

CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS AVANÇADO

TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

ANTONIO SILVINATO, IDEVALDO FLORIANO, WANDERLEY MARQUES BERNARDO.

ELABORAÇÃO: 03 DE JUNHO DE 2019.

O CÂNCER DE PULMÃO É MUNDIALMENTE A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE RELACIONADA A CÂNCER EM AMBOS OS GÊNEROS. O PEMBROLIZUMABE É UM ANTICORPO MONOCLONAL IGG4 ALTAMENTE SELETIVO, HUMANIZADO, QUE SE LIGA AO RECEPTOR DA PROTEÍNA DE MORTE PROGRAMADA-1 (PD-1) E BLOQUEIA A SUA INTERAÇÃO COM OS LIGANTES PD-L1 E PD-L2. FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, UTILIZANDO O PICO: PACIENTE ADULTO COM CPNPC AVANÇADO; TRATAMENTO COM PEMBROLIZUMABE ISOLADO OU ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA, COMPARADO COM QUIMIOTERAPIA, EXCETO MONOQUIMIOTERAPIA COM DOCETAXEL E DESFECHOS DE MORTE (QUALQUER CAUSA) E EVENTOS ADVERSOS. FORAM SELECIONADOS 244 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS DO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é mundialmente a principal causa de morte relacionada a câncer em ambos os gêneros e o tabagismo é o seu principal fator etiológico. As descobertas dos *checkpoints* imunológicos corroboram com a hipótese de que ligantes presentes no tumor modulam os mecanismos de carcinogênese e a atividade imunológica do microambiente tumoral. Entre as moléculas correpletórias mais estudadas destacam-se a PD-1 (*programmed cell death 1*), e seu ligante PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*).

O PD-1 é um *checkpoint* (receptor) imunológico que limita a atividade das células (linfócitos) T nos tecidos periféricos. A via PD-1 é um *checkpoint* de controle imunológico que pode ser acoplado pelas células tumorais para inibir a vigilância imunológica da célula T ativa.

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG4 altamente seletivo, humanizado, que se liga ao receptor da proteína de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia a sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressos por tumores, ou outras células no microambiente tumoral, auxiliando os mesmos na evasão de sua detecção e eliminação pelo sistema imune do hospedeiro.

Neoplasias de pulmão não pequenas células, sem mutações para o gene *epidermal growth factor receptor (EGFR)* ou rearranjo do gene *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* e que tem expressão gênica para PD-L1, são alvo do medicamento pembrolizumabe.

RESULTADOS

A população incluída é de 2877 pacientes com CPNPC, submetidos a terapia com pembrolizumabe (N = 791) comparada a quimioterapia (N = 788) ou pembrolizumabe mais quimioterapia (N = 748) comparada com quimioterapia (N = 550) e seguidos para medir os desfechos morte e eventos adversos durante 12 meses (Tabela 1 – ANEXO I).

Em relação ao risco de vieses dos 5 estudos incluídos, 3 deles não foram duplo cegos¹⁻³, podendo o risco global dos estudos ser considerado baixo (Tabela 2 – ANEXO I).

META-ANÁLISE

Dois ECRs^{1,2} apresentam dados suficientes para permitir a realização de uma meta-análise, considerando resultados (nº de mortes) até 12 meses, comparando pembrolizumabe com quimioterapia no CPNPC avançado. (Tabela 3).

Estudo	PEMBRO pacientes/eventos	Carboplatina + pemetrexede ou paclitaxel pacientes/eventos	*Quimioterapia à base de platina pacientes/eventos
Mok TSK, et al. 2019 KEYNOTE-042	637 / 272	637 / 321	
Reck M, et al 2016 KEYNOTE-024	154 / 115		151 / 117

Tabela 3. Mortalidade em 12 meses - Pembrolizumabe vs Quimioterapia

A incidência de morte foi 48,92% (387 em 791 pacientes) no grupo pembrolizumabe e 55,58% no grupo quimioterapia (438 em 788 pacientes). O pembrolizumabe reduziu o risco de morte em 7% aos 12 meses [RRA 7%; IC95% -12% a -2%; p = 0,006; I² = 0%, NNT = 15 (IC95% 9 a 56)], Figura 2.

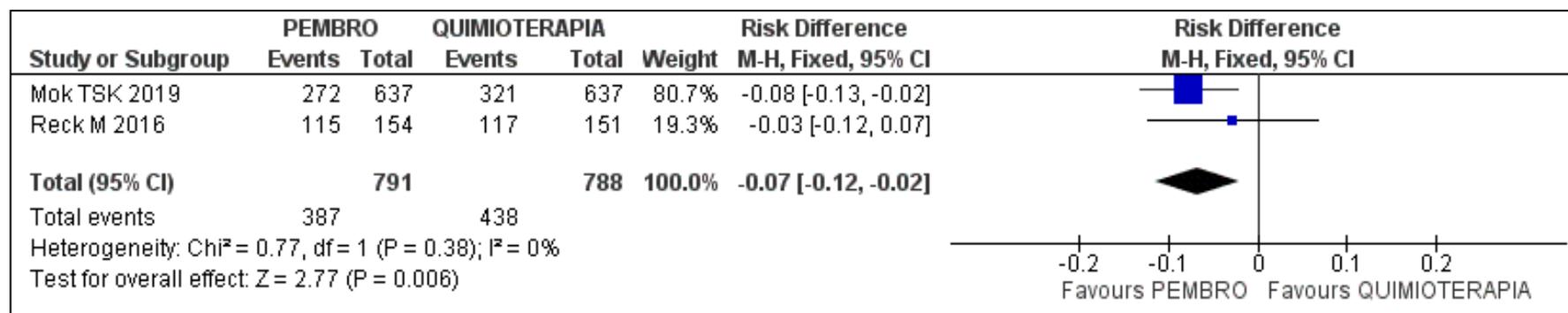


Figura 2. Forest plot da comparação: Pembrolizumabe versus Quimioterapia, desfecho: Mortalidade em 12 meses

Para esta comparação também foram avaliados os eventos adversos de qualquer causa, grau ≥ 3 , na população tratada (Tabela 4).

Estudo	PEMBRO pacientes / eventos	Carboplatina + pemetrexede ou paclitaxel pacientes / eventos	*Quimioterapia à base de platina pacientes / eventos
Mok TSK, et al. 2019 KEYNOTE-042	636/113	615/252	
Reck M, et al 2016 KEYNOTE-024	154/41		150/80

Tabela 4. Eventos adversos (grau ≥ 3) - Pembrolizumabe vs Quimioterapia

A incidência de eventos adversos grau ≥ 3 foi 19,5% (154 em 790 pacientes) no grupo pembrolizumabe e 43,4% no grupo quimioterapia (332 em 765 pacientes). A pembrolizumabe reduziu o risco de eventos adversos em 24% aos 12 meses [RRA = 24%; IC95% -28% a -19%; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$, NNT = 4 (IC95% 4 a 5)], Figura 3.

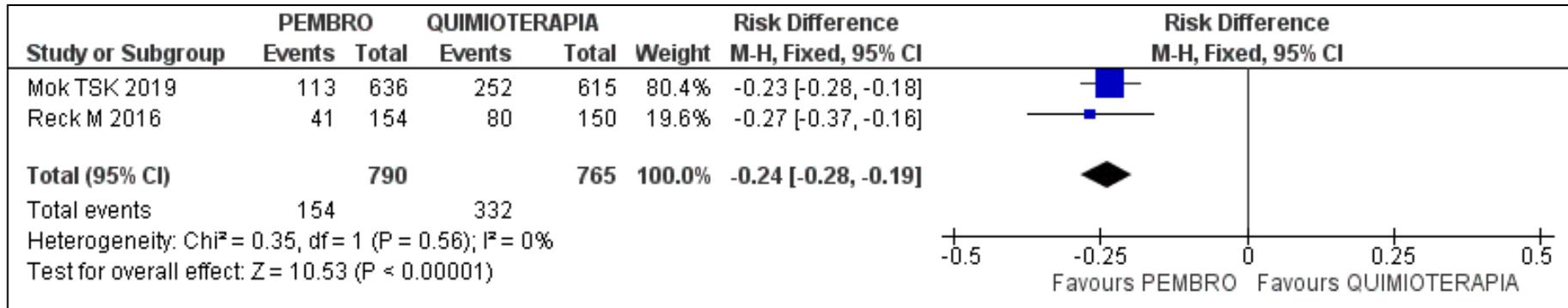


Figura 3. Forest plot da comparação: Pembrolizumabe versus Quimioterapia, desfecho: Eventos adversos com grau maior ou igual a 3.

Três ensaios primários³⁻⁵ que compararam pembrolizumabe mais quimioterapia versus quimioterapia permitem agregar resultados e avaliar o risco de morte em 12 meses, como desfecho (Tabela 5).

Estudo	PEMBRO + carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel pacientes/ eventos	PEMBRO + cisplatina ou carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	PEMBRO + carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	Carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel pacientes/ eventos	Cisplatina ou carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	Carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos
Paz-Ares L 2018 KEYNOTE-407	278 / 216			281 / 236		
Gandhi L. 2018 KEYNOTE-189		410 / 247			206/147	
Langer CJ 2016 KEYNOTE-021			60 / 27			63 / 32

Tabela 5. Mortalidade - Pembrolizumabe + Quimioterapia vs Quimioterapia

Nos três estudos os pacientes foram randomizados (1: 1) em blocos de quatro, estratificados por escore de proporção de tumor PD-L1 (<1% vs ≥ 1%)

Na meta-análise dos resultados desses 3 estudos obtêm-se uma diferença significativa na redução de morte, em 12 meses de seguimento, de 8% (IC95% -13% a -4%); favorável ao tratamento com pembrolizumabe mais quimioterapia; [$I^2 = 0\%$; NNT = 12 (IC95% 7 a 25)] - (Figura 4).

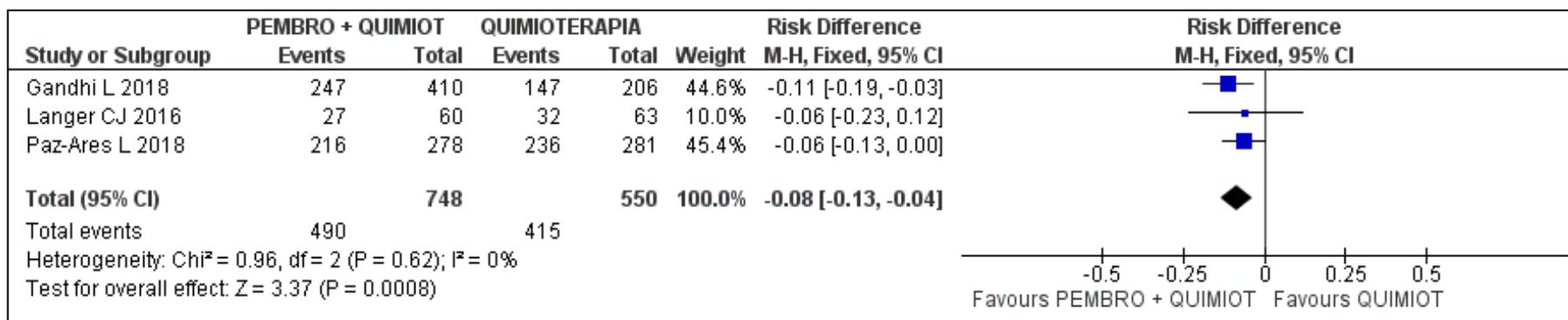


Figura 4. Forest plot da comparação: Pembrolizumabe + Quimioterapia versus Quimioterapia, desfecho: Mortalidade em 12 meses.

Esses três ECRs analisaram eventos adversos de qualquer causa, grau ≥ 3 na população tratada, para a comparação pembrolizumabe mais quimioterapia versus quimioterapia (Tabela 6)

Estudo	PEMBRO + carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel pacientes/ eventos	PEMBRO + cisplatina ou carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	PEMBRO + carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	Carboplatina + paclitaxel ou nab-paclitaxel pacientes/ eventos	Cisplatina ou carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos	Carboplatina + pemetrexede pacientes/ eventos
Paz-Ares L et al. 2018 KEYNOTE-407	278/194			280/191		
Gandhi L et al. 2018 KEYNOTE-189		405/272			202/133	
Langer CJ et al. 2016 KEYNOTE-021			59/23			62/16

Tabela 6. Eventos adversos (grau ≥ 3) - Pembrolizumabe + Quimioterapia vs Quimioterapia

Na meta-análise dos resultados dos 3 estudos agregados não houve diferença significativa nos eventos adversos grau ≥ 3 , em 12 meses de seguimento, entre os dois grupos (RRA = 3%, IC95% -0,03 a 0,08; NNT = NS; $I^2 = 0\%$) (Figura 5).

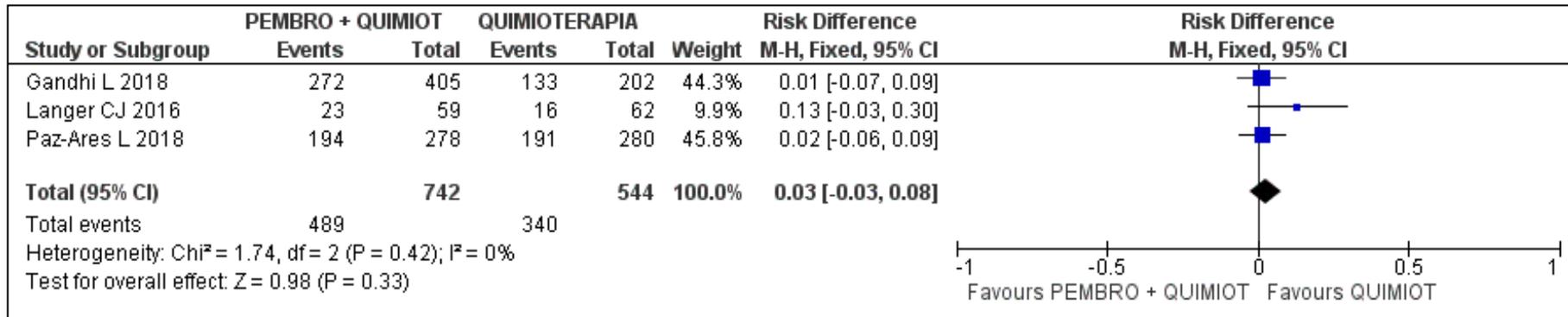


Figura 5. Forest plot da comparação: Pembrolizumabe + Quimioterapia versus Quimioterapia, outcome: Eventos adversos com grau maior ou igual a 3.

SÍNTESE DOS RESULTADOS DA META-ANÁLISE

Pembrolizumabe versus Quimioterapia

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
Mortalidade em 12 meses	2 ^{4,5}	1579	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.07 [-0.12, -0.02] NNT 15, IC95% 9 a 56
Eventos adversos com grau maior ou igual a 3	2 ^{4,5}	1555	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.24 [-0.28, -0.1]

Pembrolizumabe + Quimioterapia versus Quimioterapia

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
Mortalidade em 12 meses	3 ⁶⁻⁸	1298	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	-0.08 [-0.13, -0.04] NNT 12, IC95% 7 a 25
Eventos adversos com grau maior ou igual a 3	3 ⁶⁻⁸	1286	Risk Difference (M-H, Fixed, 95% CI)	0.03 [-0.03, 0.08]

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA DESFECHO MORTE

Pembrolizumabe versus Quimioterapia

Pergunta: Mortalidade com o uso do pembrolizumabe comparado a quimioterapia para CPNPC localmente avançado ou metastático.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pembrolizumabe	Quimioterapia	Relativo (IC95 %)	Absoluto (IC95 %)		

Mortalidade em 12 meses (seguimento: variação 30 dias para 12 meses; avaliado com: número de mortes na intervenção e no controle)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	387/791 (48.9%)	438/788 (55.6%)	RR 0.88 (0.80 para 0.96)	7 menos por 100 (de 11 menos para 2 menos)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	--	-------------------------	------------

IC: Intervalo de Confiança; **RR:** Risco relativo

Tabela 7 – Análise da qualidade da evidência (GRADEpro Software)⁶

Pembrolizumabe + Quimioterapia versus Quimioterapia

Pergunta: Pembrolizumabe + Quimioterapia comparado a Quimioterapia para CPNPC localmente avançado ou metastático.

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Pembrolizumabe + Quimioterapia	Quimioterapia	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Mortalidade em 12 meses (seguimento: variação 30 dias para 12 meses; avaliado com: número de mortes na intervenção e no controle)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	490/748 (65.5%)	415/550 (75.5%)	RR 0.89 (0.83 para 0.95)	8 menos por 100 (de 13 menos para 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPOR TANTE

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

Tabela 8 – Análise da qualidade da evidência (GRADEpro Software)⁶

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Em pacientes adultos com CPNPC escamoso ou não escamoso; localmente avançado ou metastático; sem terapia sistêmica prévia; sem mutações nos genes de EGFR e rearranjo do gene ALK; com um escore na escala de performance ECOG de 0 ou 1; com pelo menos uma lesão mensurável avaliada pelo RECIST versão 1.1, o tratamento com pembrolizumabe associado ou não a quimioterapia em comparação com quimioterapia padrão, reduz o risco de morte em 12 meses de 7% e 8%, respectivamente. **A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta.**

Para esses pacientes o pembrolizumabe reduziu eventos adversos grau ≥ 3 em 24% na comparação com quimioterapia e quando associado à esta não mostrou diferença em eventos adversos grau ≥ 3 na comparação com quimioterapia isolada, até 12 meses. **A qualidade da evidência que suporta esse resultado é alta.**

RECOMENDAÇÃO

O tratamento com pembrolizumabe associado ou não a quimioterapia em pacientes adultos com CPNPC escamoso ou não escamoso; localmente avançado ou metastático; sem terapia sistêmica prévia; sem mutações nos genes de EGFR e rearranjo do gene ALK; com um escore na escala de performance ECOG de 0 ou 1; com pelo menos uma lesão mensurável avaliada pelo RECIST versão 1.1 e expressão PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS)] $\geq 1\%$ (PDL-1 positivo). Qualidade da evidência alta

DISCUSSÃO

Entre as neoplasias humanas em que está validada por estudos clínicos a investigação da expressão imuno-histoquímica de PD-L1, com inegável valor preditivo de resposta às terapias anti-PD-1 disponíveis, destacam-se os carcinomas não pequenas células de pulmão. A expressão de PD-L1 na membrana das células tumorais é indicada como auxiliar na identificação de pacientes para tratamento com pembrolizumabe. O resultado da expressão de PD-L1 é determinado pela porcentagem de células tumorais com imunocoloração de membrana (completa ou basolateral) de qualquer intensidade e/ou pela porcentagem de células imunes associadas ao tumor com imunocoloração de qualquer intensidade, de acordo com o tipo de neoplasia em análise. Pacientes com um "tumour proportion score" (TPS) do biomarcador PD-L1 no tecido tumoral $<1\%$ são considerados PD-L1 negativos e com $\text{TPS} \geq 1\%$ positivos.

Na comparação pembrolizumabe versus quimioterapia foram incluídos dois estudos^{1,7} que incluíram apenas pacientes com $\text{TPS} \geq 1\%$ (PDL-1 positivo). Entretanto, na comparação pembrolizumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada, os três estudos³⁻⁵ avaliados incluíram pacientes com $\text{TPS} < 1\%$ (PDL-1 negativo) e $\text{TPS} \geq 1\%$ ($1-49\%$ e $\geq 50\%$), uniformemente distribuídos entre os grupos, sendo feita análise desses subgrupos.

Devemos salientar, porém, que quanto maior o número de subgrupos analisados em uma amostra, maior a probabilidade de resultados falso-positivos; soma-se também a essa distócia a frequente tendência ao relato, após diversas análises, apenas dos resultados significantes que potencialmente distorcem a interpretação dos resultados. Em caso de resultado positivo, será que efetivamente há importante diferença no efeito do tratamento ou trata-se de mera ocorrência ao acaso (em se considerando a ausência de prévia determinação da amostragem e consequente poder estatístico para tal diferença)³?

Considerando:

- que faltam ECRs com prévia determinação da amostragem comparando pacientes PDL-1 negativos versus positivos,
- e o mecanismo de ação do pembrolizumabe em pacientes com CPNPC.

REFERÊNCIAS

1. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019 4;393:1819-1830. PMID: 30955977
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016 10;375:1823-1833. PMID: 27718847
3. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497-1508. PMID: 27745820
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 31;378:2078-2092. PMID: 29658856
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018 22;379:2040-2051. PMID: 30280635
6. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from grade.pro.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
8. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
9. Oxman A, Guyatt G. When to believe a subgroup analysis. In: Guyatt G. User's guides to medical literature. A manual of evidence based clinical practice. New York: Jama Press, 2003.

ARTIGOS EXCLUÍDOS (motivos em Tabela 9 – ANEXOS)

1. Barlesi F, Garon EB, Kim DW, Felip E, Han JY, Kim JH, et al. Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: a Phase II/III Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced, Programmed Death Ligand 1-Expressing NSCLC. *J Thorac Oncol* 2019;14:793-801. PMID: 30711649
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019 1;37:537-546. PMID: 30620668
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1600-1609. PMID: 29129441
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016 9;387:1540-50. PMID: 26712084

ANEXO I

O objetivo desta avaliação é identificar o benefício da imunoterapia com pembrolizumabe, associada ou não à quimioterapia, no tratamento de pacientes com CPNPC localmente avançado ou metastático, sem mutações para o gene *EGFR* ou rearranjo do gene *ALK* e que tem expressão gênica para PD-L1, em comparação com a quimioterapia isolada (padrão de tratamento atual).

1. Dúvida Clínica

Qual o impacto, nos desfechos mortalidade total (morte por qualquer causa) e eventos adversos, do pembrolizumabe associado ou não à quimioterapia no tratamento de pacientes com CPNPC avançado quando comparado à quimioterapia isolada?

2. Pergunta estruturada

Paciente	–	Paciente adulto com CPNPC avançado;
Intervenção	–	Tratamento com pembrolizumabe isolado ou associado à quimioterapia;
Comparação	–	Quimioterapia, exceto monoquimioterapia com docetaxel;
Desfechos	–	Morte (qualquer causa) e eventos adversos.

3. Critérios de elegibilidade

- Excluídos os desfechos – qualidade de vida, resposta objetiva, sobrevida livre de progressão – assim como, não foram avaliadas as análises de subgrupos "tumour proportion score" (TPS) do biomarcador PD-L1 no tecido tumoral;
- Ensaio clínico randomizado;
- Sem limite de período ou idioma;
- Texto completo disponível para acesso.

4. Estratégias de busca utilizadas

A busca por evidência será realizada na base de informação científica virtual Medline utilizando a seguinte estratégia de busca:

(((((Pulmonary Neoplasms OR Lung Neoplasm OR Pulmonary Neoplasm OR Lung Neoplasms OR Lung Cancers OR Lung Cancer OR Lung Neoplasm OR Lung Neoplasms OR PD-L1))) AND ((pembrolizumab) AND Random*)) OR (((Pulmonary Neoplasms OR Lung Neoplasm OR Pulmonary Neoplasm OR Lung Neoplasms OR Lung Cancers OR Lung Cancer OR Lung Neoplasm OR Lung Neoplasms))) AND ((pembrolizumab OR PD-L1) AND Random*)).

Na base de dados CENTRAL / Cochrane a estratégia de busca será: (Lung Neoplasm OR Pulmonary Neoplasm OR Lung Cancer) AND pembrolizumab

5. Extração dos resultados

Dos estudos serão extraídos os seguintes dados: nome do autor e ano de publicação, população estudada, métodos de intervenção e de comparação, número absoluto dos eventos morte e eventos adversos, tempo de seguimento.

Os ensaios clínicos randomizados terão seu risco de vieses analisados segundo os seguintes critérios: randomização, alocação vendada, duplo cegamento, perdas, características prognósticas, presença do desfecho que importa, tempo para o desfecho, método de medida do desfecho, cálculo amostral, interrupção precoce, presença de outros vieses.

Os resultados serão expressos através da diferença do risco de morte ou eventos adversos entre a terapia com pembrolizumabe isolado ou associado à quimioterapia e o tratamento com apenas quimioterapia. O nível de confiança utilizado será de 95%.

Os resultados dos estudos incluídos serão agregados e meta-analisados por meio do software RevMan 5.3⁸, sendo a diferença de risco global a medida final utilizada para sustentar a síntese da evidência que responderá à dúvida clínica desta avaliação.

Além disso, a qualidade da evidência será graduada em alta, moderada, baixa ou muito baixa pelo instrumento GRADE⁶, levando-se em consideração o risco de vieses, a presença de inconsistência, imprecisão ou evidência indireta na meta-análise dos desfechos morte e eventos adversos, e da presença de viés de publicação.

Tabela 5. Qualidade da evidência (GRADE)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Levosimendan	Dobutamina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade em 24 horas (avaliado com: Número de mortes em 24 horas)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave ^b	nenhum	1/208 (0.5%)	4/204 (2.0%)	RR 3.05 (0.49 para 18.90)	40 mais por 1.000 (de 10 menos para 351 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Mortalidade em 30 dias (avaliado com: Número de morte até 30 dias)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Levosimendan	Dobutamina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^c	não grave	grave ^d	nenhum	93/836 (11.1%)	125/831 (15.0%)	RR 1.74 (0.94 para 3.19)	111 mais por 1.000 (de 9 menos para 329 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Mortalidade entre 120 e 180 dias (seguimento: variação 120 dias para 180 dias; avaliado com: Número de mortes neste período)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	206/811 (25.4%)	236/807 (29.2%)	RR 1.15 (0.98 para 1.35)	44 mais por 1.000 (de 6 menos para 102 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations: **a.** 50% com randomização inadequada ou não descrita; apenas um com alocação vendada, 3 estudos sem cegamento; apenas um com cálculo amostral; **b.** O resultado global não exclui benefício ou dano; **c.** Teste de inconsistência I2 igual 70%; pequena sobreposição dos intervalos de confiança; **d.** Resultado não exclui um grande dano ou benefício; **e.** 2 estudos com JADAD = 1 e 2 estudos com JADAD >= 3; **f.** Resultado não exclui um grande dano ou benefício

6. Avaliação crítica e força da evidência

Toda evidência recuperada foi avaliada segundo o seu risco de vieses (nível de erro estimado e inerente ao delineamento da pesquisa ou desenho de estudo utilizado).

Na avaliação do risco de vieses dos ECRs consideraram-se os seguintes itens: se a questão foi focal, randomização apropriada, alocação vendada, duplo cegamento, perdas (>20%), características prognósticas, desfechos (tempo, adequação, medida), análise por intenção de tratamento (AIT), cálculo amostral, escala JADAD⁷.

Traduzindo o nível de incerteza dos resultados (efeitos de benefício ou dano) a força da evidência pode ser muito fraca, fraca, moderada ou forte, na dependência:

1. Dos riscos de vieses de cada estudo individual e metanalisados;
2. Da magnitude e da precisão dos resultados para cada desfecho analisado;
3. Da relevância, da aplicabilidade e da generalização desses resultados.

Estudo e ano	Random	Alocação Vendada	Duplo cego	Perdas	Características prognóst.	Desfecho	Análise por ITT	Cálculo amostral	JADAD ⁷
Mok TSK 2019									4
Reck M 20016									4
Gandhi L 2018									5
Paz-Ares L 2018									5
Langer CJ 2016									4

Tabela 2 – Descrição dos vieses dos estudos incluídos

AIT = análise por intenção de tratamento

Baixo risco de vies

Presença de vies

Pouco claro risco de vies

7. Expressão dos resultados

Na busca da evidência foram recuperados 244 trabalhos, sendo selecionados pelo título e resumo 9 estudos de imunoterapia com pembrolizumabe, associada ou não à quimioterapia no tratamento de pacientes com CPNPC em comparação com a quimioterapia isolada, dos quais foram acessados por atenderem aos critérios de elegibilidade 6 estudos para análise do texto completo. Dos 6 estudos foram selecionados para suportar esta avaliação 5¹⁻⁵, sendo que os motivos de exclusão e a relação dos excluídos estão disponíveis nas referências, figura 6 e tabela 9 em ANEXOS.

TABELA 01: DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

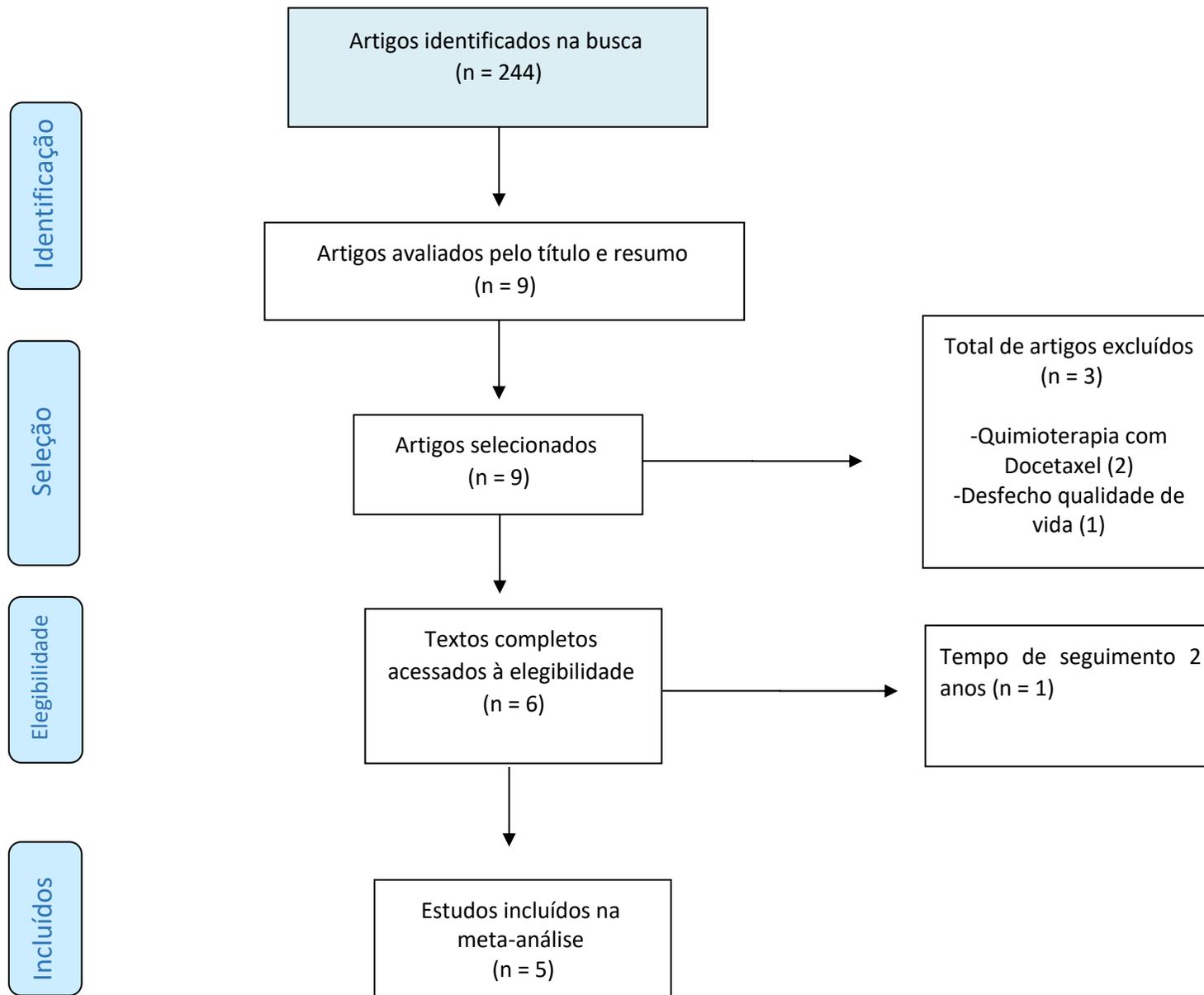
ESTUDO	População	Intervenção	Comparação	Desfecho	Tempo (media na meses)
Mok TSK, et al. 2019 KEYNOT E-042	≥18 anos) com CPNPC localmente avançado ou metastático; não tratado previamente; sem mutação de EGFR ou translocação ALK e com um escore na escala de performance ECOG de 0 ou 1; expectativa de vida 3 meses ou mais e um <u>PD-L1 TPS de 1% ou maior.</u> Excluídos se: metástases no SNC instáveis ou não tratadas; história de pneumonite não infecciosa que necessitou de glicocorticoides sistêmicos; doença autoimune ativa; tratamento imunossupressor sistêmico ou infecção ativa pelo vírus da hepatite B ou C.	Pembrolizumabe 200 mg a cada 3 semanas em até 35 ciclos	Carboplatina para atingir uma AUC de 5-6 mg / mL por minuto mais paclitaxel 200 mg / m ² ou pemetrexede 500 mg / m ²	SG SLP Eventos adversos	12,8
Reck M, et al 2016	≥ 18 anos, CPNPC confirmado histologicamente ou citologicamente em estágio IV; sem mutações de EGFR ou translocação de ALK; sem terapia sistêmica prévia para doença metastática; um escore de “performance status” ECOG de 0 ou 1; pelo menos uma lesão mensurável de	Pembrolizumabe em uma dose fixa de 200 mg a cada 3 semanas.	Quimioterapia à base de platina à escolha do investigador durante 4 a 6 ciclos: carboplatina mais pemetrexede, cisplatina	SG SLP	25,2

KEYNOT E-024	<p>acordo com RECIST versão 1.1 ; expectativa de vida de pelo menos 3 meses e <u>um escore de proporção de tumor PD-L1 de 50% ou mais.</u></p> <p>Excluídos se: recebendo glicocorticoides sistêmicos (excluindo terapia de reposição diária com glicocorticoides para condições como insuficiência adrenal ou hipofisária) ou outro tratamento imunossupressor; tivessem metástases cerebrais não tratadas; doença autoimune ativa para a qual haviam recebido tratamento sistêmico durante os últimos 2 anos; doença pulmonar intersticial ativa ou história de pneumonite para a qual receberam glicocorticoides.</p>		<p>mais pemetrexede, carboplatina mais gemcitabina, cisplatina mais gemcitabina ou carboplatina mais paclitaxel.</p> <p>Os regimes de quimioterapia que incluíam pemetrexede foram permitidos apenas para pacientes que tiveram tumores não-escamosos. Permitido crossover.</p>	<p>Eventos adversos</p>	
Gandhi L et al. 2018 KEYNOT E-189	<p>≥18 anos CPNPC metastático, não escamoso, sem mutações nos genes EGFR e rearranjo do gene ALK; sem terapia prévia para a doença.</p> <p>Outras condições: apresentar um “performance status” do ECOG de 0 ou 1; ter pelo menos uma lesão mensurável de acordo com RECIST, versão 1.1; e fornecer uma amostra de tumor para determinação do estado de PD-L1.</p> <p>Excluídas se: metástases sintomáticas do SNC; história de pneumonite não infecciosa exigindo o uso de glicocorticoides; doença autoimune com terapia sistêmica nos últimos dois anos; condição médica que necessitasse de imunossupressão; se tivessem recebido mais de 30 Gy de radioterapia no tórax nos últimos 6 meses.</p>	<p>Pemetrexede (500 mg/m² IV) e um fármaco à base de platina a escolha do investigador (cisplatina 75mg/m² de superfície corporal ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa) mais 200 mg de pembrolizumabe a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por pembrolizumabe até um total de 35 ciclos mais terapia de manutenção com pemetrexede.</p>	<p>Pemetrexede (500 mg/m² IV) e um fármaco à base de platina a escolha do investigador (cisplatina 75mg/m² de superfície corporal ou carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa) mais placebo a cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido por placebo até um total de 35 ciclos mais terapia de manutenção com pemetrexede.</p>	<p>SG</p> <p>SLP.</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>10,5</p>

<p>Paz-Ares L et al. 2018</p> <p>KEYNOT E-407</p>	<p>≥18 anos; CPNPC escamoso do estágio IV; sem terapia sistêmica prévia para doença metastática; ECOG performance status score 0 ou 1; com pelo menos uma lesão mensurável de acordo com a versão 1.1 RECIST; forneceram uma amostra tumoral para a determinação do estado de PD-L1.</p> <p>Excluídas se: metástases sintomáticas do SNC; história de pneumonite não infecciosa que exigia o uso de glicocorticoides; doença autoimune que necessitou de terapia sistêmica nos últimos dois anos; condição médica que necessitasse de imunossupressão.</p>	<p>Pembrolizumabe 200 mg por até 35 ciclos + carboplatina e paclitaxel ou nano partícula ligada à albumina [nab] –paclitaxel durante os primeiros 4 ciclos.</p>	<p>Solução salina (Placebo) por até 35 ciclos + carboplatina e paclitaxel ou nano partícula ligada à albumina [nab] – paclitaxel durante os primeiros 4 ciclos.</p>	<p>SLP</p> <p>SG</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>7,8</p>
<p>Langer CJ et al. 2016</p> <p>KEYNOT E-021</p>	<p>Sem tratamento prévio sistêmico para CPCNP não escamoso histologicamente ou citologicamente confirmado; estadio IIIB ou IV e a ausência de mutações alvo de EGFR ou translocações de ALK; “performance status” ECOG de 0 ou 1; pelo menos uma lesão mensurável avaliada pelo RECIST versão 1.1; expectativa de vida de 3 meses ou mais, e fornecimento de uma amostra do tumor para avaliação da expressão de PD-L1.</p> <p>Excluídos se: recebido mais de 30 Gy de radiação nos pulmões nos 6 meses anteriores; uso contínuo de corticosteroides sistêmicos ou outro tratamento imunossupressor; doença autoimune ativa que requer tratamento sistêmico nos últimos 2 anos (excluindo terapia de reposição), metástases cerebrais não tratadas (permitido para metástase tratada, estável), ou doença pulmonar intersticial ativa; história de pneumonite que necessitou de glicocorticoides intravenosos</p>	<p>Pembrolizumabe 200 mg + carboplatina AUC 5mg/mL/min intravenosa e pemetrexede 500 mg / m² a cada 3 semanas seguido por pembrolizumabe por 24 meses e terapia de manutenção com pemetrexede indefinida.</p>	<p>4 ciclos de carboplatina e pemetrexede, seguidos por terapia de manutenção com pemetrexede indefinido</p>	<p>Resposta objetiva</p> <p>SLP</p> <p>SG</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>23,9</p>

NPCNP = Neoplasia pulmonar não pequena células; SNC = sistema nervoso central; AUC = "area under the concentration– time curve"; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão; PD-L1 = programmed death ligand 1; TPS = "tumour proportion score" do biomarcador PD-L1 no tecido tumoral; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST = Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos.

Figura 6. Diagrama de fluxo



Estudo	Motivo da exclusão
Barlesi F, et al. 2019	Intervenção docetaxel e desfecho qualidade de vida
Reck M, et al. 2019	Tempo de seguimento 2 anos
Brahmer JR, et al. 2017	Desfecho qualidade de vida
Herbst RS, et al. 2016	Intervenção docetaxel

Tabela 9. Artigos excluídos e motivo da exclusão

8. Aplicação da evidência – Recomendação

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição: será pelo desfecho e terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

Terá a sua força estimada (Oxford¹⁶/GRADE⁸) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

9. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

10. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES