In First Line Treatment Of Patients With ALK-Positive NSCLC (NCT03052608) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608?term=NCT03052608&draw=2&rank=1>
 36. ClinicalTrials.gov. Lorlatinib in ALK Inhibitor Treated Unresectable

- Advanced/Recurrent ALK-Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients in India (NCT04541706) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04541706?term=NCT04541706&draw=2&rank=1>
37. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(21):2018–29.
 38. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Apr;38(11):1209–21.
 39. ClinicalTrials.gov. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431) (NCT04194944). [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194944?term=NCT04194944&draw=2&rank=1>
 40. Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, Park K, Wolf J, Elamin Y, et al. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2021 Mar;17(7):763–73.
 41. Russo A, Lopes AR, McCusker MG, Garrigues SG, Ricciardi GR, Arensmeyer KE, et al. New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1). *Curr Oncol Rep*. 2020 Apr;22(5):48.
 42. ClinicalTrials.gov. A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care for First-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (AcceleRET-Lung) (NCT04222972) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04222972?term=NCT04222972&draw=2&rank=1>
 43. Besse B, Felip E, Clifford C, Louie-Gao M, Green J, Turner CD, et al. AcceleRET Lung: A phase III study of first-line pralsetinib in patients (pts) with RET-fusion+ advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):TPS9633–TPS9633. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS9633
 44. European Medicines Agency. Vizimpro® dacomitinib [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vizimpro>
 45. ClinicalTrials.gov. Dacomitinib for Treatment of Patients in India With Metastatic Non Small Cell Lung Cancer With EGFR Activating Mutations (NCT04511533) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04511533?term=NCT04511533&draw=2&rank=1>
 46. ClinicalTrials.gov. ARCHER1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC. (NCT01774721) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774721?term=NCT01774721&draw=2&rank=1>

47. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*. 2021 Feb;81(2):257–66.
48. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Aug;36(22):2244–50.
49. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>
50. U.S. Food and Drug Administration. ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
51. Frampton JE. Entrectinib: A Review in NTRK+ Solid Tumours and ROS1+ NSCLC. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):697–708.
52. European Medicines Agency. Rozlytrek (entrectinib): um resumo sobre Rozlytrek e porque está autorizado na UE [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rozlytrek-epar-overview_pt.pdf
53. ClinicalTrials.gov. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Entrectinib and Crizotinib in Participants With Advanced or Metastatic ROS1 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With and Without Central Nervous System (CNS) Metastases (NCT04603807) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04603807?term=NCT04603807&draw=2&rank=1>
54. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (B-FAST) (NCT03178552) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552?term=NCT03178552&draw=2&rank=1>
55. Dienstmann R, Felip E. Necitumumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: translation from preclinical to clinical development. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Sep;11(9):1223–31.
56. ClinicalTrials.gov. First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin (SQUIRE) (NCT00981058). [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552?term=NCT03178552&draw=2&rank=1>
57. ClinicalTrials.gov. First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin (INSPIRE) (NCT00982111). [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552?term=NCT03178552&draw=2&rank=1>

k=1

58. Thatcher N, Hirsch FR, Luft A V, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):763–74.
59. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):328–37.
60. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to amivantamab-vmjw for metastatic non-small cell lung cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-amivantamab-vmjw-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>
61. U.S. Food and Drug Administration. RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s0001bl.pdf
62. European Medicines Agency. Rybrevant amivantamab [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/rybrevant>
63. ClinicalTrials.gov. A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538664?term=NCT04538664&draw=2&rank=1>
64. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA) (NCT04487080) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04487080?term=NCT04487080&draw=2&rank=1>
65. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer Aft [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988295?term=NCT04988295&draw=2&rank=1>
66. Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al. Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2021 Apr;4(4):CD013257.
67. ClinicalTrials.gov. Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-

- based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer (NCT03409614). [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03409614?term=Cemiplimab&phase=23&draw=2&rank=2>
68. ClinicalTrials.gov. Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT03088540). [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088540?term=NCT03088540&draw=2&rank=1>
 69. ClinicalTrials.gov. REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Lung Cancer (NCT03515629) [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03515629?term=NCT03515629&draw=2&rank=1>
 70. Gogishvili, M. et al. "LBA51 EMPOWER-Lung 3: Cemiplimab in combination with platinum doublet chemotherapy for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)." *Ann Oncol* 32. :S1328.
 71. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England). 2021 Feb;397(10274):592–604.
 72. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA JA. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin*. 2018;Vol. 68(CA):394–424.
 73. Reck M, Garassino MC, Imbimbo M, Shepherd FA, Socinski MA, Shih J-Y, Tsao A, Lee P, Winfree KB, Sashegyi A, Cheng R, Varea R, Levy B, Garon E. Antiangiogenic therapy for patients with aggressive or refractory advanced non-small cell lung cancer in the second-line setting. *Lung Cancer*. 2018;120:62–69.
 74. West H JJ. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):998.
 75. Diagnosticos do Brasil. EXPRESSÃO e Mutação do Gene ALK no CPNPC [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 9]. Available from: <https://www.diagnosticosdobrasil.com.br/uploads/materiais/2020/11/dbpatol-lamina-expressao-e-mutacao-do-gene-alk-cpnpc-v1-copiar-1606129726.pdf>
 76. NIH - National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. monoclonal antibody [Internet]. National Institutes of Health. 2022 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search/monoclonal-antibody/?searchMode=Begins>
 77. da Silva Cordeiro ML et al. "Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer." *Rev Saúde Ciência Online* 33. :253-265.
 78. Ramsay AG. Immune checkpoint blockade immunotherapy to activate anti-tumour T-cell immunity. *Br J Haematol*. 2013 Aug;162(3):313–25.

Anexo 1

Medicamentos em estudo para CPCNP não contempladas no informe e a justificativa para as exclusões.

Tecnologia	Justificativa para exclusão
AK105 (Penpulimabe)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa.
Abivertinib Maleate	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Alflutinibe Mesylate (AST2818)	Medicamento em fase de pesquisa CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Anlotinib	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Almonertinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Apatinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Avelumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
ASK120067	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
BPI-7711 (Rezivertinib)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Camrelizumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Canaquinumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Cetuximabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
CS1001 (sugemalimab)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa

Tecnologia	Justificativa para exclusão
CIK cell (cytokine-induced killer cell)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Cosibelimab	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
D-0316	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Endostatina recombinante (Endostar e Sulijia)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
HS-10296 (almonertinibe)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
HLX10 (serplulimabe)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
HX008 (pucotenlimabe)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Icotinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Ipilimumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, com registro na ANVISA maior que 2 anos com indicação para o tratamento de primeira linha de CPCNP em associação com nivolumabe e dois ciclos de quimioterapia. Data do registro: 11/06/2012
(JY025)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
KN046	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Lenvatinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Lazertinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
M7824 (bintrafusp alfa)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
MEDI4736 (durvalumabe)	Medicamento com registro na ANVISA maior que 2 anos com indicação para o tratamento de pacientes com CPCNP estágio III

Tecnologia	Justificativa para exclusão
	irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. (Bula ANVISA) Data do registro: 26/12/2017
Nivolumabe	Medicamento com registro na ANVISA maior que 2 anos e indicação para: Tratamento de CPCNP localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. Pacientes com mutação EGFR ou ALK devem ter progredido após tratamento com antiEGFR e anti-ALK antes de receber nivolumabe, -Em associação com ipilimumabe e 2 ciclos de QT a à base de platina para o tratamento de primeira linha de CPCNP metastático em adultos cujos tumores não têm mutação EGFR sensibilizante ou translocação de ALK.(Bula ANVISA). Data do registro: 04 /04/2016
N-803 (Anktiva)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Olaparibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Paclitaxel Micelles (pm-Pac)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Proglolimabe (BCD 100)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Savolitinibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Selpercatinibe	Estudo NCT04819100 avaliando selpercatinibe como tratamento adjuvante após tratamento locorregional definitivo em pacientes com CPCNP de fusão positiva RET em estágio IB e IIIA
Sintilimabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Paclitaxel Liposome (Lipusu)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Ramucirumabe	Medicamento com registro na ANVISA maior que 2 anos em combinação com docetaxel é indicação para o tratamento de pacientes adultos com CPCNP metastático ou localmente avançado que tenham apresentado progressão da doença, e que já tenham apresentado falha com quimioterapia prévia baseada em platina; Em combinação com erlotinibe é indicado para tratamento de primeira linha de pacientes adultos com CPCNP metastático, cujos tumores apresentam mutações ativadoras do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) do tipo deleção do éxon 19 ou

Tecnologia	Justificativa para exclusão
	mutações de substituição do éxon 21 (L858R) (Bula ANVISA) Data do registro: 22/02/2016
Retifanlimab	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Tislelizumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Tiragolumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Tremelimumabe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
TAK-788 (Mobocertinibe)	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
TQB2450	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
TQ-B3139	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
Toripalimab	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Veliparibe	Medicamento em fase de pesquisa para CPCNP, entretanto, sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA e EMA
Vibostolimab	Medicamento em fase de pesquisa sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
WX-0593	Medicamento em fase de pesquisa sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Zimberelimabe	Medicamento em fase de pesquisa em registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
Zorifertinib (AZD3759)	Medicamento em fase de pesquisa sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa
SH-1028	Medicamento em fase de pesquisa sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA,EMA e Anvisa
SHR-1316	Medicamento em fase de pesquisa sem registro para indicação do tratamento do CPCNP nas agências regulatórias FDA, EMA e Anvisa

