



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE
TECNOLOGIAS EM SAÚDE

DANIELA NUNES VITOR

REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO
CRIZOTINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO
AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Rio de Janeiro
2017

DANIELA NUNES VITOR

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO
CRIZOTINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO
AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Co-orientador: Me. Bráulio dos Santos Junior

Rio de Janeiro
2017

Vitor, Daniela Nunes

Revisão sistemática da eficácia e segurança do crizotinibe para o tratamento do câncer de pulmão avançado de células não pequenas / Daniela Nunes Vitor. - Rio de Janeiro, 2017.

77 f. : il

Orientador: Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir.

Coorientador: Me. Bráulio dos Santos Junior.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) - Instituto Nacional de Cardiologia - INC.

1. Crizotinibe. 2. Carcinoma pulmonar de células não pequenas. 3. Revisão sistemática. I. Kuschnir, Maria Cristina Caetano. II. dos Santos Junior, Bráulio . III. Título.



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

TERMO DE APROVAÇÃO

DANIELA NUNES VITOR

REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CRIZOTINIBE PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora:

Dra. Rosângela Caetano - Instituto Nacional de Cardiologia

Dr. Bernardo Rangel Tura - Instituto Nacional de Cardiologia

Dra. Luciene Fontes Schluckebier - Instituto Nacional do
Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA

Aos que sonham e nunca se entregam à dura realidade
que insiste em permanecer.

Para Junior, Diana, Kananda, Christian, João e Jawad.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, por compartilharem comigo esse trabalho com ensinamentos valiosos, compreensão e paciência.

À minha família, em especial ao meu esposo Benedito, minha mãe Maria das Graças, e irmãs Nadjane e Livia, pelo amor, apoio incondicional e compreensão da minha ausência.

Às professoras Rosangela e Luciane pelas contribuições valiosas no exame de qualificação.

Aos professores Marisa Santos e Bernardo Tura pela dedicação e carinho.

A toda a equipe do NATS-INC, em especial a Katia e Andreia pelo apoio constante.

Aos amigos da turma de mestrado, em especial à Fofote Ivanise, Lucia, André, Kadu, Dominique e Alan, pela amizade, colaboração e conversas descontraídas.

À minha prima, Mara, pela generosidade com a qual sempre me recebe.

Aos amigos Jacques e Marcia, que sempre me acolheram calorosamente durante toda a jornada.

Ao meu amigo Robson, pela revisão cuidadosa do manuscrito.

Aos professores Silvio Cunha e Ramon El-Bachá por terem me assistido nos primeiros passos na Ciência.

Aos eternos amigos do Centro de Informações sobre Medicamentos da Bahia, em especial a Izamara e Manuela, com quem compartilhei grande parte da jornada que me levou ao mestrado em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Ao Gilmar Vasconcelos, pelo apoio e oportunidade de instituir uma rede de Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde no SUS-Bahia.

À equipe da SAFTEC, em especial a Maridete, Claudina, Martha, Ana Cristina, Egidio, Izabel, Ana Carla, Jamille, Francine, Graciele, Ana Maria, Fernanda, Eugênio, Milena, Aramis, Isabelita e Vanessa pelo apoio e incentivo.

“Avalia-se a inteligência de um indivíduo pela quantidade de incertezas que ele é capaz de suportar.”

Immanuel Kant

RESUMO

O número de casos de câncer de pulmão entre os não fumantes vem aumentando. Cerca de 5% dos pacientes de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), sobretudo os não fumantes, expressam a proteína de fusão EML4-ALK, como resultado da inversão do cromossomo 2p. A identificação de alvos moleculares tem contribuído para ampliação do arsenal terapêutico contra a doença, mas ainda há dúvidas quanto à verdadeira eficácia e segurança dos novos medicamentos disponíveis para comercialização. O medicamento crizotinibe é um inibidor de receptor de tirosina quinase de linfoma anaplásico (ALK), indicado para o tratamento de CPCNP, ALK positivo. Este estudo tem como objetivo realizar revisão sistemática de literatura sobre eficácia e segurança do medicamento crizotinibe quando comparado: a) compostos de platina (para pacientes virgens de tratamento); b) citotóxicos de terceira geração (como docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano ou pemetrexede), associados ou não aos compostos de platina, para pacientes tratados previamente comos últimos; c) placebo, apenas para pacientes submetidos previamente a tratamento com todas as alternativas citadas anteriormente. Os critérios de eficácia e segurança foram avaliados através dos seguintes desfechos: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão da doença, mortalidade, efeitos adversos e qualidade de vida. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que testaram o crizotinibe em primeira e segunda linha de terapia, respectivamente, e avaliaram ao menos um dos desfechos selecionados, comparando crizotinibe a placebo ou terapia convencional, sem restrição de ano. O instrumento de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados foi utilizado para avaliar os estudos incluídos. Foram incluídos dois estudos de fase III. A avaliação do risco de viés demonstrou que os estudos incluídos apresentavam alto risco de viés por ausência de mascaramento e financiamento dos estudos pelo produtor do medicamento. Em pacientes já tratados com quimioterapia convencional disponível, o crizotinibe aumenta a sobrevivência sem progressão da doença quando comparado a pemetrexede ou docetaxel em monoterapia [7,7 meses *versus* 4,2 e 2,6 meses respectivamente]; HR = 0,49 (IC_{95%} = 0,37 - 0,64; p < 0,001), mas não aumenta a sobrevivência global [HR = 1,02 (IC_{95%} = 0,68 - 1,54; p = 0,54)]. Em pacientes tratados com crizotinibe como primeira linha de tratamento, o medicamento também parece prolongar a sobrevivência sem progressão da doença [HR = 0,45 (IC_{95%} = 0,35 - 0,60; p < 0,001)] em comparação ao tratamento com pemetrexede ou docetaxel associados a compostos de platina. Os dados de sobrevivência global não foram obtidos para esse estudo. Ocorreu *crossover* em ambos os estudos, o que dificultou a análise de sobrevivência global. O número de estudos incluídos não permitiu síntese quantitativa dos dados. O desenvolvimento de resistência ao crizotinibe leva à progressão da doença em poucos meses depois do início da terapia. É necessário investigar mais detalhadamente o perfil de efeitos

adversos do crizotinibe, considerando os novos dados existentes na literatura, e elaborar estudo de custo-efetividade brasileiro para avaliar se é possível pagar pelo uso de crizotinibe, diante dos resultados de eficácia apresentados.

Palavras-chave: Crizotinibe, carcinoma pulmonar de células não pequenas, revisão sistemática.

ABSTRACT

The number of lung cancer cases among nonsmokers has increased. About 5% of non-small cell lung cancer patients, especially nonsmokers, express the EML4-ALK fusion protein, as a result of the reversal of the 2p chromosome. The identification of molecular targets has contributed to the expansion of the therapeutic arsenal against the disease, but there are still doubts as to the true efficacy and safety of the new medicines available for commercialization. The drug crizotinib is an anaplastic lymphocyte tyrosine kinase (ALK) receptor inhibitor, indicated for treatment of advanced non-small cell lung cancer, ALK positive. This study aims to systematic review the literature on the efficacy and safety of the drug crizotinib when compared to: a) platinum compounds (for treatment-naive patients); B) third generation cytotoxic drugs (such as docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan or pemetrexed), associated or not with platinum compounds, for patients previously treated with platinum compounds; C) placebo, only for patients previously submitted to treatment with all the aforementioned alternatives. Efficacy and safety criteria were assessed using the following outcomes: overall survival, progression-free survival, mortality, adverse events, and quality of life. We included randomized trials that tested crizotinib in the first and second line of therapy, respectively, and evaluated at least one of the selected outcomes in the defined population comparing crizotinib to placebo or conventional therapy with no year restriction. The selection of studies was recorded in a spreadsheet. The Cochrane bias risk instrument for randomized clinical trials was used to evaluate the included studies. Two phase III studies were included. The bias risk assessment showed that the included studies were at high risk of bias due to lack of masking and study funding by the producer of the drug. In patients already on conventional chemotherapy, crizotinib increases disease-free survival when compared to pemetrexed or docetaxel only [HR = 0.49 (95% CI = 0.37-0.64; $p < 0.001$)], but does not increase overall survival [HR = 1.02 (95% CI = 0.68 - 1.54, $p = 0.54$)]. In patients treated with crizotinib as the first line of treatment, the drug also appears to prolong disease-free survival [HR = 0.45 (95% CI = 0.35-0.60; $p = 0.001$)] compared to treatment with Pemetrexed or docetaxel associated with platinum compounds. Overall survival data were not obtained for this study. Crossover occurred in both studies, which made global survival analysis difficult. The number of studies included did not allow quantitative synthesis of the data. The development of resistance to crizotinibe leads to disease progression within a few months after initiation of therapy. It is necessary to further investigate the adverse effects profile of crizotinib, considering the new data in the literature, and to elaborate a Brazilian cost-effectiveness study to evaluate if it is possible to pay for the use of crizotinib, in view of the efficacy results presented.

Keywords: crizotinib, non small cell lung cancer, systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Gráfico 1** - Série histórica de taxa de mortalidade por 100 mil habitantes, não ajustada, por câncer de brônquios e pulmões, para ambos os sexos entre os anos de 1994 e 2014 18

GLOSSÁRIO DE SIGLAS

ALK	Quinase de linfoma anaplásico (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CPCNP	Câncer de pulmão de células não pequenas
EGFR	Receptor de fator de crescimento epidérmico (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	European Medicines Agency
EML4	Proteína relacionada a microtubule de equinodermo (<i>Echinoderm microtubule associated protein like 4</i>)
EUA	Estados Unidos da America
FDA	Food and Drug Administration
ICMS	Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Gomes Alencar da Silva
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. JUSTIFICATIVA	12
2. INTRODUÇÃO	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA	15
2.2 CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS.....	18
2.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	21
2.4 TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS	23
3. OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
4. MÉTODO	34
4.1 DESENHO DE ESTUDO	34
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	34
4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	35
4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	36
4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS	37
4.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	37
4.7 MEDIDAS RESUMO	38
4.8 SÍNTESE DOS DADOS E ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	38
5. RESULTADOS	39
5.1 PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO	41
5.2 SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO	45
6. DISCUSSÃO	50
7. REFERÊNCIAS	55

1. JUSTIFICATIVA

O câncer de pulmão é o tipo de câncer que apresenta as maiores taxas de incidência e mortalidade no mundo na população masculina. Em mulheres, essa é a terceira ou segunda causa de câncer, considerando os dados mundiais e americanos respectivamente, sendo a principal causa de morte por câncer nos EUA^{1, 2}. O número elevado de mortes (1,6 milhões/ ano)³ comparado a outros tipos de câncer de maior incidência, como de mama e de próstata, pode ser explicado pelo diagnóstico tardio, quando o tratamento curativo é inviável^{4, 5}.

Na fase avançada do câncer de pulmão, quando 70% dos pacientes são diagnosticados³, a terapia convencional visa aumentar o tempo e a qualidade de sobrevivência dos pacientes que apresentam boa situação funcional (*status* de performance ECOG 0 ou 1). Contudo, os medicamentos disponíveis atualmente apresentam pequenos ganhos de sobrevivência, mas que não são suficientes para mudar o curso da doença⁶.

Sabe-se que 90% dos casos de câncer de pulmão estão relacionados ao tabagismo. Entretanto, o número de casos entre os não-fumantes vem aumentando. Para esses, a relação causal envolve tabagismo passivo, fatores hormonais e infecções virais, presença de doenças pulmonares, e exposição ocupacional a uma série de agentes químicos^{1, 7-9}.

A identificação de alvos moleculares em tumores de câncer de pulmão tem contribuído para ampliação do arsenal terapêutico contra a doença. A mutação do gene tirosina quinase de linfoma anaplásico (ALK) produz proteínas de fusão principalmente por inversão do cromossomo 2p, que codifica ALK e EML4¹⁰. Essa mutação, descrita pela primeira vez em 2007¹⁰, está presente em cerca de 5% dos casos de câncer de pulmão, sobretudo em pacientes não fumantes¹¹ e é alvo para novas terapias nos pacientes que a possuem¹².

O medicamento crizotinibe é um inibidor de ALK, indicado para tratamento de câncer de pulmão avançado de células não pequenas¹³, aprovado para comercialização por mecanismo acelerado de avaliação pela Food and Drug Administration (FDA) em 2011 e por licença condicional pela European Medicines Agency (EMA) em 2012, respectivamente, agências sanitárias dos EUA e da Europa. A aprovação do medicamento em menos de 10 anos após a descoberta do seu alvo terapêutico revela a velocidade com a qual novas drogas têm sido

desenvolvidas a partir de técnicas de modelagem molecular¹⁴. Entretanto, também revela quão curto tem sido o período de testes de alguns medicamentos antes da sua chegada ao mercado consumidor através de aprovação das agências sanitárias por análises “abreviadas” das solicitações de registro, realizadas com base em dados preliminares dos resultados de estudos pivotais.

O número de matérias publicadas em jornais e revistas de grande circulação no país e nos sites de associações civis de pacientes demonstra o grande interesse popular sobre novas terapias potenciais contra o câncer¹⁵⁻²¹. Os pacientes e seus médicos assistentes pressionam o Sistema Único de Saúde (SUS) e os planos de saúde por incorporação ao seu rol de procedimentos e produtos, no intuito de obter acesso às novas alternativas antes mesmo de seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Tal acesso é obtido muitas vezes através de ordens judiciais que frequentemente desconsideram a situação sanitária ou a relação custo-efetividade desses novos produtos e a capacidade de financiamento do réu. O SUS e as operadoras de planos de saúde, por sua vez, tem sua sustentabilidade ameaçada pelo somatório de decisões da Justiça com teor semelhante. Há decisões judiciais obrigando planos de saúde e o SUS a fornecer crizotinibe^{22, 23} desde 2012, sobretudo nos estados de São Paulo²⁴⁻²⁶ e Ceará²⁷, bem antes da sua aprovação para comercialização no Brasil, que só ocorreu em 2016²⁸.

Por sua vez, a ANVISA é pressionada a registrar todas as terapias já aprovadas em outros países. No caso do crizotinibe não foi diferente: a ANVISA chegou a negar o pedido de registro ao seu fabricante, mas reconsiderou sua decisão após sofrer pressão de diversos setores da sociedade, incluindo representantes do poder legislativo^{29, 30} e organizações civis de pacientes, que apresentam fortes indícios de ligação com a indústria¹⁶.

No que pese a falta de opção terapêutica para muitas doenças de caráter agressivo, é sempre um risco expor pacientes a novas drogas devido a efeitos adversos que podem não aparecer com pouca experiência de uso ou quando experimentado em populações pequenas.

A revisão sistemática já publicada³¹ sobre a eficácia do crizotinibe incluiu na sua análise ensaios clínicos sem grupos de comparação. Por essa razão, que leva à ausência de randomização e mascaramento, os resultados apresentam elevado grau de incerteza devido ao alto risco de viés de seleção. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar revisão sistemática de literatura de ensaios clínicos randomizados

que avaliaram eficácia e segurança do medicamento crizotinibe quando comparado ao melhor tratamento convencional (incluindo quimioterapia, quando houver) em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas, ALK positivos.

2. INTRODUÇÃO

O câncer é um crescimento celular anormal, que pode invadir tecidos adjacentes e tecidos à distância, e é conhecido há vários séculos. O termo câncer de pulmão refere-se a malignidades que se originam nas vias aéreas ou no parênquima pulmonar³².

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Excetuando o câncer de pele não melanoma e considerando os dados de 2012, em ambos os sexos, o câncer de pulmão apresenta a maior incidência (1,8 milhão de novos casos, 13%) no mundo, embora sua diferença para o câncer de mama seja pequena (11,9%). Classificando os dados por sexo, nos homens, o câncer de pulmão (16,7%) permanece como de maior incidência, seguido pelo câncer de próstata (15%) e câncer colorretal (10%). Entretanto, nas mulheres, o câncer de pulmão é o terceiro tipo de câncer mais incidente (8,7%), sendo precedido por câncer de mama (25,2%) e câncer colorretal (9,2%)¹.

Nos EUA, o câncer de pulmão é a segunda localização mais frequente em homens (14%) e em mulheres (13%), sendo precedidos de câncer de próstata (21%) e câncer de mama (29%), respectivamente, considerando os dados estimados para 2016².

No Brasil, o câncer de pulmão é a segunda localização mais frequente em homens (8,1%) e a quarta causa de câncer em mulheres (5,3%), sendo precedido de câncer de próstata (28%) em homens e câncer de mama (28,1%), colón e reto (8,6%) e colo do útero (7,9%) em mulheres. Foram estimados 28.220 novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões, considerando ambos os sexos, para 2016, correspondendo a um risco estimado de 17,49 e 10,54 para cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente³³.

A estimativa mundial de mortalidade por câncer, considerando as localizações de maior incidência, em ambos os sexos, em 2012, foi de 19,4% (correspondente a 1,6 milhões de óbitos) para câncer de pulmão e 9,1% para câncer de fígado - o sexto em incidência, considerando a mesma população, porém o segundo em mortalidade. Apesar da alta incidência, câncer de mama (6,4%) e de próstata (3,7%)

apresentam relativamente baixo índice de mortalidade quando comparados a câncer de pulmão. Essa ordem não é alterada quando apenas os dados para o sexo masculino são avaliados: 23,6% câncer de pulmão, seguido de 11,2% para câncer de fígado. Entretanto, em mulheres, a mortalidade por câncer de mama (14,7%) é a mais alta, seguida de câncer de pulmão (13,8%). Assim, considerando os dados globais para ambos os sexos, o câncer de pulmão é o de maior incidência e mortalidade¹.

Nos EUA, considerando os dados estimados para 2016, o câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer tanto em homens (27%) quanto em mulheres (26%). Entre os homens, houve uma redução de 38% na mortalidade por câncer de pulmão entre 1990 e 2012. Entre as mulheres, a redução foi de 13% considerando o período de 2002 a 2012 devido à redução do consumo de tabaco, como consequência de conscientização sobre os riscos e implementação de ações para controle do tabagismo².

No período compreendido entre 1994 e 2014, a taxa de mortalidade proporcional não ajustada por câncer de brônquios e pulmões, para ambos os sexos, no Brasil, aumentou cerca de 59% (Gráfico 1), chegando a mais de 24 mil mortos em 2013³⁴, a despeito da introdução de novas terapias para câncer de pulmão e das ações governamentais desenvolvidas desde a década de 80 para reduzir o consumo de cigarros³⁵⁻³⁷.

O tabagismo é apontado como principal fator de risco para câncer de pulmão primário e o abandono do hábito de fumar pode evitar cerca de 90% dos tumores do pulmão³⁸. Entretanto, estima-se que cerca de 10-25% de todos os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão são não fumantes. Vários estudos têm demonstrado que esses pacientes frequentemente possuem histórico familiar da doença⁹.

Além do tabagismo, outras causas da doença são: exposição ocupacional ou ambiental ao radônio, certos metais, amianto, sílica cristalina e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, exposição à poluição do ar, especificamente às partículas e gases de escape dos motores a diesel, e à poluição do ar domiciliar, incluindo tabagismo passivo e emissões de poluentes por combustão de carvão^{1, 32}.

O tempo de sobrevivência ou a prevalência em câncer depende de fatores como estadiamento clínico no momento do diagnóstico, nível de situação funcional, tipo de tratamento recebido, dentre outros³⁹.

Além de altas taxas de incidência e de mortalidade, o câncer de pulmão apresenta elevada letalidade. Utilizando os dados apresentados acima, calcula-se que a razão incidência/mortalidade mundial é 1,125:1, sendo um pouco maior (1,17:1) no Brasil. Em recente estudo brasileiro, foi estimada uma taxa de letalidade de 86% em cinco anos⁴⁰.

A prevalência em câncer é definida pelo número de pessoas que receberam o diagnóstico de câncer e permanecem vivas após determinado período de tempo. A prevalência em 5 anos, considerando as localizações de maior incidência, em ambos os sexos, em 2012, foi maior para o câncer de mama (19,2%), câncer de próstata (12,1%) e colorretal (10,9%), do que para o câncer de pulmão (5,8%). Considerando apenas os dados masculinos, essa ordem é mantida: próstata (25,6%), colorretal (12,7%) e pulmão (8,2%). Já para as mulheres, a prevalência em 5 anos para câncer de pulmão (3,6%) é consideravelmente mais baixa que para os homens, ocupando a quinta posição quando consideradas as outras localizações: 36,4% em câncer de mama, 9,3% em colorretal, 9,0% em colo uterino, 7,1% em ovários e 5,4% em tireóide¹.

Nos EUA, a sobrevivência em 5 anos após diagnóstico de câncer de pulmão era de 18% em 2016. De acordo com o autor, o baixo índice está relacionado ao estágio avançado da doença no momento diagnóstico, no qual a sobrevivência em 5 anos é de apenas 4%².

O Brasil ainda carece de dados mais sólidos sobre sobrevivência em 5 anos após diagnóstico de câncer de pulmão. Um estudo retrospectivo envolvendo 585 pacientes em um hospital público localizado no estado do Rio de Janeiro obteve uma mediana de sobrevivência de 7,3 meses (IC_{95%} 5,9 - 8,1) e uma taxa de sobrevivência de 32,8% em um ano, 11,3% em 3 anos e 6,2% em cinco anos para aqueles com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP)³⁹. Já em estudo retrospectivo realizado em hospital universitário no interior do estado de São Paulo, com 240 pacientes, foi obtida uma sobrevivência em 5 anos de 25%⁴¹, bem acima da média mundial e dos EUA. Em outro estudo, a mediana de sobrevivência em pacientes atendidos em instituição privada no Rio de Janeiro, através do sistema de saúde suplementar, a mediana foi de 19,0 meses (IC_{95%} 16,2 - 21,8), sendo de 99,7; 32,5; 20,2 e de 13,3 meses nos estádios I, II, III e IV, respectivamente ($p < 0,0001$). Entre os pacientes que receberam quimioterapia paliativa, a sobrevivência mediana foi de 12,2 meses (IC_{95%} 10,0 - 14,4)⁴².

No estudo que incluiu 1.194 indivíduos do Instituto Nacional de Câncer Jose Gomes de Alencar da Silva (INCA), o tempo mediano de sobrevivência dos pacientes incluídos na coorte foi de 17,7 meses para pacientes no estágio inicial, 8,0 meses para pacientes no estágio III e 5,5 meses para pacientes em estágio IV. A probabilidade de sobrevivência em 5 anos, estimada para o estágio IV, correspondeu a 10,0% da probabilidade de sobrevivência estimada no estágio Inicial. A probabilidade de sobrevivência global dos incluídos no estudo variou entre 0,32 (IC_{95%}: 0,30-0,35) em um ano e 0,08 (IC_{95%}: 0,06-0,09) em cinco anos⁴⁰.

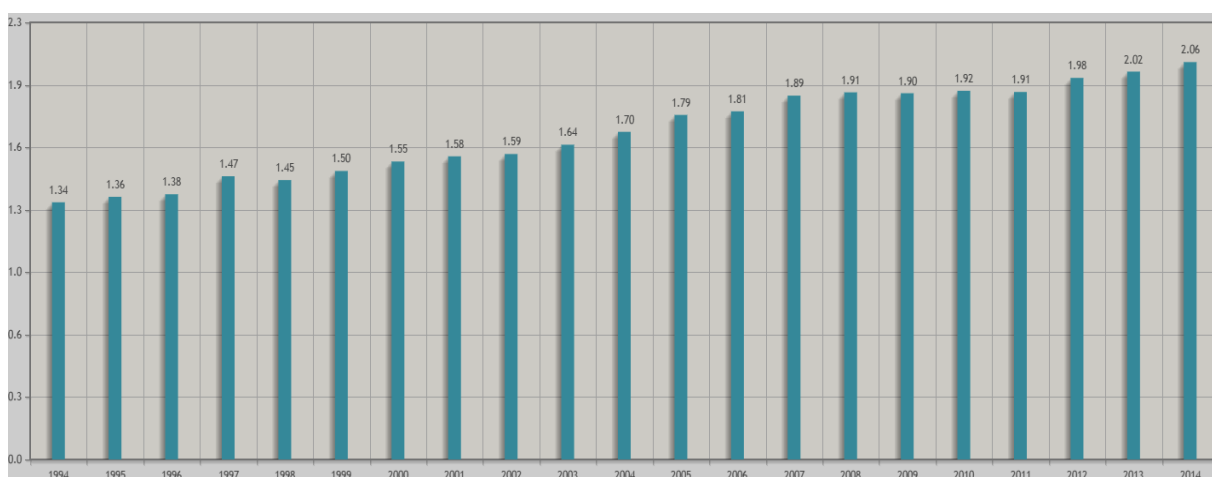


Gráfico 1. Série histórica de taxa de mortalidade por 100 mil habitantes, não ajustada, por câncer de brônquios e pulmões, para ambos os sexos entre os anos de 1994 e 2014.

Fonte:MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM. MP/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml?jsessionid=C10515F6F611B94064BF3489D34E7643#panelResultado>>. Acessado em Nov/2016.

2.2 CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Dentre as várias formas possíveis de classificar o câncer de pulmão, a mais importante historicamente permite dividi-lo em carcinomas de células pequenas e carcinomas de células não pequenas, de acordo com suas características anatomopatológicas^{43, 44}. O primeiro é o mais agressivo de todos e apresenta crescimento endobrônquico, correspondendo a cerca de 20% dos casos de câncer de pulmão. Contudo, sua incidência vem diminuindo.

O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) corresponde a aproximadamente 85% de todos os casos de câncer de pulmão e compreende o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células^{45, 46}.

Na última década, a diferenciação entre adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas tornou-se necessária, considerando as diferenças genéticas e respostas às novas terapias alvo dirigidas⁴⁷. Enquanto o adenocarcinoma é mais prevalente em não fumantes e mulheres, o carcinoma de células escamosas ocorre mais frequentemente em fumantes e nos homens⁴⁸.

Ademais, mesmo quando do mesmo tipo histológico, diferentes marcadores moleculares têm sido encontrados em tumores de pacientes tabagistas e não tabagistas. Embora em maior número, a maioria das alterações genéticas em fumantes parece ser transitória e não tem relação de malignidade, ao contrário do que ocorre em tumores de pacientes não fumantes, em que muitas alterações possuem relação comprovada com o mecanismo patológico⁹.

As alterações moleculares encontradas em pacientes não fumantes ocorrem por diversos mecanismos, como ativação de oncogene, inativação de genes de supressão tumoral, anormalidades em cromossomos e mutação gênica envolvendo o mecanismo de reparo do DNA^{7, 49}.

Tais alterações são críticas para a sobrevivência das células tumorais. E são melhor estabelecidas para o adenocarcinoma, embora mais recentemente uma lista de oncogenes tem sido estudada para carcinoma de células escamosas, permitindo a identificação de terapias potencialmente direcionadas⁴⁶.

Os principais marcadores tumorais em adenocarcinoma de pulmão são mutações nos genes EGFR e nos genes RAS, sobretudo KRAS. Mas também ocorrem nos genes HER2 (ERBB2), ALK, BRAF, PIK3CA e ROS1⁴⁸. Adenocarcinomas de pulmão de não fumantes apresenta uma frequência maior de mutação no EGFR (38% *versus* 14%) ou HER2 (ERBB2) ou uma fusão envolvendo ALK (12% *versus* 2%) ou ROS1 quando comparado a pacientes fumantes. Mutações em KRAS e EGFR são mutuamente excludentes, assim como a maioria das mutações no domínio quinase listadas acima, exceto para PIK3CA^{46, 48, 50}.

A proteína quinase de linfoma anaplásico (ALK) é um receptor de tirosina quinase, membro da superfamília de proteína quinase do receptor de insulina, que consiste de domínio extracelular, seguida pelas regiões transmembrana e

justamembrana. Esta última possui um sítio de ligação para interação fosfotirosina-dependente⁵¹⁻⁵⁴.

Participa do desenvolvimento do sistema nervoso embrionário em ratos, mas sua expressão diminui após o nascimento. Embora sua função fisiológica seja desconhecida nos seres humanos, em 1994, foi descrita a proteína de fusão NPM-ALK, expressa na maioria dos linfomas anaplásicos de grandes células. Foi identificada como um híbrido entre ALK e nucleofosmina, uma fosfoproteína nucleolar, como resultado de rearranjo de cromossomos t(2; 5)⁵⁵⁻⁵⁷. Desde então, cerca de 20 proteínas de fusão ALK tem sido descritas como resultado de vários rearranjos de cromossomos. Muitas dessas proteínas têm sido associadas com linfomas de células grandes, linfoma difuso de grandes células B, tumor miofibroblástico inflamatório e neuroblastoma^{57, 58}.

Em 2007, a proteína de fusão EML4-ALK, resultado da fusão gênica entre 5' do gene de proteína citoplasmática associada a formação de microtubulos e proteínas de ligação a microtubulos (EML4)⁵⁹ e 3' de ALK foi identificada pela primeira vez em ratos infectados por retrovírus modificados a partir de DNA recombinante contendo material extraído de peça cirurgia de paciente com CPCNP.

O mecanismo mais comum de fusão EML4-ALK ocorre por inversão do cromossomo 2p (p21, p23), tendo sido identificados vários pontos de quebra do gene que codifica a proteína EML4, o que resulta em muitas isoformas da proteína EML4-ALK¹⁰. Em todas as isoformas, o exon 20 do domínio quinase ALK é incluído⁶⁰.

A proteína de fusão resultante é relocada para o citoplasma, uma vez que o domínio transmembrana do ALK não é traduzido. Como na maioria das proteínas de fusão envolvendo ALK, seu domínio intracelular é preservado, sugerindo a possibilidade do mecanismo oncogênico ocorrer por dimerização e autofosforilação produzida independente de ligante e ativação de ALK, com consequente ativação de mediadores *downstream* como Ras/MAPK, PI3K/AKT e JAK/STAT⁵³, que resulta em proliferação celular e crescimento de tumores⁶¹. Esse mecanismo foi confirmado por experimentos que utilizaram inibidores da proteína EML4-ALK. A sua presença resulta em morte celular nos tumores que expressam a proteína, por indução de apoptose e inibição de progressão do ciclo celular, além de reduzir a ativação da ALK e sinalização *downstream*^{12, 62}.

Em humanos, a presença da proteína EML4-ALK foi confirmada em 6,7% das amostras dos pacientes japoneses com CPCNP analisados⁽¹⁰⁾. No mesmo ano, cerca de 4,4% dos pacientes chineses com CPCNP analisados foram identificados positivos para ALK(63), para os quais foi reportado fusão com outras proteínas como KIF5B, TFG e KLC1, além da EML4⁽¹³⁾.

A proteína de fusão EML4-ALK e 04 outras dessas proteínas tem sido relacionadas ao desenvolvimento de CPCNP em cerca de 5% dos pacientes e sua mutação raramente coexiste com as mutações KRAS e EGFR. A mutação EML4-ALK ocorre predominantemente em pacientes sem histórico de tabagismo ou fumante leve, do sexo feminino, de etnia asiática, cuja mediana de idade é de 52 anos, com tumor apresentando subtipo adenocarcinoma. Assim, a depender das características da população observada, a incidência de ALK positivo é alterada^{48, 52, 53, 64-67}.

Embora represente uma parte pequena da população de pacientes com câncer de pulmão, considerando a estimativa mundial de 1,8 milhões de novos casos em 2012, e que desses 85% podem ser CPCNP, estima-se cerca de 76.500 novos casos de CNPC, ALK positivo em todo o mundo, por ano.

2.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico presuntivo de câncer de pulmão é feito por achado radiológico atípico em exame realizado com outro propósito ou na investigação de sintomas respiratórios (tosse, dispneia, dor torácica, hemoptise) e constitucionais (fadiga e emagrecimento).

A confirmação diagnóstica é feita por análise histopatológica ou citológica de material tumoral obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural, biópsia pleuropulmonar a céu aberto ou vídeoassistida ou biópsia transpulmonar, através de punção aspirativa por agulha fina ou biópsia por agulha grossa. Eventualmente, o diagnóstico é feito após estudo anatomopatológico de peça cirúrgica - segmento, lobo pulmonar ou pulmão⁶.

Com a descoberta de novas terapias, os métodos para classificação do subtipo histológico, sobretudo a classificação entre escamoso e não escamoso, e o perfil molecular do tumor já compõem a rotina diagnóstica^{47, 68}. Sobre o perfil molecular

em adenocarcinomas, é necessário minimamente identificar a presença de mutação do receptor para o fator de crescimento epitelial (EGFR), embora haja possibilidade de testar a presença de outras alterações genéticas, como a presença da proteína de fusão ALK-EML4.

Os métodos mais usados nos estudos para detecção clínica de ALK nos tumores de CPCNP são imunohistoquímica, hibridização *in situ* (FISH, da sigla em inglês *fluorescent in situ hybridization*) e reação de polimerase em cadeia (PCR), tendo o FISH como padrão-ouro, por ter sido validado clinicamente em estudo para registro do medicamento no FDA. Entretanto, o melhor método ainda não está bem definido, posto que todos apresentam resultados variáveis. Ademais, é necessário se questionar quem deve realizar o teste, dado que apesar do perfil da maioria dos pacientes ser de não fumantes, a identificação da proteína ALK-EML4 foi realizada pela primeira vez através de amostra de escarro de paciente fumante⁶⁹.

Clinicamente, o diagnóstico de ALK positivo deve ser realizado pela combinação de resultados de teste de imunohistoquímica e de FISH, sobretudo em pacientes com doença recidiva ou estágio IV.

Além da caracterização da espécie tumoral, é necessário determinar o estágio da doença e a situação funcional do paciente, com os objetivos de estimar prognóstico e estabelecer o plano terapêutico⁴.

O estadiamento é realizado através de exames de imagem, principalmente, tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior, com contraste. A cintilografia óssea é indicada apenas para os pacientes com CPCNP que referem dor óssea. Do mesmo modo, a investigação de metástase cerebral por TC ou ressonância magnética deve ser feita apenas em pacientes com CPCNP com suspeita de metástase. Para pacientes em estádios iniciais, com tumor potencialmente ressecável, a tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) pode ser indicada⁶.

A ferramenta padrão para o estadiamento de pacientes com câncer de pulmão é a classificação TNM composta por: localização e extensão do tumor primário (T); presença ou ausência de alterações nos linfonodos intrapulmonares, hilares ou mediastinais (N); e presença ou ausência de outros nódulos pulmonares, derrame pleural ou metástases extratorácicas (distantes; M). A combinação dos escores T, N e M é então utilizada para colocar uma determinada lesão em um dos quatro estádios da doença (I-IV). O mais leve (grau IA) corresponde à doença localizada,

sem invasão de linfonodo regional e; nos graus mais avançados (graus III e IV), há acometimento de linfonodos e/ou outros órgãos, como cérebro e fígado⁷⁰.

Por ser frequentemente assintomático ou apresentar sintomas semelhantes aos das doenças mais comuns, seu diagnóstico é tardio. Em consequência, 50% - 87% dos pacientes são diagnosticados com doença irresssecável ou com metástase à distância^{3, 71}.

As escalas de Karnofsky e Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) são as mais utilizadas para avaliar a situação funcional do paciente. O prognóstico e a escolha da terapia são influenciados pelo resultado dessas avaliações⁴⁰. Quanto melhor a situação funcional do paciente, maior a probabilidade de responder aos tratamentos e melhor o prognóstico da doença.

2.4 TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

O tratamento do câncer de pulmão considera principalmente a situação funcional do paciente e o estadiamento da doença. Para os estádios iniciais (graus I - IIIA), em pacientes com boa situação funcional, o tratamento possui finalidade curativa e é feito preferencialmente por ressecção cirúrgica, podendo ser acompanhado por radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante⁶.

Para os estádios avançados (IIIB e IV), não há tratamento curativo⁵, restando apenas o tratamento paliativo, por radioterapia e/ou quimioterapia. O objetivo é prolongar a sobrevida do doente e/ou melhorar sua qualidade de vida, com alívio de sintomas⁷².

A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, tipo histológico, perfil de toxicidade clínica, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais⁶.

A escolha da quimioterapia para o tratamento paliativo tem sido bastante discutida nos últimos anos. O uso de compostos de platina aumenta modestamente a probabilidade de sobrevida desses pacientes em um ano, obtendo um tempo médio de sobrevivência de 10 meses. Seu uso de forma isolada ou em associação com etoposido, vindesina, mitomicina ou ifosfamida (esquemas de segunda geração baseados em platina), permanece indicada como primeira linha de tratamento em alguns protocolos, mas muitos pacientes experimentam progressão da doença⁷³.

Com a descoberta de novos medicamentos, o tratamento quimioterápico padrão em pacientes com boa situação funcional (ECOG 0,1 e 2) que progrediram da primeira linha de tratamento passou a ser constituído por compostos de platina associados a citotóxicos de terceira geração, como docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano ou pemetrexede⁷³.

Sobre a eficácia dos novos citotóxicos em relação ao melhor tratamento de suporte e aos citotóxicos de segunda geração, uma revisão sistemática com metanálise realizou diversas comparações envolvendo os citotóxicos de terceira geração docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano. Avaliando a diferença de risco (DR) absoluta para 1 ano de sobrevivência, entre outros desfechos, obteve os seguintes resultados: a) citotóxicos de terceira geração em monoterapia aumentaram em 7% a probabilidade de sobrevivência em 1 ano quando comparado a melhor terapia de suporte (5 estudos, n = 1029; DR(IC_{95%}) = 7% (2% - 12%)); b) não houve diferença entre os tratamentos com monoterapia de citotóxicos de terceira geração e o tratamento duplo baseado em platina e citotóxicos da segunda geração (4 estudos, n = 871; DR(IC_{95%})= 3% (3% - 10%)); c) em análise de subgrupo, houve um aumento de 6% (IC_{95%}=2% - 10%) na probabilidade de sobrevivência em 1 ano no grupo de esquema duplo citotóxicos de terceira geração-platina quando comparado ao esquema citotóxicos de segunda geração-platina. No entanto, esse último resultado deve ser avaliado com cautela, pois o valor foi obtido utilizando os dados de apenas metade dos estudos incluídos. Entre os estudos que não participaram da análise de subgrupo, metade apresentavam medida de síntese desfavorável aos citotóxicos de terceira geração. Para a amostra completa, a diferença de risco absoluto não foi calculada devido à existência de heterogeneidade entre os estudos (12 estudos, n = 399)⁷⁴.

Em adição, outro estudo relata cinco ensaios clínicos randomizados, não incluídos na revisão acima, que compararam esquemas duplos baseados em platina associados com citotóxicos de segunda e terceira geração. Desses, apenas um estudo (n=311), que comparou docetaxel - cisplatina com vindesina - cisplatina, reportou diferença em sobrevivência global (mediana de 11,4 meses no grupo docetaxel versus 9,6 meses no grupo vindesina) e no domínio físico da qualidade de vida em favor do docetaxel. Não há consenso sobre diferença de toxicidade entre eles⁷⁵.

Quanto a utilizar citotóxicos em monoterapia ou associado aos compostos de platina, uma revisão sistemática com metanálise incluiu 65 estudos (n = 13601) e avaliou sobrevivência global e sobrevivência em um ano, comparando esquemas terapêuticos duplos à monoterapia de um dos representantes do esquema duplo. Os medicamentos envolvidos nas comparações foram compostos de platina e citotóxicos de segunda e terceira geração. Observou-se um aumento de 27% na chance de sobrevivência em 1 ano (OR(IC95%)= 0,83 (0,79 - 0,89)) e de 20% em sobrevivência global (OR(IC95%)= 0,80 (0,70 - 0,91)) nos grupos que utilizaram esquemas duplos. Também foram realizadas comparações com esquemas triplos, mas não foram observados resultados satisfatórios nesses grupos para os desfechos: chance de sobrevivência em 1 ano (OR(IC95%)= 1,01 (0,85 - 1,21)) ou de sobrevivência global (OR(IC95%)= 1,00 (0,94 - 1,06))⁽⁷⁶⁾. Esses achados são reforçados por outra revisão sistemática com metanálise (8 estudos, n=2374) reportada por Goffin e col.⁷⁵, que comparou esquema duplo baseado em platina associado aos citotóxicos de terceira geração com um esquema de citotóxico de terceira geração em monoterapia e notou melhora em chance de sobrevivência global (OR(IC_{95%}) = 2,32 (1,68 - 3,20)) em favor do esquema duplo. Por outro lado, o esquema baseado em platina aumentou mielossupressão, nefrotoxicidade e náusea.

Em relação à existência de superioridade em eficácia ou segurança entre os citotóxicos de terceira geração, um estudo randomizado com 1207 pacientes com CPCNP avançado, divididos em quatro grupos de tratamento: cisplatina - gencitabina, cisplatina - docetaxel, cisplatina - paclitaxel ou carboplatina - paclitaxel, resultou em ausência de diferença significativa entre os três esquemas quando comparados a cisplatina - paclitaxel. A mediana de sobrevivência foi de 7,9 meses (IC_{95%} = 7,3 - 8,5). A taxa de sobrevivência em 1 ano foi de 33% e de 11% em 2 anos. No grupo cisplatina - docetaxel, os pacientes foram tratados com 75 mg/m² de superfície corpórea de docetaxel e 75 mg/m² de superfície corpórea de cisplatina por um dia a cada ciclo de três semanas. Os resultados obtidos por comparação ao esquema cisplatina - paclitaxel falharam em mostrar diferença em: sobrevivência global de 7,4 meses (IC_{95%} = 6,6 - 8,8) versus 7,8 meses (IC_{95%} = 7,0 - 8,9) do grupo comparador, sobrevivência livre de progressão 3,7 meses (IC_{95%} = 2,9 - 4,2) no grupo docetaxel e 3,4 meses (IC_{95%} = 2,8 - 3,9) no grupo paclitaxel. A taxa de sobrevivência em um ano foi de 31% (IC_{95%} = 26 - 36) para ambos os grupos e, em 2

anos, de 11% (IC_{95%} = 7 - 14) versus 10% (IC_{95%} = 5 - 12) para os grupos docetaxel e paclitaxel, respectivamente⁷⁷.

Em análise de subgrupo de seis ensaios (n = 2481) de revisão sistemática com metanálise reportada por Goffin e col.⁷⁵, notou-se uma tendência para superioridade em sobrevivência livre de progressão quando regimes baseados em gencitabina foram empregados. No entanto, os braços de gencitabina de dois estudos foram contados mais de uma vez na metanálise para permitir a comparação com mais de um braço de não-gencitabina e sem ponderação. A toxicidade não foi comparada. Em outros estudos e revisões reportadas por Goffin e col.⁷⁵ também não foi observado diferenças consistentes entre os citotóxicos de terceira geração em associação aos compostos de platina.

Em revisão sistemática, que incluiu 10 ECR (n = 5017), o objetivo foi de avaliar eficácia, segurança e qualidade de vida entre cisplatina e carboplatina em esquemas com medicamentos da terceira geração: gencitabina, paclitaxel, docetaxel e vinorelbina. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em sobrevivência global (HR(IC_{95%})= 1,00 (0,51 - 1,97); I² = 0%) e em taxa de sobrevivência em um 1 ano (RR(IC_{95%})= 0,98 (0,88 - 1,09); I² = 24%). Essa revisão comparou cisplatina - docetaxel *versus* carboplatina - docetaxel considerando um único estudo incluído (n = 814). Os esquemas terapêuticos utilizados foram: docetaxel (75 mg/m²) mais cisplatina (75 mg/m²) e docetaxel (75 mg/m²) mais carboplatina (AUC 6 mg/mL X min) em um dia por ciclo, ambos em ciclos a cada três semanas. Não foi encontrada diferença em sobrevivência global entre cisplatina e carboplatina (11,3 meses (IC_{95%}= 10,1 - 12,4) versus 9,4 meses (IC_{95%} = 8,7 - 10,6); (HR(IC_{95%}) = 1,01 (0,16 - 6,37)), mas observou-se uma diferença muito pequena em sobrevivência após 1 ano para os grupos cisplatina e carboplatina respectivamente (46% (IC_{95%} = 42 - 51) versus 38% (IC_{95%}= 33 - 43); (RR(IC_{95%}) = 0,82 (0,70 - 0,97)), favorável a cisplatina. Contudo, esse esquema também demonstrou maior grau de toxicidade Grau 3 ou 4 -(RR(IC_{95%}) = 0,59 (0,01 - 4,14))⁴.

Considerando que a revisão de Castria e col.⁴ é a mais recente e tem boa qualidade, as outras revisões apontadas por Goffin e col.⁷⁵ sobre o mesmo tema foram desconsideradas aqui.

Sobre a comparação de esquemas duplos baseados em compostos de platina e esquemas duplos com citotóxicos de terceira geração sem compostos de platina, Goffin e col.⁷⁵ relata estudos que mostraram resultados controversos: uma

metanálise de 11 estudos de fase III (n=4602) comparou esquema duplo associado a platina com esquema duplo de citotóxicos de terceira geração sem composto de platina. Os tratamentos com esquemas duplos contendo platina apresentam uma redução absoluta do risco de morte de 2,9% em 1 ano (OR(IC95%) = 0,88 (0,78 - 0,99)) e uma toxicidade maior, com piora significativa em mielossupressão, toxicidade gastrointestinal e tendência a piora em neutropenia febril e morte por toxicidade. Outra revisão sistemática com metanálise, que envolveu 14 estudos (n = 3307 pacientes), não observou diferença em sobrevivência entre os esquemas (OR(IC95%) = 1,11 (0,96 -1,28)). Também não foram encontradas diferenças em outros quatro ensaios clínicos randomizados (mediana de sobrevivência entre 7,6 - 13,8 meses). O pemetrexede, um citotóxico mais novo, não está incluído nos estudos reportados acima. Em um estudo de não inferioridade (n=862), que comparou cisplatina-pemetrexede versus cisplatina-gencitabina, concluiu-se que o esquema duplo com pemetrexede é não inferior ao esquema duplo com gencitabina em sobrevivência sem progressão da doença (4,8 meses grupo pemetrexede versus 5,1 meses grupo gencitabina (HR(IC95%) = 1,04 (0,94 - 1,15)) e em sobrevivência global 10,3 meses para ambos (HR(IC95%) = 0,94 (0,84 - 1,05))⁷⁸. Em ensaio clínico randomizado (n = 436) que comparou pemetrexede-carboplatina e gencitabina-carboplatina, como primeira linha de tratamento, não encontrou diferença em sobrevivência global (7,3 meses versus 7,0 meses) e qualidade de vida entre os grupos, entretanto a associação com pemetrexede provocou um número menor de reações adversas, sobretudo hematológicas⁷⁹.

De maneira semelhante, outro estudo(n = 571), que comparou pemetrexede a docetaxel em pacientes previamente tratados com quimioterapia, não encontrou diferença em sobrevivência global (8,3 meses *versus* 7,9 meses) ou sobrevivência livre de progressão da doença (2,9 meses) e observou uma taxa de sobrevivência em 1 ano de 29,7% para cada braço⁸⁰. Há indícios de que pacientes ALK positivos podem ter um benefício maior em sobrevivência livre de progressão com o uso de pemetrexede que aqueles ALK negativo⁸¹.

Os dados disponíveis apontam que os medicamentos citotóxicos devem preferencialmente ser utilizados em combinação com os compostos de platina quando em primeira linha de tratamento. Nos estudos encontrados, a sobrevivência global foi de aproximadamente 7,0 a 13,8 meses e a sobrevivência sem progressão foi de aproximadamente 2,9 a 5,1 meses.

Drogas citotóxicas, como docetaxel e pemetrexede, tem mostrado algum benefício como segunda linha de tratamento em pacientes com boa situação funcional⁷³.

Sobre quimioterapia de manutenção, todos os estudos reportados por Goffin e col.⁷⁵ falharam em mostrar aumento de sobrevida global. Muitos apresentaram aumento de sobrevivência livre de progressão da doença e de melhora da qualidade de vida, mas também aumento de toxicidade. Novos estudos parecem demonstrar benefício na terapia de manutenção com pemetrexede, mas há necessidade de confirmação dos resultados e definição do perfil dos pacientes que se beneficiariam desse tratamento, do momento correto para único da terapia de segunda linha e do custo-efetividade da terapia^{82, 83}.

A descoberta de moléculas-alvo tem aumentado o arsenal terapêutico para CPCNP em estágio avançado. Bevacizumabe, gefitinibe e erlotinib têm sido indicados como primeira ou segunda linha em CPCNP avançado, mas conforme se extrai dos dados abaixo, os benefícios são modestos e limitados ao grupo de pacientes que apresenta tipo histológico e alteração gênica específicos. O cetuximabe (anticorpo monoclonal), embora seja da mesma classe terapêutica do erlotinibe e gefitinibe (moléculas pequenas), parece que não tem sido indicado na terapêutica clínica.

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, que atua como inibidor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inibindo a angiogênese, implicada nos processos de crescimento celular. Revisão sistemática que incluiu quatro estudos (n = 2101), avaliou a adição de bevacizumabe em alta dose (15 mg/kg) e baixa dose (7,5 mg/kg) de bevacizumabe à quimioterapia (carboplatina - paclitaxel, docetaxel - pemetrexede ou cisplatina - gencitabina), obtendo os seguintes resultados: a adição de bevacizumabe em altas doses aumenta a taxa de sobrevivência em dois anos em comparação ao grupo controle (RR(IC_{95%}) = 1,24 (1,04 - 1,49); p = 0,02) e a probabilidade de sobrevivência livre de progressão (HR(IC_{95%}) = 0,73, (0,65 - 0,81);). Não foi observada diferença significativa em taxa de sobrevivência em um ano entre os grupos comparados (RR(IC_{95%}) = 1,09 (0,99 - 1,20)). Em dose baixa, o bevacizumabe não mostrou adição de benefício estatisticamente significativo em taxa de sobrevivência em 1 ou 2 anos, tendo mostrado melhora apenas em sobrevivência sem progressão da doença (HR(IC_{95%}) = 0,76, (0,64 - 0,90)). Apesar dos melhores resultados com altas

doses de bevacizumabe, o número de mortes relacionadas ao tratamento também foi estatisticamente significativa para esse grupo ($RR(IC_{95\%}) = 2,07 (1,19 - 3,59)$) em comparação ao controle⁽⁸⁴⁾. Outra revisão sistemática muito semelhante (4 estudos, $n = 2200$), publicada no ano posterior à publicação de Yank e col.⁸⁴, substituiu apenas um dos estudos e observou diferença em sobrevivência livre de progressão da doença tanto em baixa quanto em alta dose de bevacizumabe, em valores muito próximos aos reportados pela primeira revisão⁸⁵.

Cetuximabe é um anticorpo monoclonal inibidor do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), que atua inibindo o crescimento celular e a disseminação de células. Em revisão sistemática que incluiu quatro estudos ($n = 2018$), quimioterapia foi comparada ao mesmo esquema com adição de cetuximabe em pacientes em primeira linha de tratamento. Os esquemas quimioterápicos utilizados nas comparações foram: gencitabina-(cisplatina ou carboplatina), (paclitaxel ou docetaxel)-carboplatina e vinorelbina-cisplatina. Como resultado, observou-se que a adição de cetuximabe à quimioterapia aumentou em 1,5 meses a sobrevivência global (10,5 meses versus 8,9 meses; $HR(IC_{95\%}) = 0,87 (0,79 - 0,96)$) e a taxa de sobrevivência em um ano (45% versus 40%; $RR(IC_{95\%}) = 1,13 (1,02 - 1,25)$), e não diferiu do primeiro esquema em probabilidade de sobrevivência livre de progressão (4,9 meses versus 4,4 meses; $HR(IC_{95\%}) = 0,91 (0,83 - 1,00)$). Não houve diferença em qualidade de vida entre os grupos. O esquema com cetuximabe resultou em maior taxa dos seguintes efeitos adversos: rash acneiforme, hipomagnesemia, reação a infusão, diarreia, hipocalcemia, neutropenia febril e leucopenia. É necessário ter cautela na interpretação desses modestos resultados, posto que metade (2/4) dos estudos incluídos são de fase II⁸⁶.

Sobre os outros inibidores de tirosina quinase do EGFR, as pequenas moléculas - gefitinibe e erlotinibe, há revisões de literatura recentes em formato de parecer técnico-científico^{87, 88}, que podem ser acessadas no endereço eletrônico: <<http://conitec.gov.br>>.

De maneira geral, a adição de gefitinibe ou erlotinibe à quimioterapia dupla padrão parece aumentar de forma modesta a sobrevivência livre de progressão: gefitinibe - dados dos estudos divergem, mas aumentam a sobrevida livre de progressão em cerca de 3 ou 4 meses em relação ao grupo controle⁸⁷; erlotinibe - (13,2 meses ($IC_{95\%} 12,0 - 14,7$) versus 5,9 meses ($IC_{95\%} 5,3 - 6,5$))⁸⁸. Entretanto, ambos os medicamentos falham em aumentar a sobrevivência global.

Como as alterações em EGFR e ALK são, em geral, mutuamente excludentes⁵³, optou-se por não dar maior enfoque aos tratamentos relacionados à primeira neste trabalho.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Sociedade Européia para Oncologia Médica recomendam para pacientes com CPCNP em estágio IV o uso de inibidores tirosina quinase EGRF (afatinibe, erlotinibe ou gefitinibe) ou ALK (crizotinibe) para pacientes que apresentam respectivamente, mutação sensibilizadora de EGFR ou rearranjo do gene de ALK em primeira linha de terapia. Para pacientes com situação funcional de 0 a 1 (e casos de pacientes adequados com PS 2) e sem tais alterações moleculares, recomenda-se quimioterapia citotóxica associada aos compostos de platina para aqueles com situação funcional 0 a 1 (bevacizumabe pode ser adicionado à carboplatina mais paclitaxel se não há contra-indicações); combinação ou quimioterapia de agente único ou cuidados paliativos isolados para aqueles com PS 2.

A terapia de manutenção inclui a continuação do pemetrexede para pacientes com doença estável ou resposta a regimes de primeira linha contendo pemetrexede, quimioterapia alternativa ou quebra de quimioterapia.

Ainda de acordo com os *guidelines*, no ajuste de segunda linha, as recomendações incluem docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, ou pemetrexede para pacientes com carcinoma de células não escamosas; docetaxel, erlotinib, ou gefitinibe para aqueles com carcinoma de células escamosas; e quimioterapia ou ceritinibe para aqueles com rearranjo de ALK que experimentam progressão após crizotinibe. No ajuste de terceira linha, para pacientes que não receberam erlotinib ou gefitinibe, o tratamento com erlotinib é recomendado. Não existem dados suficientes para recomendar terapêutica citotóxica de terceira linha de rotina. Decisões sobre terapia sistêmica não deve ser feita apenas com base na idade^{89, 90}.

Considerando os estudos descritos acima, nota-se que as recomendações das sociedades internacionais não incluem o cetuximabe, mas sugerem uso de bevacizumabe em alguns casos. Os resultados são modestos para ambos, mas bevacizumabe aumenta o risco de morte relacionada ao tratamento. É relevante também pontuar a indicação de uso de drogas recém lançadas no mercado, com pouca experiência de uso, como primeira linha de tratamento. Recomenda-se avaliar o custo-efetividade dessas para incorporação aos tratamentos, sobretudo nos sistemas públicos de saúde. No Brasil, dentre os medicamentos alvo-dirigidos

citados, apenas erlotinibe e gefitinibe foram incorporados ao Sistema Único de Saúde. Alguns ainda não estão disponíveis comercialmente no Brasil, como ceritinibe e afatinibe.

Crizotinibe (XALKORI, PF-02341066; Pfizer Inc.) é uma molécula pequena, que atua como inibidor seletivo ATP-competitivo de receptor de ALK, c-Met/ receptor de fator de crescimento de hepatócito (HGFR), ROS1 e seus oncogenes variantes, como mutante c-MET/HGFR e proteínas de fusão ALK ou ROS1⁵³.

Disponível em forma farmacêutica oral, o crizotinibe não atravessa a barreira hemato-encefálica de maneira satisfatória e, assim não atinge níveis suficientes para controlar a metástase cerebral⁹¹.

Aprovado pela Food And Drug Administration (FDA) para tratamento de câncer de pulmão avançado de células não pequenas em pacientes, ALK positivos, como segunda linha de tratamento em 2011⁹² e pela European Medicine Agency (EMA) em 2012, como licença condicional⁹³. Em 2013, a FDA aprovou também a indicação do crizotinibe para uso como primeira linha de tratamento em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas ALK positivos⁹⁴.

Aprovado no Brasil em 2016, o crizotinibe (250 mg, 60 cápsulas) tem preço máximo de venda ao governo de R\$ 22.377,58, considerando a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) atualizada em 23/11/2016. Sobre esse valor ainda incide o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS), que varia entre 12% e 20%, a depender da Unidade Federativa de emissão da nota fiscal de compra⁹⁵.

Para os consumidores, o medicamento poderá ser vendido por no máximo R\$ 22.377,58, considerando a tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) atualizada em 20/10/2016. Sobre esse valor ainda incide o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS), que varia entre 12% e 20%, a depender da Unidade Federativa de emissão da nota fiscal de compra⁹⁶.

O preço de venda do crizotinibe é de aproximadamente R\$ 49.936,50 (US\$ 15 mil) por mês de tratamento nos Estados Unidos⁹⁷.

No Canadá, o tratamento para 28 dias custa R\$ 21.163,72 (U\$ 6,357,19¹), valor considerado como não custo-efetivo para tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas ALK positivos, de acordo com relatório do Pan-Canadian Oncology Drug Review⁹⁸.

No Reino Unido, o fabricante ofereceu o medicamento ao National Health System (NHS) por cerca de R\$ 22.519,96 (U\$ 6,764.58) por mês, mas o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou ao NHS a não incorporar do medicamento crizotinibe para tratamento de pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas, ALK positivos, submetidos à quimioterapia prévia, por considerar que os benefícios produzidos pelo uso do medicamento não são suficientes para justificar seu alto custo⁹⁹.

¹A cotação do dólar americano para compra foi de R\$ 3,3291. Disponível em: <<http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/batch/taxas.asp?id=txdolar>>. Acessado em 21/12/2016.

3. Objetivos

3.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do crizotinibe, quando comparado ao melhor tratamento disponível, em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas, ALK positivo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os resultados em eficácia e segurança do medicamento crizotinibe quando comparado à quimioterapia com compostos de platina ou citotóxicos de terceira geração, associados ou não, em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas ALK positivo, virgens de tratamento (ou como primeira linha de tratamento);
- Analisar os resultados em eficácia e segurança do medicamento crizotinibe quando comparado a placebo em pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas ALK positivo, resistente aos compostos de platina e citotóxicos de terceira geração.

4. MÉTODO

A revisão sistemática foi realizada considerando as seguintes etapas:

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Os estudos selecionados nesta revisão foram ensaios clínicos randomizados.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- População/ participantes

Nesta revisão, a população alvo foi constituída de pacientes com câncer de pulmão avançado (estádio IIIB ou IV) de células não pequenas com mutações ALK positivas.

- Intervenção

Crizotinibe, por via oral, na dose de 250 mg/ duas vezes ao dia ou dose ajustada até o mínimo de 250 mg/dia para pacientes que apresentarem toxicidade hematológica, elevação das transaminases hepáticas, bradicardia ou prolongamento QT corrigido durante seu uso.

- Comparação

Compostos de platina: para pacientes virgens de tratamento;

Citotóxicos de terceira geração, como docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinorelbina, irinotecano ou pemetrexede, associados ou não aos compostos de platina, para pacientes tratados previamente com compostos de platina;

Placebo: apenas para pacientes submetidos previamente a tratamento com todas as alternativas disponíveis anteriormente.

- Desfechos

- a) sobrevivência global, definida como o tempo desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia;
- b) sobrevivência livre de progressão, definida como o tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte;
- c) mortalidade, definida como a razão entre o número de mortes e o número total de participantes em cada grupo do estudo;
- d) eventos adversos, definido como dano sofrido pelo paciente não relacionado à evolução natural da doença;
- e) qualidade de vida, definida como percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.

- Desenho do estudo

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram ao menos um dos desfechos descritos acima, na população definida, comparando crizotinibe a placebo ou terapia convencional, sem restrição de ano, escritos em português, inglês ou espanhol.

- Critérios de exclusão

Caso haja publicações duplicadas, apenas a mais completa foi incluída.

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As palavras-chave para busca foram determinadas pela pergunta formulada, conforme Apêndice 1, utilizando a metodologia de busca adequada a cada base de dados eletrônica sem restrição de ano ou idioma de publicação.

Foram realizadas pesquisas no MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) por meio da interface PubMed, utilizando os termos: (crizotinib[Supplementary Concept] OR crizotinib[tw] OR Xalkori[tw] OR PF-02341066[tw] OR PF02341066[tw]) AND ("Lung Neoplasms"[mh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR "Non-Small Cell Lung cancer"[tw] OR ((lung*[tw] OR

pulmonar*[tw]) OR (non-small-cell[tw]) AND (cancer*[tw] OR carcinom*[tw] OR neoplas*[tw])); estratégia de busca semelhante também foi realizada no Embase (Excerpta Medica Database - Elsevier), entretanto, foram utilizados filtros para ensaio clínico.

No CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library), a pesquisa foi realizada utilizando os termos combinados: crizotinib AND non-small cell lung.

No LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), foi realizada uma busca utilizando apenas o termo crizotinib.

A última busca no Embase foi realizada em 02/08/2016, enquanto nas demais bases, se encerraram em 05/11/2016.

Além dessas, também foram utilizadas as listas de referências dos estudos selecionados para realização de busca de referências.

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Utilizando as chaves de busca, foi realizada uma revisão da literatura científica. Todas as citações resultantes foram recuperadas e adicionadas no *software* Endnote[®], versão livre *online*. Após a exclusão das citações duplicadas com o auxílio de ferramenta do *software*, os registros selecionados foram avaliados pelos títulos, seguidos da análise dos resumos e, posteriormente, análise dos textos completos.

A seleção dos estudos foi realizada por um revisor em todas as etapas. Todos os estudos selecionados através da leitura dos títulos e resumos foram incluídos para a análise de texto completo. Aqueles que não foram excluídos pelo título e não apresentavam resumo disponível também foram selecionados para leitura de texto completo.

A inclusão dos estudos foi realizada após análise de texto completo e recorreu-se a um consultor para suprimir as dúvidas que permaneceram até esta etapa.

Todas as etapas de seleção foram registradas em planilha confeccionada utilizando software Microsoft Excel[®].

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos em formulário de extração confeccionado utilizando software Microsoft Excel[®].

Foram coletados dos estudos selecionados:

- Dados para identificação dos estudos: autor, ano publicação, desenho de estudo e local;
- Característica dos pacientes: sexo, idade, raça, tabagismo, estágio da doença, tipo histológico, situação funcional, presença de metástase cerebral, tratamento prévio;
- Características dos estudos: critérios de inclusão e exclusão, tratamentos dos grupos intervenção e controle, desfechos avaliados.

Os desfechos avaliados foram: sobrevivência livre de progressão (mediana e *hazard ratio*), sobrevivência global (mediana e *hazard ratio*), mortalidade, qualidade de vida, eventos adversos.

Outros dados também foram extraídos: número de perdas por abandono do tratamento, número de mortes, número de perdas de seguimento, número de pacientes que realizaram cruzamento (*crossover*), número de pacientes em uso de crizotinibe no ponto de corte, total censurados para análise de sobrevivência global, duração média de seguimento.

Os resultados foram apresentados por cada estudo, incluído textualmente e, de forma resumida, no formulário de extração.

4.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os estudos incluídos nesta revisão foram avaliados quanto ao rigor metodológico utilizando o instrumento de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados^{100, 101}. O revisor avaliou o risco de viés para cada um dos estudos incluídos, verificando a existência de vieses (de seleção, de detecção, de informação, etc). Foram descritos os métodos utilizados para cada estudo e a integridade de dados. Além disso, foram descritas quaisquer preocupações importantes sobre outras possíveis fontes de viés para cada estudo incluído, com a

finalidade de avaliar a magnitude, a direção do viés e o provável o impacto sobre os resultados.

4.7 MEDIDAS-RESUMO

Foram considerados como desfechos:

- a) medida de associação de razão de risco (HR, da sigla em inglês *hazard ratio*) para sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão da doença, considerada para os dados tempo até o evento;
- b) incidência para mortalidade, dada pela razão percentual entre o número de mortes e o número total de participantes por grupo do estudo;
- c) risco relativo para eventos adversos, expressos pela incidência nos grupos comparados;
- d) diferença de média para qualidade de vida, expressa como diferença da média entre o valor basal e o valor observado após a intervenção entre os dois grupos comparados.

4.8 SÍNTESE DOS DADOS E ANÁLISE DOS RESULTADOS

A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa.

Não foi possível sintetizá-los em metanálise devido ao pequeno número de estudos encontrados.

5. RESULTADOS

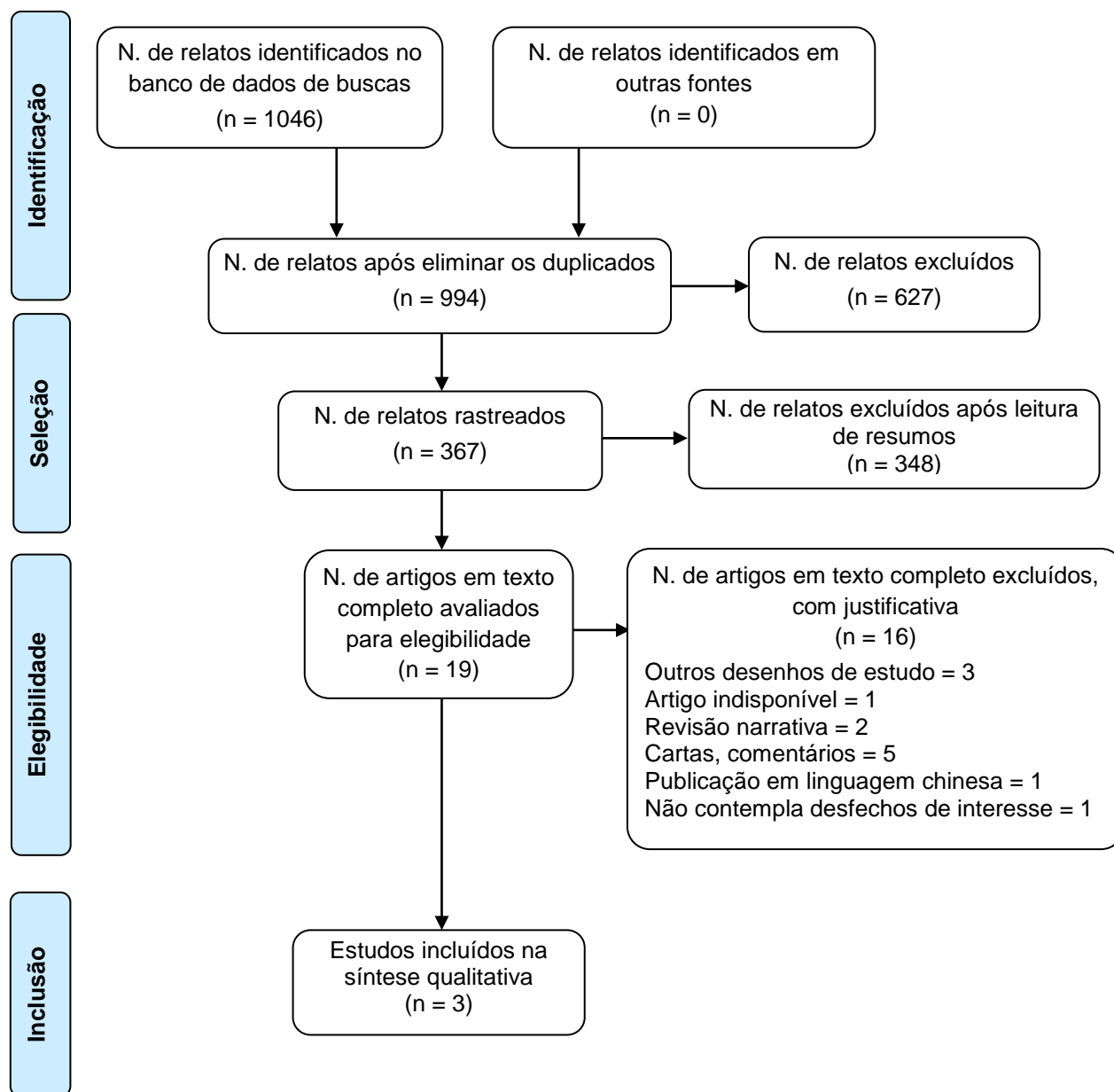
Conforme descrito no Fluxograma de Seleção de Estudos, a busca nas bases de dados resultou na identificação total de 1096 publicações: 990 no MEDLINE, 75 no EMBASE, 33 no CENTRAL e 01 no LILACS. Após eliminação dos títulos duplicados, restaram 995 artigos.

Após a leitura dos títulos, foram identificados 367 resumos para seleção, que resultou na recuperação do texto completo de 19 publicações potencialmente relevantes. Após a leitura dos textos, apenas 03 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática.

A análise do risco de viés está apresentada nas tabelas do Apêndice 3 e demonstrou que os estudos incluídos apresentavam alto risco de viés por ausência de mascaramento e financiamento dos estudos pelo produtor do medicamento.

Dos três artigos¹⁰²⁻¹⁰⁴, aquele publicado por Solomon e colaboradores¹⁰⁴ corresponde ao ensaio clínico que avaliou crizotinibe comparado ao esquema duplo pemetrexede-platina em pacientes com CPCNP, positivo para ALK, sem tratamento prévio. Os resultados encontrados em Blackhall e colaboradores¹⁰³ foram descritos junto com os resultados apresentados por Shaw e colaboradores¹⁰², posto que ambas as publicações correspondem ao mesmo ensaio clínico realizado com pacientes previamente tratados com compostos de platina e/ou citotóxicos de terceira geração, que comparou crizotinibe com pemetrexede ou docetaxel em segunda linha de tratamento. Este foi originalmente reportado por Shaw e colaboradores¹⁰². Assim, os resultados foram agrupados pelo ensaio clínico reportado originalmente no Apêndice 4.

FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS



Fonte: Elaboração própria

5.1 PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO

Solomon e colaboradores¹⁰⁴ realizaram um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, internacional, não mascarado, de fase III, que comparou crizotinibe com pemetrexede associado aos compostos de platina em 343 pacientes com CPCNP positivo para ALK, em pacientes acima de 18 anos, sem tratamento prévio para doença avançada, testados para ALK por FISH. Pacientes com metástase cerebral tratada foram admitidos se a doença permaneceu estável por duas semanas antes do recrutamento e o paciente não necessitava de utilizar corticoides. Pacientes com metástase e tumor de tipo histológico predominantemente de células escamosas não foram incluídos.

A randomização foi realizada na razão 1:1 e estratificada por raça, (asiática *versus* não asiática), situação funcional (ECOG) (0/1 *versus* 2) e metástases cerebrais (presentes *versus* ausentes).

A maioria dos pacientes foi do sexo feminino, tinha menos de 65 anos, nunca fumou e possuía adenocarcinoma de pulmão. Possuía boa situação funcional e apresentava CPCNP em estágio avançado.

O grupo crizotinibe (n=171, considerando que 01 paciente não recebeu tratamento entre os 172 randomizados para o grupo) foi tratado com 250 mg duas vezes ao dia em ciclos de três semanas. A duração média do tratamento foi de 10,9 (variação 0,4 - 34,3) meses, média de 16 (variação 1 - 50) ciclos iniciados e a duração média do seguimento foi de 17,4 meses.

O grupo quimioterapia (n = 169, considerando que 02 pacientes não receberam tratamento entre os 171 randomizados para o grupo), foi tratado com pemetrexede 500 mg/m² associado a composto de platina conforme abaixo, no dia 1 de cada ciclo de 3 semanas:

- cisplatina 75 mg/m²(n = 91) ou

- carboplatina até atingir a concentração de 5 - 6 mg/ mL x min na área sob a curva (AUC) (n = 78).

A duração média de tratamento foi de 4,1 (variação 0,7 - 6,2) meses, média de 6 (variação 1 - 6) ciclos iniciados e a duração média do seguimento foi de 16,7 meses.

A escolha do composto de platina foi feita pelo pesquisador. O tratamento foi continuado até registro de progressão da doença, desenvolvimento de efeito

adverso intolerável, saída do paciente do estudo ou morte. Entretanto, 65 pacientes do grupo crizotinibe continuaram o tratamento após progressão, a critério do investigador, por uma média 3,1 (variação 0,7 - 22,6) meses.

Dentre os pacientes randomizados para o grupo quimioterapia, 120 utilizaram crizotinibe após observação de progressão com quimioterapia, mas os dados do *crossover* não foram avaliados no estudo, exceto na avaliação de sobrevivência global não ajustada. No grupo crizotinibe, 21 pacientes receberam quimioterapia consecutivamente.

Mesmo com a possibilidade de *crossover* para crizotinibe, o número de pacientes que descontinuaram o tratamento no grupo quimioterapia (36%) foi menor que no grupo crizotinibe (53%).

Na data de corte, 79 (46%) pacientes randomizados para o grupo crizotinibe e 62 (36%) pacientes randomizados para o grupo quimioterapia estavam utilizando crizotinibe. Está claro que os 62 pacientes do grupo quimioterapia estavam censurados na análise de sobrevivência livre de progressão, mas não foi declarado quantos dos 79 pacientes do grupo do crizotinibe já haviam experimentado progressão da doença e, portanto, já contabilizados como evento antes da data de corte, o que traz uma incerteza sobre quantos pacientes foram censurados do estudo no total do grupo crizotinibe.

O desfecho primário foi sobrevivência livre de progressão da doença (SLP), avaliado por morte ou com o uso da ferramenta Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versão 1.1, por revisão radiográfica independente, mascarada, utilizando imagens de tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons (PET - FDG), quando necessário.

A avaliação radiográfica ocorreu 28 dias após a randomização e a cada 06 semanas durante e após o tratamento até observação de progressão da doença. Para os pacientes que continuaram a utilizar crizotinibe após progressão ou que passaram utilizar crizotinibe após progressão sob tratamento quimioterápico, a avaliação radiográfica foi realizada a cada 12 semanas. Quando detectados no momento da avaliação inicial, lesões ósseas ou cerebrais foram acompanhadas a cada 06 semanas. A cada 12 semanas foi investigado o surgimento de novas lesões cerebrais ou óssea em todos os pacientes. O tempo máximo de seguimento foi inferior a 35 meses.

Os desfechos secundários considerados foram: sobrevivência global, segurança e desfechos relatados pelo paciente, além de outros desfechos não relatados aqui. O tempo para a progressão intracraniana (TPP-IC) foi reportado em publicação posterior do mesmo autor principal⁽¹⁰⁵⁾, mas não foi incluído nesta revisão, por não se tratar de desfecho de interesse.

Os resultados foram analisados por intenção de tratar. A estimativa do tempo até o evento foi obtida pelo método de Kaplan-Meier.

A mediana da sobrevida livre de progressão, envolvendo progressão da doença ou morte sem registro de progressão, do grupo crizotinibe foi de 10,9 meses (IC_{95%} = 8,3 - 13,9) e do grupo quimioterapia de 07 meses (IC_{95%} = 6,8 - 8,2); (HR(IC_{95%}) = 0,45 (0,35 - 0,60) $p < 0,001$), ou seja, a progressão ou a morte tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto no tempo, 55% menor no grupo dos doentes tratados com crizotinibe e a diferença entre os grupos é estatisticamente significativa, mostrando que existe associação entre uso de crizotinibe e aumento do tempo de sobrevivência livre de progressão da doença. Valores muito próximos são observados quando a análise é realizada por subgrupo de quimioterapia (cisplatina ou carboplatina).

Dos 343 pacientes, 237 (69%) tiveram progressão ou morreram, sendo 100 eventos no grupo crizotinibe (11 mortes e 89 eventos de progressão) e 137 no grupo quimioterapia (5 mortes e 132 eventos de progressão).

A mediana da sobrevivência global não foi atingida em nenhum dos grupos; o *hazard ratio* para morte no grupo crizotinibe ajustado para crossover é 0,67 (IC_{95%} = 0,28 - 1,48); p não informado). A probabilidade de sobrevivência em 01 ano foi de 84% (IC_{95%} = 77% - 89%) no grupo crizotinibe e 79% (IC_{95%} = 71% - 84%) no grupo quimioterapia.

Dos 343 pacientes, 90 (26%) morreram até a data de corte. As taxas de mortalidade² para o grupo crizotinibe e o grupo quimioterapia são respectivamente 44/172 e 46/171

Segundo os autores, o estudo avaliou a segurança dos tratamentos em todos os participantes do estudo, classificando o evento adverso e seu nível com base na Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0.

² O número de mortes foi obtido pela soma das mortes relatadas na Figura S1. Patient Disposition, página 12 do material suplementar do estudo de Solomon e colaboradores (66).

Os seguintes eventos foram 5% maior no grupo crizotinibe que no grupo quimioterapia: distúrbios visuais, diarreia, edema. Enquanto os eventos 5% mais frequentes no grupo quimioterapia foram: fadiga, anemia e neutropenia. A maioria dos eventos foi classificada como efeito adverso mais leve (grau 1 e 2).

Elevação dos níveis da aminotransferase hepática, classificado como nível 3 ou 4, ocorreu em 24 participantes do grupo crizotinibe e 04 participantes do grupo controle (RR = 5,93). Leucopenia, anemia e trombocitopenia ocorreram mais frequentemente no grupo quimioterapia (vide Apêndice 4).

Eventos adversos graves levaram a interrupção do tratamento de forma definitiva em 5 pacientes do grupo crizotinibe (1 por doença pulmonar intersticial e 4 por elevação das transaminases hepáticas, que provocou lesão hepática em 1 dos pacientes) e em 2 pacientes do grupo quimioterapia após *crossover* para crizotinibe (1 por lesão hepática e 1 por pneumonia fatal). Além disso, ocorreram 16 mortes após 28 dias após a última dose de tratamento no grupo crizotinibe e 1 no grupo quimioterapia (RR = 15,8). Este dado, embora relevante, só está disponível no material suplementar.

Antes do *crossover*, cerca de 12% dos pacientes no grupo crizotinibe e 14% no grupo quimioterapia abandonaram o tratamento por efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados no dia 1 do primeiro ciclo, com o objetivo de coletar os índices basais, no dia 1 de cada ciclo e no final do tratamento, utilizando os instrumentos EuroQol-5D (EQ-5D), escala visual analógica, QLQ-C30 e QLQ-LC13. Os dois últimos são específicos para câncer e validados pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer, sendo o primeiro geral para câncer e o QLQ-LC13 específico para câncer de pulmão e compreende 13 questões sobre sintomas específicos da doença. As pontuações nestes questionários variam de 0 a 100. Para os sintomas, as pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas; para qualidade de vida global e funcionalidade, as pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida. Uma alteração de 10 pontos em um item ou domínio é estabelecido como clinicamente significativa. As alterações entre os tratamentos foram comparadas utilizando o teste de hipóteses qui-quadrado.

O questionário EQ-5D-3L é um instrumento genérico, utilizado para medir as preferências por estados de saúde de forma indireta, que permite a obtenção do

índice de utilidade. Inclui cinco domínios: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/ desconforto, ansiedade/depressão, com três níveis cada um (sem problemas, alguns problemas e problemas extremos). A combinação dos 05 domínios com os três níveis gera 243 estados de saúde possíveis, para os quais são atribuídos valores¹⁰⁶.

O questionário do EQ-5D-3L é aplicado junto com a escala visual analógica, um instrumento genérico para medir as preferências de saúde de forma direta, onde um indivíduo classifica de 0 a 100 o seu estado de saúde ou um estado de saúde hipotético apresentado pelo entrevistador, sendo 0 o pior estado de saúde e 100 o melhor estado de saúde possível. De forma geral, houve melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida e domínios físico, emocional e funcional no grupo crizotinibe em relação ao grupo quimioterapia

Avaliando os resultados do questionário QLQ-C30, observou-se melhora significativa dos sintomas de dor, dispnéia e insônia no grupo crizotinibe e nos domínios: físico, social, emocional e funções gerais. Também foi observada redução significativa dos sintomas tosse, dor torácica, dor no braço ou no ombro e dor em qualquer parte do corpo no mesmo grupo, em resposta ao questionário QLQ-LC13.

Os pacientes tratados com crizotinibe também demoraram mais a sentir piora nos sintomas de câncer (composto por tosse, dispneia ou dor no peito) que aqueles tratados com quimioterapia. O hazard ratio para piora dos sintomas com crizotinibe foi de 0,59 (IC_{95%} = 0,45 – 0,77). O estudo foi desenhado com a participação do patrocinador (Pfizer[®]), produtor do crizotinibe, que também participou da coleta e análise dos dados juntamente com os autores do estudo.

5.2 SEGUNDA LINHA DE TRATAMENTO

Shaw e colaboradores¹⁰² realizaram ensaio clínico randomizado, sem mascaramento, tendo incluído 347 pacientes previamente tratados com compostos de platina e testados para ALK por FISH, com alocação na razão de 1:1. A randomização foi feita em blocos e por estratificação, obtendo-se dois grupos com características basais sem diferença estatística em qualquer das características. Os pacientes foram estratificados por: situação funcional (ECOG 0, 1 ou 2), presença de

metástase cerebral (apenas pacientes com metástase tratada anteriormente ou assintomática), histórico de terapia prévia com esquema duplo baseado em platina.

A maioria dos pacientes foi do sexo feminino, tinha menos de 65 anos, nunca fumou e possuía adenocarcinoma de pulmão. Possuía boa situação funcional e apresentava CPCNP estágio avançado. No grupo tratado com pemetrexede houve um número maior de pacientes asiáticos que no grupo docetaxel (51% *versus* 38%).

O grupo intervenção utilizou crizotinibe na dose de 250 mg duas vezes ao dia em ciclos de 03 semanas, enquanto o grupo controle utilizou pemetrexede 500 mg/m² de superfície corpórea ou docetaxel 75 mg/m² de superfície corpórea a cada 01 dia em ciclo de três semanas. Os pacientes do grupo controle receberam preferencialmente pemetrexede, salvo para aqueles previamente tratados com o medicamento ou cujo tipo histológico do tumor correspondesse predominantemente a células escamosas. O tratamento foi continuado até registro de progressão da doença, desenvolvimento de efeito adverso intolerável, saída do paciente do estudo ou morte. Entretanto, os pacientes poderiam continuar o tratamento após progressão, a critério do investigador. Dessa forma, 58 pacientes do grupo crizotinibe e 17 pacientes do grupo quimioterapia continuaram o tratamento após progressão. Foi permitido aos pacientes do grupo quimioterapia receber crizotinibe após progressão da doença, mas os dados do *crossover* não foram avaliados no estudo. Dos 174 pacientes do grupo quimioterapia, 112 utilizaram crizotinibe após progressão da doença.

O desfecho primário foi sobrevivência livre de progressão da doença, avaliado com o uso da ferramenta Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versão 1, por revisão radiográfica independente, mascarada, utilizando imagens de tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons (PET - FDG), quando necessário. Os desfechos secundários considerados foram: sobrevivência global, taxa de resposta tumoral, segurança e desfechos relatados pelo paciente. A avaliação radiográfica ocorreu na inclusão e a cada 06 semanas.

Os resultados foram analisados por intenção de tratar. A estimativa da função de sobrevivência a partir do tempo até o evento foi obtida pelo método de Kaplan-Meier.

Do grupo controle, 99 pacientes (57%) receberam pemetrexede e 72 (41%) receberam docetaxel. Três pacientes do grupo controle e um do grupo crizotinibe não receberam o tratamento para o qual foram randomizados. O tempo médio de

seguimento foi de 12,2 meses para o grupo crizotinibe e 12,1 para o grupo quimioterapia. Na data do ponto de corte do estudo, 85 pacientes ainda estavam recebendo crizotinibe e 28 pacientes estavam recebendo quimioterapia. As medianas de duração de tratamento foram: 15,9 semanas (2,9 - 73,4) para o crizotinibe *versus* 6,9 semanas (6 - 42) para o grupo quimioterapia. Considerando o tratamento após crossover, as medianas de duração de tratamento foram: 31 semanas crizotinibe *versus* 12 semanas quimioterapia (18 semanas no grupo tratado com pemetrexede e 9 semanas no grupo docetaxel). O tempo máximo de seguimento de 25 meses (cerca de 112 semanas).

Dos 347 pacientes, 227 (65%) tiveram progressão ou morreram até a data de corte. A mediana da sobrevida livre de progressão do grupo crizotinibe foi de 7,7 meses (IC_{95%} = 6,0 - 8,8) e do grupo controle de 3 meses (IC_{95%} = 2,6 - 4,3); HR = 0,49 (IC_{95%} = 0,37 - 0,64; p < 0,001). Comparando o grupo crizotinibe ao subgrupo pemetrexede, o HR = 0,59 (IC_{95%} = 0,43 - 0,80; p < 0,001), enquanto comparando-o ao subgrupo docetaxel, obtem-se um HR = 0,30 (IC_{95%} = 0,21 - 0,43; p < 0,001). Ou seja, a progressão ou a morte tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto no tempo de 51%, 41% e 70% menor no grupo dos doentes tratados com crizotinibe quando comparado ao grupo quimioterapia e subgrupos pemetrexede e docetaxel, respectivamente. Em todas as comparações, as diferenças entre os grupos são estatisticamente significante, mostrando que existe associação entre uso de crizotinibe e aumento do tempo de sobrevivência sem progressão da doença.

A mediana da sobrevivência global foi de 20,3 meses no grupo crizotinibe e 22,8 meses no grupo tratado com quimioterapia; HR = 1,02 (IC_{95%} = 0,68 - 1,54, p = 0,54).

As taxas de mortalidade para o grupo crizotinibe e o grupo quimioterapia são respectivamente 49/173 e 47/174. Na data de corte, 25 pacientes do grupo crizotinibe e 7 pacientes do grupo quimioterapia morreram por qualquer causa durante o tratamento. A principal causa de morte em ambos os grupos (14 do grupo crizotinibe e 3 do grupo quimioterapia) foi progressão da doença. Houve 04 mortes (01 arritmia ventricular, 02 doença intersticial pulmonar, 01 falência hepática) no grupo crizotinibe e 01 morte por sepse no grupo quimioterapia em consequência a eventos adversos do tratamento.

Segundo os autores, o estudo avaliou a segurança dos tratamentos em todos os participantes, classificando o evento adverso e seu nível com base na Common

Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0. Os seguintes eventos foram 5% maior no grupo crizotinibe que no grupo quimioterapia: distúrbios visuais (deficiência visual, fotopsia, ou visão turva), diarreia, náuseas, vômitos, constipação, elevação dos níveis da aminotransferase hepática, edema, infecção respiratória superior, disgeusia e tontura. Enquanto os eventos 5% mais frequentes no grupo quimioterapia foram: fadiga, alopecia, dispneia e rash.

A maioria dos eventos foi classificada como efeito adverso mais leve (grau 1 e 2), com a exceção de alguns eventos, classificados como nível 3 ou 4, como: a elevação dos níveis da aminotransferase hepática, em 27 participantes do grupo crizotinibe (RR = 6,71) e a ocorrência de embolia pulmonar, também maior no grupo crizotinibe (RR = 2,98). Além desses, também ocorreu neutropenia, classificada como grau 3 ou 4, para 23 pacientes no grupo crizotinibe e 33 pacientes no grupo quimioterapia (RR = 0,69). Cerca de metade dos casos no último grupo e 01 caso no grupo crizotinibe apresentaram neutropenia febril.

Além disso, ocorreram 14 mortes após 28 dias após a última dose de tratamento no grupo crizotinibe e 03 no grupo quimioterapia RR = 4,64. Este dado, embora relevante, só está disponível no material suplementar.

No grupo crizotinibe houve um número maior de eventos adversos por todas as causas reportados que no grupo quimioterapia. Entretanto, os números de eventos adversos grau 3 e 4 (33% crizotinibe *versus* 32% quimioterapia) e de eventos adversos graves (12% crizotinibe *versus* 14% quimioterapia) foram similares para ambos grupos. Cerca de 6% dos pacientes no grupo crizotinibe e 10% no grupo quimioterapia abandonaram o tratamento por efeitos adversos relacionados ao tratamento.

Os desfechos relatados pelos pacientes, como sintomas, funcionamento e qualidade de vida global foram avaliados na publicação de Shaw e colaboradores e posteriormente foram reanalisados em *post hoc* de subgrupos de acordo com o tipo de quimioterapia recebido, por Blackhall e colaboradores. Nesta análise, foram incluídos 162 pacientes no grupo crizotinibe e 151 pacientes no grupo quimioterapia (89 em pemetrexede e 62 em docetaxel).

Os desfechos relatados pelos pacientes foram avaliados no dia 1 do primeiro ciclo, com o objetivo de coletar os índices basais, no dia 1 de cada ciclo e no final do tratamento, utilizando os instrumentos EuroQol-5D (EQ-5D), escala visual analógica, QLQ-C30 e QLQ-LC13.

Houve diferença significativa ($p < 0,001$) na redução dos sintomas de alopecia, dispneia, dor, fadiga e tosse entre os grupos, sendo mais favorável ao grupo crizotinibe. Os pacientes do grupo crizotinibe também demoraram mais para perceber o agravamento dos sintomas. Em relação à qualidade de vida e funcionamento, houve ganhos em relação ao nível basal, com exceção ao domínio cognitivo, no grupo crizotinibe. Não foi observado melhora da qualidade de vida em relação ao nível basal no grupo quimioterapia e o ganho em funcionamento foi menor que aquele no grupo crizotinibe.

Os resultados do EQ-5D mostram um ganho de utilidade clinicamente significativo no grupo crizotinibe [0,82 (IC_{95%} = 0,79 – 0,85)] quando comparado ao grupo quimioterapia [0,73 (IC_{95%} = 0,70 – 0,77)]. Esse resultado se repete na avaliação da escala visual analógica, cuja diferença entre os grupos crizotinibe e quimioterapia é [10,73 (IC_{95%} = 6,85 - 14,62)]. Entretanto, analisando os grupos quimioterapia separadamente, não se observou diferença clinicamente importante entre o grupo crizotinibe e o grupo pemetrexede [8,74 (IC_{95%} = 4,47 - 13)]. Tal diferença foi observada entre o grupo crizotinibe e o grupo docetaxel [14,50 (IC_{95%} = 7,82 - 21,17)], embora se ressalte que o índice de utilidade basal do *status* de saúde geral do grupo docetaxel (0,67) foi menor que o nível basal dos outros dois grupos (0,73 para ambos).

O estudo foi desenhado com a participação do patrocinador (Pfizer®), produtor do crizotinibe, que também participou da coleta e análise dos dados juntamente com os autores do estudo.

6. DISCUSSÃO

Em ambos os estudos incluídos, com a exceção dos revisores de imagens radiográficas, os participantes (pacientes, investigadores, membros do centro de pesquisa, do comitê científico e o patrocinador) não foram mascarados. Embora seja possível prever a dificuldade de mascarar ensaio com esquemas terapêuticos que incluem diferentes vias de administração e posologia, existem algumas alternativas para reduzir o risco de viés de performance em estudos abertos, como a possibilidade de mascarar investigadores, membros do centro de pesquisa, do comitê científico e o patrocinador. Também é possível utilizar um comitê de adjudicação mascarado. A não utilização desses recursos diminui a força da evidência obtida, por tornar questionável a validade interna dos resultados.

A randomização foi realizada em blocos e estratificada, através de uma central de randomização, que gerou dois grupos com características basais semelhantes. Entretanto, após progressão no grupo quimioterapia, foi permitido ao paciente utilizar crizotinibe em ambos os estudos. No estudo de Solomon e col., também foi permitido aos pacientes do grupo crizotinibe receber quimioterapia após progressão. Shaw e col. não consideraram o *crossover* como interferente nos resultados, posto que a análise foi realizada por intenção de tratar, ou seja, o resultado do paciente foi avaliado no grupo para o qual ele foi inicialmente alocado. Entretanto, o evento prejudica a randomização e pode ter influenciado nos resultados de sobrevivência global de ambos os estudos.

Em ambos os estudos, os pacientes do grupo crizotinibe apresentam resultados estatisticamente significativos no desfecho primário (sobrevivência livre de progressão). Entretanto, no estudo de Solomon e col., mesmo no grupo quimioterapia, a sobrevivência livre de progressão obtida (7 meses) é maior que os registrados em literatura para tratamento de CPCNP com o esquema citotóxico-platina, 7 meses versus 2,9 - 5,1 meses.

O desfecho resposta tumoral, presente nos dois estudos, não foi considerado no protocolo da revisão aqui apresentada, por se tratar de desfecho intermediário de menor relevância comparado aos desfechos de mortalidade e sobrevivência global, posto que o uso de desfechos intermediários sem a devida comprovação de correlação com o desfecho final resulta em conclusões sem relevância clínica, que não devem ser utilizadas para mudar a prática clínica.

Não há diferença estatisticamente significativa em sobrevivência global para ambos os estudos. Ou seja, apesar de apresentar maior sobrevivência sem progressão da doença, o crizotinibe não diminuiu a mortalidade ou aumentou a sobrevivência global dos pacientes com CPCNP quanto comparado aos citotóxicos de terceira geração associados ou não aos compostos de platina.

. É possível que o acréscimo de sobrevivência dado pela segunda linha de tratamento aos pacientes orientados ao *crossover* explique a ausência de informação sobre a mediana de sobrevivência global nos dois grupos após tempo superior a 30 meses de seguimento. Esse é um dado interessante, vez que a sobrevivência de pacientes com CPCNP tratados com o esquema citotóxicos-platina geralmente varia entre 7 meses e 13,8 meses. O mesmo fenômeno de mediana de sobrevivência discrepante é observado no estudo de Shaw e col.

Segundo Solomon e col., dentre os 79 pacientes que utilizavam crizotinibe na data do ponto de corte, foi considerado que 65 eram pacientes que permaneceram com o uso após progressão da doença e, na data de corte, já haviam sido considerados como evento para análise do desfecho primário quando detectada a progressão. Assim, foram adicionados apenas 14 pacientes no número total de pacientes censurados, esses por não terem apresentado o evento até o encerramento do estudo. Esse problema também é observado no relato de Shaw e col e dificulta a análise do número total de pacientes censurados. Esse dado é relevante para calcular o número de pessoas submetidas ao risco a cada período, por exemplo.

Os resultados de taxa de sobrevivência em 1 ano (84% para o crizotinibe e 79% para quimioterapia) são bem maiores que aquelas obtidas na literatura para pacientes com CPCNP tratados com esquema citotóxicos - platina, 31% - 46%. Possivelmente o grande número de pacientes censurados também tenha interferido nesse resultado.

Nos dois estudos, avaliando os efeitos adversos graus 3 e 4, o risco de elevação de transaminases hepáticas foi cerca de 6 vezes maior que no grupo quimioterapia. Os demais efeitos adversos diferiram em relação ao impacto entre os dois estudos. Enquanto no estudo de Solomon e col., o risco de ocorrer leucopenia, anemia e trombocitopenia foi um pouco maior no grupo quimioterapia e o risco de neutropenia e embolia pulmonar foi semelhante para os dois grupos, no estudo de Shaw e col., foi observado maior risco de embolia pulmonar no grupo crizotinibe e,

igualmente ao observado em Solomon, maior risco de leucopenia e anemia no grupo quimioterapia. Para esse grupo também se observou aumento de risco de neutropenia, sobretudo neutropenia febril no relato de Shaw e col.

Sobre os efeitos adversos grau 5, o risco de morte após 28 dias da última dose do medicamento foi 15 vezes maior no grupo crizotinibe no estudo de Solomon e col. e 4,6 vezes maior para o mesmo grupo no estudo de Shaw e col. Segundo os autores, isso pode ser explicado pelo maior tempo de tratamento nesse grupo, em relação ao grupo quimioterapia. Considerando que o tratamento com crizotinibe não altera o risco de morte em relação ao uso de quimioterapia, ao final do tratamento mais longo, os pacientes estariam com um menor tempo de sobrevivida

No estudo de Shaw e colaboradores, apesar do crizotinibe ter sido relacionado a um maior número de eventos adversos por todas as causas, os tratamentos não parecem diferir significativamente no quesito segurança. Esse resultado também se repete no estudo de Solomon e col., com um número maior de relatos de eventos adversos após *crossover*.

Entretanto, como o tempo médio de seguimento dos estudos variou entre 12 e 17 meses, parece não ter sido possível observar outros efeitos adversos decorrentes do uso de crizotinibe que vêm sendo relatados na literatura, como redução da taxa de filtração glomerular¹⁰⁷, redução do nível de testosterona e potencial hipogonadismo^{108, 109}, esofagite^{110, 111}, desenvolvimento de cisto renal^{112, 113}, insuficiência hepática aguda fatal¹¹⁴ e hepatite fulminante¹¹⁵.

É esperado que um tratamento oral com posologia de duas vezes ao dia seja melhor tolerado pelo paciente que um tratamento intravenoso a cada três semanas. Os resultados dos desfechos relatados pelos pacientes foram melhores no grupo crizotinibe que no grupo quimioterapia, entretanto, mais efeitos adversos por todas as causas foram relatados no primeiro grupo.

Os resultados dos desfechos relatados pelos pacientes EuroQol - EQ-5D e escala visual analógica, não foram reportados no estudo de Shaw e colaboradores¹⁰², tendo sido relatados em publicação posterior¹⁰³, juntamente com uma análise *post hoc* de subgrupos. Os dados mostraram uma melhora no índice de utilidade do grupo crizotinibe em relação ao nível basal nos dois estudos incluídos nesta revisão. Tal melhora não foi observada nos grupos quimioterapia.

Os estudos não foram mascarados, então, é possível que os resultados, sobretudo aqueles relativos aos desfechos relatados pelos pacientes, tenham sofrido

viés de performance. Tanto participantes de pesquisa quanto pesquisadores podem ter noções preconcebidas, assim como esperanças e expectativas de que novas intervenções sejam mais benéficas que as antigas.

Outro limitante para a medida de desfechos relatados pelos pacientes é o número de pacientes elegíveis para preenchimento dos instrumentos a cada ciclo, uma vez que a população se reduz drasticamente ao longo do seguimento por morte ou interrupção do tratamento.

No relato de Solomon e col., não foram discutidas as causas de maior taxa de descontinuação de tratamento no grupo crizotinibe quando comparado ao grupo quimioterapia, pelo que é possível supor que pode haver questões de segurança ou comodidade de uso que não foram abordados no relato.

Semelhante ao que ocorre com os outros inibidores de tirosina quinase utilizados em oncologia, como imitinibe e gefitinibe, uma fração dos tumores de CPCNP são refratários desde o início ao tratamento ou tornam-se resistentes ao crizotinibe ou outros inibidores da proteína EML4-ALK após resposta inicial. Em consequência, a maioria dos pacientes experimentam progressão da doença no primeiro ano de tratamento⁵³. Esse fato foi noticiado pela primeira vez em literatura científica em 2010, através de um relato de caso de desenvolvimento de resistência pelo desenvolvimento de duas mutações de novo no oncogene EML4-ALK, após 5 meses de uso do medicamento¹¹⁶.

Os mecanismos que levam a resistência adquirida podem ser variados, considerando a localização da fusão genica. Cerca de um terço das mutações resistentes são localizados no domínio ALK, e ocorrem por substituição de um aminoácido na estrutura da proteína, sendo a mutação L1196M (22% - 36%) a mais comum. Outros mecanismos descritos envolvem a amplificação da fusão gênica de ALK e ativação de oncogenes, como EGFR e KRAS, resultando em cascata de sinalização secundária. Diferentes mecanismos de resistência podem estar presentes em um único paciente^{46, 53}.

Por outro lado, a quimioterapia com compostos de platina, docetaxel ou pemetrexede está disponível no SUS através de dois procedimentos^{125,126} passíveis de utilização para os pacientes com as mesmas características que a população dos estudos aqui. Ambos possuem o mesmo valor (R\$ 1.100,00) e permitem a utilização dos medicamentos em monoterapia ou associados. Observa-se que esse valor, ressarcido pelo Ministério da Saúde, através da Autorização de Procedimentos de

Alta Complexidade (APAC) - Oncologia, é cerca de 20 vezes menor que o preço máximo para comercialização do crizotinibe no Brasil, de cerca de R\$ 22 mil reais.

Todos os estudos foram patrocinados pelo fabricante, que também participou do desenho e execução do estudo. Há uma vasta literatura que discute a extensão da interferência dos potenciais conflitos de interesse sobre validade dos resultados de estudos patrocinados, inclusive com posicionamentos favoráveis à participação da indústria em ensaios clínicos, mas não há uma definição oficial de limite para essa participação.

Zhao e col.¹²⁴, relatam em resumo de publicação que encontraram resultados semelhantes em ensaio clínico que envolveu 28 pacientes com CPCNP, ALK positivo, na China. O estudo foi randomizado, mas não há informação sobre o mascaramento no resumo, com seguimento médio de 12 semanas. Os desfechos relatados foram: taxa de efetividade, estabilidade do paciente, sobrevivência livre de progressão. O grupo intervenção (n=14) utilizou crizotinibe 250 mg, duas vezes ao dia e o grupo controle (n=14) utilizou docetaxel 75 mg/m² em um dia a cada três semanas por até 3 ciclos. A sobrevivência livre de progressão foi de 07 meses e 04 meses (p=0.002), respectivamente. A medida de associação, *hazard ratio*, não é apresentada no resumo em inglês. Esse estudo não foi encontrado como texto completo em inglês.

Este estudo apresenta as seguintes limitações: realização de todas as etapas por um único revisor; restrição para inclusão por linguagem do artigo; insuficiência de investigação sobre os efeitos adversos do medicamento em consequência ao tipo de estudo determinado como critério de inclusão.

Conclui-se que é possível que em pacientes com CPCNP, ALK positivo, com boa situação funcional, haja aumento de mediana de sobrevivência livre de progressão da doença em cerca de 3 meses quando tratados com crizotinibe comparado a quimioterapia convencional, sem aumento de probabilidade de sobrevivência global. Entretanto, a eficácia e a segurança do crizotinibe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, ALK positivo, necessita de confirmação dos resultados iniciais, em desenho de estudo preferencialmente mascarado e que respeite a randomização inicial.

Sugere-se elaborar análise de custo-efetividade brasileira, utilizando os dados de eficácia aqui descritos, para subsidiar a decisão de gestores do SUS e da Saúde Suplementar sobre a incorporação do crizotinibe.

7. REFERÊNCIAS

1. Stewart BW, Wild CP. World cancer report 2014. World Health Organization. 2016.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
4. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009256.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:V1-V27.
6. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 957 - Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. *Diário Oficial da União*. 26 de setembro de 2014.
7. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):561-70.
8. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *Cell*. 2012;150(6):1121-34.
9. Subramanian J, Govindan R. Molecular profile of lung cancer in never smokers. *EJC Supplements*. 2013;11(2):248-53.
10. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561-6. Epub 2007 Jul 11.
11. Zhu H, Xu X, Wang L. Clinical research of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2013;16(6):321-4.
12. Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 16;105(50):19893-7
13. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1105-11.
14. Rockoff JD. Drug Discovery Gets an Upgrade. Disponível em: <<http://www.wsj.com/articles/SB10001424052702304692804577281463426711158>>. *The Wall Street Journal*; 2013

15. Oliveira M. Mais um golpe contra o câncer. Disponível em: <http://istoe.com.br/187469_mais+um+golpe+contra+o+cancer/>. Acessado em: 21 Jan 16.
16. Oncoguia E. Oncoguia questiona ANVISA a negativa do Crizotinibe. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/informe-de-advocacy-oncoguia-questiona-anvisa-a-negativa-do-crizotinibe/6966/990/>>.
17. Oncoguia E. Oncoguia questiona ANVISA sobre o registro do Crizotinibe. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/pulmao-oncoguia-questiona-anvisa-sobre-o-registro-do-crizotinib/8594/990/>>.
18. Pfizer. Xalkori (crizotinibe), da Pfizer, é aprovado no Brasil para o tratamento de câncer de pulmão. Disponível em: <<http://economia.uol.com.br/noticias/pr-newswire/2016/02/11/xalkori-crizotinibe-da-pfizer-e-aprovado-no-brasil-para-o-tratamento-de-cancer-de-pulmao.htm>>.
19. Redação. Imunoterapia traz esperança para tratamento de câncer agressivo Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/saude/imunoterapia-traz-esperanca-para-tratamento-de-cancer-agressivo/>>.
20. Samorano C. O câncer na mira da ciência. Disponível em: <http://www.correio braziliense.com.br/app/noticia/revista/2012/01/01/interna_revista_correio,284532/o-cancer-na-mira-da-ciencia.shtml>.
21. Biemath A. Novo remédio para câncer de pulmão chega ao Brasil. Disponível em: <<http://saude.abril.com.br/bem-estar/novo-remedio-para-cancer-de-pulmao-chega-ao-brasil/>>.
22. Fernandes E. Justiça determina a plano de saúde que forneça o medicamento Crizotinibe - Xalcori. Disponível em: <<http://www.eltonfernandes.com.br/conteudo/xalcori-crizotinibe-sus-e-plano-de-saude-devem-fornecer-imediatamente-a-droga-que-trata-cancer-de-pulmao.html>>.
23. Região TRF. D.O.E. Processo nº 0802255-32.2015.4.05.8200 - Ação Ordinária - Planos de Saúde - Lucia Giovanna Duarte de Melo - Caixa Econômica Federal. Disponível em: <http://www.trf5.jus.br/data/2015/10/PJE/08030673620154050000_20151029_54483_40500003261580.pdf>.
24. Jusbrasil.com.br. DJSP. Processo 0017861-49.2012.8.26.0011 - Procedimento Ordinário - Planos de Saúde - Sandra Lucia Espires Costa - Sulamerica Cia de Seguro Saúde - Sandra Lucia Espires Costa. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/50153125/djsp-judicial-1a-instancia-capital-24-01-2013-pg-20002013>>.
25. Jusbrasil.com.br. DJSP. Processo 1069181-77.2014.8.26.0100 - Procedimento Ordinário - Planos de Saúde - Angela Faria - Mediservice - Administradora de Planos de Saúde S.A. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/84183302/djsp-judicial-1a-instancia-capital-23-01-2015-pg-6482015>>.
26. BuscaOficial.com. DJSP. Processo 1002903-36.2015.8.26.0011 - Procedimento Ordinário - Planos de Saúde - Alfredo Francisco de Moraes - Sul America Cia de Seguro Saúde - Vistos. Disponível em: <<http://www.buscaoficial.com/c/diario/cGaB8haDg>>.

27. Ceará D.O.E. Extrato de Dispensa de Licitação - Nº do documento 062/2013 - Compra de crizotinibe em cumprimento a determinação judicial Processo nº 0081438-89-2012.8.06.0000 - Maria das Dores Lopes Lócio - Secretaria Estadual de Saúde - Ceará. Disponível em: <<http://imagens.seplag.ce.gov.br/PDF/20130306/do20130306p03.pdf>>.
28. Registro Xalkori na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <<http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=2536510/02/2016>>.
29. Carneiro R. Requerimento de informação nº de 2014. Requer informações ao Senhor Ministro da Saúde, sobre a negativa para registro dos seguintes medicamentos oncológicos: Clofarabine, Regorafenibe, Thioguanine, Afatinib, Axitinib, Crizotinib e Bendamustina, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. In: DEPUTADOS CMD, editor. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/2014>>.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ofício nº. 843/2014-DP/GADIP/ANVISA - Resposta ao Ofício nº. 453/ASPAR/GM/MS que trata do Requerimento de Informação 4224/204. Disponível em: <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/lists/pedido/attachments/444575/resposta_pedido_parecer%20tcnico%20anvisa%20ric%204224.2014.pdf>.
31. Qian H, Gao F, Wang H, Ma F. The efficacy and safety of crizotinib in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer*. 2014;14:683.
32. Uehara C, Jamnik S, Santoro IL. Câncer de pulmão. 1998. 1998;31(2):11.
33. Instituto Nacional de Câncer. da Silva, J.A.G; Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>.
34. Instituto Nacional de Câncer. da Silva, J.A.G; Atlas on-line de mortalidade. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml;jsessionid=C10515F6F611B94064BF3489D34E7643#panelResultado>>.
35. Cavalcante TM. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Rev psiquiatr clín*. 2005;32(5):283-300.
36. Campos PCM, Gomide M. O Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) na perspectiva social: a análise de redes, capital e apoio social. *Cad saúde colet*,(Rio J). 2015;23(4):436-44.
37. Almeida L, Szklo A, Sampaio M, Souza M, Martins LF, Szklo M, et al. Global Adult Tobacco Survey data as a tool to monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC) implementation: the Brazilian case. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(7):2520-36.
38. Zamboni M. Epidemiologia do câncer do pulmão. *J Pneumol*. 2002;28(1):41-7.

39. Mora PAR. Análise de sobrevida de pacientes com câncer de pulmão. Rio de Janeiro. Dissertação [Pós-Graduação em Saúde Coletiva] - Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
40. Souza MC. Câncer de pulmão: tendências de mortalidade e fatores associados à sobrevida dos pacientes do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro. Tese [Epidemiologia em Saúde Pública] - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro. 2012.
41. Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Junior RL, Defaveri J, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34:595-600.
42. Araujo LHdL, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FMdAC, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with Non-Small Cell Lung Cancer treated in private health care. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2014;17(4):1001-14.
43. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92.
44. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2008;83(5):584-94.
45. França LB, Oliveira MA, Small IÁ, Zukin M, de Lima Araújo LH. Tratamento adjuvante em câncer de pulmão de células não pequenas. *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):354-9.
46. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*. 2014;6:423-32.
47. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001.
48. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell*. 2012;150(6):1121-34.
49. Torok S, Hegedus B, Laszlo V, Hoda MA, Ghanim B, Berger W, et al. Lung cancer in never smokers. *Future Oncol*. 2011;7(10):1195-211.
50. Wang Y-W, Tu P-H, Lin K-T, Lin S-C, Ko J-Y, Jou Y-S. Identification of Oncogenic Point Mutations and Hyperphosphorylation of Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer. *Neoplasia (New York, NY)*. 2011;13(8):704-15.
51. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Jan;8(1):11-23.
52. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2081-6.

53. Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):15-23.
54. Takeuchi K, Togashi Y, Kamihara Y, Fukuyama T, Yoshioka H, Inoue A, et al. Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: Results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). *Annals of Oncology.* 2016;27(1):185-92.
55. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene.* 2000 Nov 20;19(49):5548-57.
56. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, et al. Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene.* 1997 Jan 30;14(4):439-49.
57. Roskoski R, Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res.* 2013;68(1):68-94.
58. Lorén CE, Englund C, Grabbe C, Hallberg B, Hunter T, Palmer RH. A crucial role for the Anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster*. *EMBO Reports.* 2003;4(8):781-6.
59. Houtman SH, Rutteman M, De Zeeuw CI, French PJ. Echinoderm microtubule-associated protein like protein 4, a member of the echinoderm microtubule-associated protein family, stabilizes microtubules. *Neuroscience.* 2007;144(4):1373-82.
60. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20):6618-24.
61. Wang D, Li D, Qin G, Zhang W, Ouyang J, Zhang M, et al. The Structural Characterization of Tumor Fusion Genes and Proteins. *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* 2015;2015:912742.
62. Li Y, Ye X, Liu J, Zha J, Pei L. Evaluation of EML4-ALK fusion proteins in non-small cell lung cancer using small molecule inhibitors. *Neoplasia.* 2011;13(1):1-11.
63. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007 Dec 14;131(6):1190-203.
64. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK Fusion Is Linked to Histological Characteristics in a Subset of Lung Cancers. *Journal of Thoracic Oncology.* 3(1):13-7.
65. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(12):1450-4.

66. Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer with EML4-ALK Fusion Gene. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(3):889-97.
67. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-53.
68. Paech DC, Weston AR, Pavlakakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, et al. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):55-63.
69. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 27. United States 2009. p. 4232-5.
70. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
71. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.
72. Schettino C, Bareschino MA, Sacco PC, Maione P, Rossi A, Casaluce F, et al. New molecular targets in the treatment of NSCLC. *Curr Pharm Des*. 2013;19(30):5333-43.
73. Bareschino AM, Schettino C, Rossi A, Maione P, Sacco PC, Zeppa R, et al. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease*. 2011;3(2):122-33.
74. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):845-53.
75. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK, Care LCDSGoCCOsPiE-B. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010;5(2):260-74.
76. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD004569.
77. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
78. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.

79. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
80. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, de Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
81. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):123-9.
82. Barni S, Petrelli F. PARAMOUNT trial: reopening a window to maintenance therapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):480-1.
83. Dearing KR, Weiss GJ. Molecular characterization may be of PARAMOUNT importance. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):481-2.
84. Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2010;30(4):229-41.
85. Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2011;74(1):89-97.
86. Yang ZY, Liu L, Mao C, Wu XY, Huang YF, Hu XF, et al. Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD009948.
87. Ministério da Saúde. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Gefitinibe-final.pdf>>.
88. Ministério da Saúde. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Erlotinibe-final.pdf>>.
89. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
90. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.

91. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443-5.
92. Bowles DW, Weickhardt AJ, Doebele RC, Camidge DR, Jimeno A. Crizotinib for the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2012;48(4):271-82.
93. Agency EM. Xalkori - crizotinib
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/human_med_001592.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [
94. Kazandjian D, Blumenthal GM, Chen HY, He K, Patel M, Justice R, et al. FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist*. 2014;19(10):e5-11.
95. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preço do crizotinibe retirado da tabela Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo para Compras Públicas - Preço Fábrica e Preço Máximo de Venda ao Governo. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/lista_conformidade_gov_2016-11-23.pdf/7aff8c5a-a4cf-4678-92ea-a89e47afb55b>.
96. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Preço do crizotinibe retirado da tabela Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo - Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/lista+conformidade_2016-11-23.pdf/21ca927e-1564-494f-9be1-8bf468c5efa5>.
97. Xalkori Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Disponível em: <<http://www.drugs.com/price-guide/xalkori>>.
98. REVIEW P-COD. pCODR Expert Review Committee (pERC) - Final recommendation. Final Recommendation for Crizotinib (Xalkori) Resubmission for Advanced NSCLC2015.
99. National Institute for Health and Care Excellence. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene; Technology appraisal guidance [TA296]. Issue date: August 2013.
100. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2011.
101. De Carvalho A, Silva V, Grande A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Revista Diagnóstico e Tratamento*. 2013;18:38-44.
102. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2385-94.
103. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib

- compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1625-33.
104. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-77.
 105. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2858-65.
 106. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States. *Medical Decision Making*. 2016;36(2):253-63.
 107. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Baron AE, Chonchol M, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer*. 2014;120(5):664-74.
 108. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak-Vassiliades K, Oton AB, Doebele RC, et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012;118(21):5302-9.
 109. Weickhardt AJ, Doebele RC, Purcell WT, Bunn PA, Oton AB, Rothman MS, et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer*. 2013;119(13):2383-90.
 110. Atsumi K, Minegishi Y, Takano N, Omori M, Saito Y, Seike M, et al. Crizotinib-induced severe ulcerative esophagitis three years after chemoradiotherapy. *International Cancer Conference Journal*. 2015;4(4):221-4.
 111. Fortinsky K, Jung P, Gallinger Z, Almeida R, Tartaro P. Severe erosive esophagitis induced by crizotinib therapy: A case report and review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111:S774-S5.
 112. Cstoth I, Meert AP, Sculier JP, Berghmans T. Renal cysts-A novel complication of crizotinib treatment for lung cancer. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;32(9):956-8.
 113. Kim E, Usari T, Polli A, Lewis I, Wilner K. 177P: Renal effects of crizotinib in patients (pts) with ALK-positive (+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2016;11(4 Suppl):S134.
 114. van Geel RMJM, Hendriks JJMA, Vahl JE, van Leerdam ME, van den Broek D, Huitema ADR, et al. Crizotinib-induced fatal fulminant liver failure. *Lung Cancer*. 2016;93:17-9.
 115. Sato Y, Fujimoto D, Shibata Y, Seo R, Suginosita Y, Imai Y, et al. Fulminant hepatitis following crizotinib administration for ALK-positive non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(9):872-5.

116. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1734-9.
117. Campos-Parra AD, Cruz-Rico G, Arrieta O. [Personalized treatment in non-small cell lung cancer]. *Rev Invest Clin*. 2012;64(4):377-86.
118. Chiari R, Metro G, Iacono D, Bellezza G, Rebonato A, Dubini A, et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. *Lung Cancer*. 2015;90(2):255-60.
119. Doebele RC. Targeted therapies: Time to shift the burden of proof for oncogene-positive cancer? *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Sep;10(9):492-3.
120. Girard N. Crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):962-3.
121. Giroux Leprieur E, Wislez M. [Crizotinib: At last in first-line treatment of advanced-stage ALK-rearranged non-small cell lung cancer]. *Bull Cancer*. 2016;103(2):125-6.
122. Hargrave E. Previously unknown side effect of crizotinib emerges. *Pharmacogenomics*. 2014;15(3):260.
123. Shaw AT, Yasothan U, Kirkpatrick P. Crizotinib. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(12):897-8.
124. Zhao J, Zhang K, Zhang LY, Wang H. Clinical efficacy of crizotinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2015;18(10):616-20.
125. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 03.04.02.021-4 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304020214/12/2016>>.
126. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 03.04.04.009-6 - Quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304040096/12/2016>>

Apêndice 1 - Estruturação da pergunta utilizando o acrônimo PICO

População	Pacientes com câncer de pulmão avançado de células não pequenas com mutações ativadoras do receptor ALK
Intervenção	Crizotinibe
Comparação	<ul style="list-style-type: none">- Compostos de platina: para pacientes virgens de tratamento- Citotóxicos de terceira geração, como docetaxel, paclitaxel, gencitabina, vinaroelbina, irinotecano ou pemetrexede, associados ou não aos compostos de platina: para pacientes previamente tratados com compostos de platina- Placebo: apenas para pacientes submetidos previamente a tratamento com todas as alternativas disponíveis anteriormente.
<i>Outcome</i>	Sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão da doença, mortalidade, efeitos adversos, qualidade de vida

Pergunta: O crizotinibe é eficaz e seguro para tratamento de câncer de pulmão avançado de células não pequenas, em pacientes ALK positivo, quando comparado a placebo ou quimioterapia convencional?

Apêndice 2 - Bases de dados eletrônicas e chaves de busca

Base de dados	Chave de busca	Estudos encontrados
Medline/ Pubmed	(crizotinib[SupplementaryConcept] OR crizotinib[tw] OR Xalkori[tw] OR PF-02341066[tw] OR PF02341066[tw]) AND ("LungNeoplasms"[mh] OR "Carcinoma, Non-Small-CellLung"[mh] OR "Non-SmallCellLungcancer"[tw] OR ((lung*[tw] OR pulmonar*[tw]) OR (non-small-cell[tw]) AND (cancer*[tw] OR carcinom*[tw] OR neoplas*[tw])))	990
EMBASE	('crizotinib'/exp OR 'crizotinib':ab,ti OR xalkori:ab,ti OR 'pf 02341066':ab,ti OR 'pf02341066'/exp) AND ('lung tumor'/exp OR 'lung tumor':ab,ti OR 'non smallcelllungcancer'/exp OR 'non smallcelllungcancer':ab,ti) AND ([controlledclinicaltrial]/lim OR [randomizedcontrolledtrial]/lim OR [systematicreview]/lim OR [controlledclinicaltrial]/lim OR [randomizedcontrolledtrial]/lim OR [meta analysis]/lim)	75
CENTRAL	crizotinib AND non-smallcelllung	33
Lilacs*	crizotinib	01

*Não foi encontrado o descritor “crizotinib” ou “crizotinibe” ou “xalkori” ou “PF02341066” ou “PF02341066” no dicionário de termos controlados Descritores em Ciências da Saúde até 05 de novembro de 2016.

Apêndice 3 - Tabela para avaliação do risco de viés

Nº	Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento (Referente ao estudo Shaw, 2013 <i>et al</i>)
01	Geração da sequência aleatória	A randomização foi feita na razão de 1:1, utilizando uma central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
02	Ocultação de alocação	Possivelmente realizada pela central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
03	Mascaramento de participantes e profissionais	O estudo teve desenho aberto.	Alto risco de viés
04	Cegamento de avaliadores de desfecho	Os autores informam que a avaliação radiográfica foi feita de forma independente por dois revisores mascarados.	Baixo risco de viés
05	Desfechos incompletos	As perdas não foram diferentes entre os grupos, mas houve crossover do grupo quimioterapia para o grupo crizotinibe.	Risco de viés incerto para análise do desfecho principal e outros desfechos, com a exceção do desfecho sobrevivência global, para o qual o risco de viés é alto.
06	Relato de desfecho seletivo	O estudo publicado incluiu todos os desfechos previstos em protocolo. O desfecho taxa de resposta tumoral foi incluído após a publicação do protocolo.	Baixo risco de viés
07	Outras fontes de viés	O patrocinador participou da elaboração do desenho, coleta e análise dos dados.	Alto risco de viés

Nº	Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento (Referente ao estudo Solomon, 2013 <i>et al</i>)
01	Geração da sequência aleatória	A randomização foi feita na razão de 1:1, utilizando uma central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
02	Ocultação de alocação	Possivelmente realizada pela central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
03	Mascaramento de participantes e profissionais	O estudo teve desenho aberto.	Alto risco de viés
04	Cegamento de avaliadores de desfecho	Os autores informam que a avaliação radiográfica foi feita de forma independente por dois revisores mascarados.	Baixo risco de viés
05	Desfechos incompletos	As perdas não foram diferentes entre os grupos, mas houve crossover entre os grupos com migração de 70% do grupo quimioterapia para o grupo crizotinibe.	Risco de viés incerto para análise do desfecho principal e outros desfechos, com a exceção do desfecho sobrevivência global, para o qual o risco de viés é alto.
06	Relato de desfecho seletivo	O estudo publicado incluiu quase todos os desfechos previstos em protocolo com a exceção de desfechos relativos a hospitalização, previsto como objetivo no protocolo. O desfecho tempo para progressão intracraniana foi incluído após a publicação do protocolo.	Alto risco de viés
07	Outras fontes de viés	O patrocinador participou da elaboração do desenho, coleta e análise dos dados.	Alto risco de viés

Nº	Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento (Referente ao estudo Blackhall, 2014 <i>et al</i>)
01	Geração da sequência aleatória	A randomização foi feita na razão de 1:1, utilizando uma central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
02	Ocultação de alocação	Possivelmente realizada pela central de randomização (IVRS)	Baixo risco de viés
03	Mascaramento de participantes e profissionais	O estudo teve desenho aberto.	Alto risco de viés
04	Cegamento de avaliadores de desfecho	Não há informação sobre cegamento dos avaliadores dos desfechos relatados pelos pacientes.	Risco de viés incerto
05	Desfechos incompletos	As perdas não foram diferentes entre os grupos. O crossover do grupo quimioterapia para o grupo crizotinibe foi posterior a coleta dos dados para avaliar os desfechos relatados pelos pacientes.	Baixo risco de viés
06	Relato de desfecho seletivo	Todos os desfechos relativos à medida de qualidade de vida foram apresentados.	Baixo risco de viés
07	Outras fontes de viés	O patrocinador participou da elaboração do desenho, coleta e análise dos dados.	Alto risco de viés

Apêndice 4 - Tabela para extração de dados

	Primeira linha de tratamento									Segunda linha de tratamento								
	Controle						Crizotinibe n = 171			Controle						Crizotinibe n= 172		
	Cisplatina - pemetrexede n = 91			Carboplatina - pemetrexede n = 78						Pemetrexede n = 99			Docetaxel n = 72					
	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida
Autor/ ano publicação	Solomon e col. 2014									Shaw e col. 2013 e Blackhall e col. 2014								
Desenho de estudo/ local	ECR multicentrico (122 centros, 27 países)									ECR multicentrico (105 centros, 21 países)								
Critérios de inclusão e exclusão	Diagnóstico de CPCNP localmente avançado, recorrente ou metastático não escamoso, confirmado por histologia ou citologia. Com ALK positivo, verificado por FISH. Sem tratamento prévio. Idade > 18 anos, situação funcional (ECOG) 0, 1 ou 2 e adequadas funções renal, hepática e de medula óssea. Medida de tumor com base no RECIST. Pacientes com metástase cerebral foram admitidos se tratados e estáveis por até duas semanas antes do recrutamento e se não apresentavam demanda para corticoides. Pacientes com metástase e tumor de tipo histológico predominantemente de células escamosas não foram incluídos.									Diagnóstico de CPCNP localmente avançado ou metastático. Com ALK positivo, verificado por FISH. Com progressão da doença, verificado por imagem e com o uso do RECIST, após tratamento com esquema baseado em platina. Idade > 18 anos, situação funcional (ECOG) 0, 1 ou 2. Paciente com metástase cerebral estável, que tenha sido tratado anteriormente ou que fosse assintomático foram admitidos.								

Característica dos pacientes

Sexo

Feminino	61	67		45	58		104	61		24	56		41	57		97	56	
Masculino	30	33		33	42		67	39		75	44		31	43		75	44	

Idade

Média	53			56			52			50			49			51		
Faixa	19 - 75			19 - 78			22 - 76			26 - 85			24 - 71			22 - 81		

	Primeira linha de tratamento									Segunda linha de tratamento								
	Controle						Crizotinibe n = 171	Controle						Crizotinibe n = 172				
	Cisplatina - pemetrexede n = 91			Carboplatina - pemetrexede n = 78				Pemetrexede n = 99			Docetaxel n = 72							
	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida
Tratamento prévio n (%)																		
Dose	Não se aplica									Descrito apenas como esquema duplo contendo platina								
Duração	Não se aplica									Descrito apenas como esquema duplo contendo platina								
Esquema posológico	Não se aplica									Descrito apenas como esquema duplo contendo platina								
Tratamento																		
Dose/ Via de administração	Cisplatina: 75 mg/ m2 Pemetrexede: 500 mg/ m2/ intravenoso			Carboplatina: < 5 - 6 mg/ mL x min na AUC Pemetrexede: 500 mg/ m2 / intravenoso			250 mg/ oral			500 mg/ m2/ intravenoso			75 mg/ m2/ intravenoso			250 mg/ oral		
Esquema posológico	No dia 1 de cada ciclo de 3 semana			No dia 1 de cada ciclo de 3 semana			2x/ dia/ciclos de 3 semanas			No dia 1 de cada ciclo de 3 semana			No dia 1 de cada ciclo de 3 semana			2x/ dia/ciclos de 3 semanas		
Número de ciclos iniciados (variação)	6 (1 - 6)						16 (1 - 50)			Não informado								
Duração média em meses (variação)	4,1 (0,7 - 6,2)						10,9 (0,4 - 34,3)			6,9 (6,0 - 42)						15,9 (2,9 - 73,4)		
Desfechos																		
Mediana de sobrevivência livre de progressão em meses (IC95%)	6,9 (não informada)			7,0 (não informada)			10,9 (8,3 - 13,9)			4,2 (não informada)			2,6 (não informada)			7,7 (6,0 - 8,8)		

	Primeira linha de tratamento									Segunda linha de tratamento								
	Controle						Crizotinibe n = 171	Controle						Crizotinibe n = 172				
	Cisplatina - pemetrexede n = 91			Carboplatina - pemetrexede n = 78				Pemetrexede n = 99			Docetaxel n = 72							
	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida		N	%	Outra medida	N	%	Outra medida		N	%	Outra medida	
Sobrevivência livre de progressão HR (IC95%)	0,49 (0,36 - 0,67) p<0,001			0,45 (0,32 - 0,62) p<0,001			C/Q = 0,45 (0,35 - 0,6) p<0,001			0,59 (0,43 - 0,80) p<0,001			0,30 (0,21 - 0,43) p <0,001			C/Q: 0,49 (0,37 - 0,64) p < 0,001		
Mediana de sobrevivência global (meses)	Não observada									22,8			20,3					
Sobrevivência global ajustado HR (IC95%)	0,67 (0,28 - 1,48) p não informado									1,02 (0,68 - 1,54) p = 0,54								

**Eventos adversos
Graus 3 e 4**

Elevação das transaminases	4/169	24/171	RR = 5,93	4/171	27/172	RR = 6,71
Leucopenia	9/169	3/171	RR = 0,33	8/171	2/172	RR = 0,24
Anemia	15/169	0/171	#	9/171	4/172	RR=44,18
Trombocitopenia	11/169	0/171	#	Não relatada		
Neutropenia	26/169	19/171	RR = 0,72	33/171	23/172	RR = 0,69
Embolia pulmonar	11/169	11/171	RR = 0,99	3/171	9/172	RR = 2,98

**Eventos adversos
Grau 5**

Morte por progressão da doença em até 28 dias após a última dose de tratamento	1/169	16/171	RR =15,81	3/171	14/172	RR = 4,64
---	-------	--------	--------------	-------	--------	-----------

	Primeira linha de tratamento									Segunda linha de tratamento								
	Controle						Crizotinibe n = 171	Controle						Crizotinibe n= 172				
	Cisplatina - pemetrexede n = 91			Carboplatina - pemetrexede n = 78				Pemetrexede n = 99			Docetaxel n = 72							
	N	%	Outra medida	N	%	Outra medida		N	%	Outra medida	N	%	Outra medida		N	%	Outra medida	
Número de abandono do tratamento (%)	61 (36,09%)						92 (53,80%)	143 (83,62%)						87 (50,58%)				
Número de mortes (%)	46 (27%)						44 (25%)	Informação material suplementar 16 (9,3%) diverge do artigo 47 (27%)						46 (26,74%)				
Número de perdas de seguimento (%)	8 (4,7%)						8 (4,6%)	20 (11,69%)						9 (5,23%)				
Crossover	120 (70%)						21 (12%)	112 (65,5%)						xx				
Número de pacientes em uso de crizotinibe no ponto de corte	62 (37%)						79 (46%)	28 (16,37%)						85 (49,41%)				
Total censurados SG	128 (76%)						101 (59%)	132 (77,19%)						85 (49,41%)				
Duração média de seguimento (meses)	16,7						17,4	12,1						12,2				

Apêndice 5 - Lista dos estudos excluídos com justificativa, após a leitura do texto completo

Autor	Ano de publicação	Motivo da exclusão
Brosnan, E. M. e col.(107)	2014	Não ECR
Campos-Parra, A. D. e col.(117)	2012	Não ECR. Resumo indisponível
Chiari, R. e col.(118)	2015	Não ECR
Doebele, R. C. e col.(119)	2013	Não ECR. Resumo indisponível
Girard, N. e col.(120)	2012	Não ECR. Resumo indisponível
Giroux Leprieur, E. e col.(121)	2016	Não ECR
Hargrave, E. e col.(122)	2014	Não ECR. Resumo indisponível
Kazandjian, D. e col.(94)	2014	Não ECR
Shaw, A. T. e col.(123)	2011	Não ECR. Resumo indisponível
Solomon, B. J. e col.(105)	2016	ECR. Não avalia os desfechos de interesse
Weickhardt, A. J. e col.(109)	2013	Não ECR
Weickhardt, A. J. e col.(108)	2012	Não ECR
Zhao, J. e col.(124)	2015	ECR. Estudo escrito em chinês