

Agência de Saúde Suplementar – ANS
Av. Augusto Severo, nº 84 – Edifício Barão de Mauá
Bairro da Glória
Rio de Janeiro – RJ
20021-040

Assunto.: **Proposta de Incorporação ao rol de Procedimentos e Eventos em Saúde**
Giotrif® - dimaleato de afatinibe
Tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

São Paulo, 30 de abril de 2019.

A **Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.**, com sede na Capital do Estado de São Paulo, na Avenida das Nações Unidas, nº 14.171, Torre B, 18º andar, Vila Gertrudes, CEP 04794-000, devidamente inscrita no CNPJ/MF sob nº 60.831.658/0001-77 solicita a avaliação de dimaleato de afatinibe (Giotrif®) para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Atualmente a neoplasia de pulmão representa a causa mais importante de óbito por câncer no Brasil. A estimativa de novos casos de câncer de pulmão no Brasil para 2018 é de 31.270. O CPNPC corresponde a cerca de 80 a 85% das neoplasias pulmonares, com o tipo escamoso correspondendo a cerca de 40% deles.

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Através de uma ligação covalente, o afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.

Essa família de receptores está implicada no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas, com frequências variadas. Sendo assim, o potencial efeito do afatinibe no carcinoma de células escamosas, pode acontecer mesmo na ausência de mutações do EGFR.

O estudo LUX Lung 8 avaliou a efetividade do afatinibe na segunda linha de tratamento de CPNPC escamoso avançado e concluiu que houve maior sobrevida com o uso do afatinibe em relação ao erlotinibe (7,9 vs. 6,8 meses; HR 0,81 [IC95% 0,69-0,95], qualidade de evidência moderada). Além disso,

Boehringer Ingelheim do Brasil – www.boehringer-ingelheim.com.br

Matriz: Av. das Nações Unidas, 1.4171 – Torre B – 18º andar, São Paulo, Brasil, CEP 04794-000, Telefone: +5511-4949-4700. **Fábrica:** Rod. Régis Bittencourt (BR 116), Km 286, Itapeverica da Serra, São Paulo, Brasil, CEP 06888-700, Telefone: +5511-2108-7202

observou-se maior sobrevida livre de progressão, maior controle da doença e maior qualidade de vida. Em relação a eventos adversos, a taxa foi semelhante entre os dois grupos. Além disso, em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo, a docetaxel e ao gefitinibe.

Foi realizado modelo de custo-efetividade adaptado para o contexto da saúde suplementar brasileira, avaliando as seguintes alternativas terapêuticas: afatinibe, docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe, ramucirumabe + docetaxel e tratamento de suporte. O tratamento com o afatinibe, em termos absolutos, resultou em sobrevida de 1,28 anos, equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade.

Em relação a custo-efetividade, o afatinibe exerceu dominância sobre o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel, uma vez que estava associado a maior efetividade e menores custos.

Uma maior adoção do afatinibe resultaria em maiores economias para o sistema uma vez que o custo é bastante inferior à imunoterapia. Considerando uma taxa de utilização de 10 a 20% do afatinibe em substituição ao docetaxel, ramucirumabe associado à docetaxel e a imunoterapia, resultaria em economia aproximada de R\$ 137 milhões em cinco anos.

Considerando os pontos abordados acima e com base na RN nº 338/2013, de 02/01/2014, que possibilitou uma importante ampliação da cobertura de procedimentos para o diagnóstico e tratamento do câncer, por meio da incorporação da terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer, a Boehringer Ingelheim solicita a incorporação de afatinibe na atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Estamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

Daniela L. P. Veiga
Diretora de Acesso ao
Mercado

Thais Gomes de Melo
Diretora Médica

Afatinibe (Giotrif®) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Parte I

Contexto e Evidências de Efetividade

São Paulo, abril de 2019

ÍNDICE DO DOCUMENTO

SUMÁRIO EXECUTIVO	4
1. PROPOSTA DE COBERTURA.....	8
1.1. Cobertura solicitada	8
1.2. Considerações adicionais	8
1.3. Modificação proposta na DUT 64:.....	8
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA.....	10
2.1. Epidemiologia e Classificação do Câncer de Pulmão	10
2.2. Manifestações clínicas.....	12
2.3. Diagnóstico e estadiamento.....	12
2.4. Aspectos Moleculares do Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células	15
3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....	16
3.1. Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático	16
3.2. Tratamentos quimioterápicos cobertos pela saúde suplementar para câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático	17
3.3. Necessidades não atendidas	18
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	19
4.1. Indicação em bula	19
4.2. Posologia e modo de usar	20
4.3. Mecanismo de ação	20
5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – METODOLOGIA E RESULTADOS DA BUSCA	21
5.1. Questão de pesquisa	21
5.2. Fontes de dados	22
5.3. Estratégia de busca	23
5.4. Seleção de estudos e extração de resultados	24
5.5. Avaliação da qualidade da evidência	25
5.6. Síntese dos resultados.....	25
5.7. Resultados da busca da literatura	25
5.8. Lista de estudos incluídos	26
6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - DESCRIÇÃO E RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE EM REDE SOBRE O USO DO AFATINIBE	30

6.1.	Objetivo	30
6.2.	Desfechos	30
6.3.	Busca e seleção de estudos para a metanálise em rede.....	31
6.4.	Análise estatística.....	32
6.5.	Resultados	33
6.6.	Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática (AMSTAR-2)	55
6.7.	Discussão	57
7.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS IDENTIFICADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA BENEFÍCIO E RISCO.....	58
7.1.	Soria 2015 (LUX-Lung 8) [29].....	58
7.2.	Felip 2017 [47].....	62
8.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE	64
9.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	73
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

SUMÁRIO EXECUTIVO

Proposta de cobertura:

O presente documento tem finalidade de subsidiar a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) sobre a decisão de inclusão do afatinibe na atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. A proposta é que o afatinibe seja coberto para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não-pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

Descrição da doença:

Atualmente a neoplasia de pulmão representa a causa mais importante de óbito por câncer no Brasil, com mais de 230.000 óbitos ocorrendo entre 2007 e 2016. A estimativa de novos casos de câncer de pulmão no Brasil para 2018 é de 31.270. O CPNPC corresponde a cerca de 80 a 85% das neoplasias pulmonares, com o tipo escamoso correspondendo a cerca de 40% deles. Cerca de 80% dos pacientes são diagnosticados já com tumores avançados, os quais possuem evolução agressiva e sobrevida de poucos meses se não tratado.

Abordagem terapêutica:

Estão cobertas pelo Rol vigente da ANS quimioterapia parenteral, sendo comumente utilizados regimes com platina associado a agente citotóxico (ex: docetaxel) como primeira linha de tratamento, podendo ser utilizado imunoterapia com pembrolizumabe associada ou em monoterapia. No caso de progressão, como segunda linha terapêutica para o tratamento do CPNPC escamoso pode ser utilizado o docetaxel (associado ou não ao ramucirumabe) ou a imunoterapia, caso não tenha sido utilizada como tratamento na primeira linha terapêutica. As alternativas terapêuticas para essa população são limitadas e não há cobertura para antineoplásicos orais, como o afatinibe, no Rol vigente.

Efetividade do afatinibe:

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Através de uma ligação covalente, promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homodímeros e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. Essa família de receptores está implicada no desenvolvimento do

carcinoma de células escamosas, com frequências variadas, mesmo na ausência de mutações do EGFR.

Apenas um ensaio clínico randomizado avaliou a efetividade do afatinibe na segunda linha do tratamento de CPNPC escamoso avançado. O estudo LUX-Lung 8 comparou o afatinibe a outro antineoplásico oral, o erlotinibe, em 795 pacientes. Nesse estudo houve maior sobrevida com o uso do afatinibe em comparação ao erlotinibe (7,9 vs. 6,8 meses; HR 0,81 [IC 95% 0,69-0,95]). Além disso, observou-se maior sobrevida livre de progressão, maior controle da doença e maior qualidade de vida. Em relação a eventos adversos, a taxa foi semelhante entre os dois grupos.

Não há estudos comparando a efetividade do afatinibe com placebo, tratamento de suporte ou outras quimioterapias como docetaxel ou, com imunoterapia. Em metanálise de comparações indiretas, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr-95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85]), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe + docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe + docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe + docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

Avaliação econômica:

Foi realizado modelo de custo-efetividade adaptado para o contexto da saúde suplementar brasileira, avaliando as seguintes alternativas terapêuticas: afatinibe, docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe, ramucirumabe + docetaxel e tratamento de suporte.

O tratamento com o afatinibe, em termos absolutos, resultou em sobrevida de 1,28 anos, equivalente a 0,79 anos de vida ajustados para qualidade (AVAQ). No modelo, o afatinibe foi o segundo fármaco com maior efetividade, somente inferior ao nivolumabe (1,01 vs. 0,79 AVAQs).

O custo estimado do tratamento com afatinibe foi de R\$ 26.448, sendo o segundo tratamento ativo com menor custo, apenas superior ao docetaxel (R\$ 20.918), porém é importante salientar que o custo mensal de tratamento com o afatinibe é menor do que o custo mensal de tratamento com o docetaxel. O custo mensal direto relacionado ao medicamento e à sua administração é de R\$ 4.898,41 com o afatinibe e de R\$ 6.487,14 com o docetaxel, contudo o fato da sobrevida ser maior com o uso do afatinibe resulta

em um maior custo absoluto para o afatinibe. Os tratamentos associados com maior custo absoluto foram o ramucirumabe + docetaxel e o nivolumabe, com custo de R\$ 281.118 e de R\$ 399.538 respectivamente.

Em relação a custo-efetividade, o afatinibe exerceu dominância sobre o erlotinibe, o gefitinibe e o ramucirumabe + docetaxel, uma vez que estava associado a maior efetividade e menores custos. Em relação ao docetaxel, apresentou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de aproximadamente R\$ 18.000/ano de vida ganho (AVG) e de R\$ 30.000/AVAQ, valores correspondentes a 0,6 e 0,9 vezes o PIB per capita brasileiro (R\$ 32.747 em 2018), podendo ser considerada uma estratégia custo-efetiva frente ao docetaxel, quando adotado esse limiar. Em relação ao nivolumabe, quando comparado ao afatinibe, sua RCEI foi de aproximadamente R\$ 1,2 milhões/AVG e de 1,7 milhões/AVAQ. Apesar da maior efetividade em termos clínicos, devido ao alto custo da terapia, a estratégia não pode ser considerada custo-efetiva, apesar de atualmente coberta pela saúde suplementar.

Em simulações de impacto orçamentário, a população-alvo candidata ao uso da terapia variou de 2.049 a 5.529 pacientes em um horizonte de 5 anos. Para o cenário principal, considerando uma taxa de utilização de 10 a 20% do afatinibe em substituição ao docetaxel e à imunoterapia, resultaria em economia aproximada de R\$ 98,7 milhões em cinco anos (equivalente a R\$ 0,96 por beneficiário ano, com idade acima de 40 anos). Adoção maior do afatinibe resultaria em maiores economias para o sistema uma vez que o custo é bastante inferior à imunoterapia. Caso venha a substituir apenas o docetaxel, a estimativa é que os custos permaneçam estáveis. Uma vez que as indicações para o uso do afatinibe são as mesmas das demais terapias, espera-se que possa ocupar espaço atualmente destinado ao docetaxel e à imunoterapia. Nos diferentes modelos simulados, o impacto orçamentário em 5 anos variou de um incremento de R\$ 2 milhões nos custos a uma economia de R\$ 174 milhões.

Considerações gerais:

O CPNPC escamoso possui necessidades não atendidas na saúde suplementar brasileira, havendo poucas alternativas disponíveis para o tratamento de segunda linha.

O afatinibe é um antineoplásico oral, tendo mostrado redução de mortalidade quando comparado a outro tratamento ativo (erlotinibe) nessa população. Sua efetividade frente a outras terapias pode ser avaliada apenas através de metanálise de comparações indiretas.

O afatinibe mostrou-se custo-efetivo frente às demais alternativas terapêuticas avaliadas, tomando por base um limiar de disposição a pagar de 1x o PIB per capita nacional. A imunoterapia, apesar de ser potencialmente mais efetiva, não é uma

alternativa custo-efetiva devido aos seus altos custos, resultando em RCEI superiores a R\$ 1 milhão por AVG ou AVAQ.

Em relação ao impacto orçamentário, apesar das incertezas relacionadas à adoção do afatinibe, sua cobertura, com razoável grau de certeza, resultaria em economia ou, pelo menos, manutenção dos custos na atenção do paciente com CPNPC escamoso na saúde suplementar.

1. PROPOSTA DE COBERTURA

A seguir é apresentada a proposição de cobertura para a tecnologia avaliada (afatinibe), assim como informações adicionais relevantes e sugestão de modificação da Diretriz de Utilização (DUT) relacionada.

1.1. Cobertura solicitada

O afatinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

1.2. Considerações adicionais

Importante salientar que o afatinibe possui cobertura para CPNPC do tipo adenocarcinoma com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), desde o Rol de procedimentos e eventos de saúde de 2018. Conforme DUT-64, afatinibe está indicado como primeira linha, para pacientes adultos com CPNPC, com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático (tumor irressecável, correspondendo aos estádios IIIB e IV), com mutações no EGFR, não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.

Para o CPNPC escamoso, a cobertura se limita às terapias injetáveis. A primeira linha encontra-se coberta, consistindo de quimioterapia sistêmica, geralmente combinando um agente com base em platina com um agente citotóxico de terceira geração, ou então, associado à imunoterapia, ou com imunoterapia isolada. Como segunda linha, há cobertura do tratamento de manutenção com docetaxel, ou então, com imunoterapia.

1.3. Modificação proposta na DUT 64:

A cobertura solicitada, caso aceita, implicará em modificação da DUT-64: *“Terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer”*. Segue abaixo a proposta de modificação:

Texto atual – Substância: *“Afatinibe”*. Localização: *“Pulmão não pequenas células”*. Indicação: *“Primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.”*

Texto proposto – Substância: *“Afatinibe”*. Localização: *“Pulmão não pequenas células”*.
Indicação: *“Pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC),
localmente avançado ou metastático, com (a) histologia de adenocarcinoma, com
mutações no EGFR, não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do
EGFR, ou com (b) histologia escamosa, em progressão após o tratamento com
quimioterapia baseada em platina.*

2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA

A seguir são apresentadas informações relevantes à classificação, epidemiologia, diagnóstico, estadiamento e tratamento do câncer de pulmão. O foco principal da presente seção é o câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), do tipo histológico carcinoma de células escamosas (também chamado escamoso ou epidermóide), condição para a qual o pedido de cobertura do afatinibe é proposto.

2.1. Epidemiologia e Classificação do Câncer de Pulmão

Atualmente a neoplasia de pulmão representa a causa mais importante de óbito por câncer no Brasil. No período entre 2007 e 2016, foram registrados 232.187 óbitos em função de neoplasias pulmonares (tabela 1).[1] Adicionalmente, o câncer de pulmão é um dos tipos de neoplasia mais agressiva, possuindo uma razão mortalidade/incidência de aproximadamente 0,87, com uma sobrevida em cinco anos estimada entre 10% e 15% apenas.[2, 3]

Tabela 1: Óbitos por neoplasias malignas dos brônquios e dos pulmões (CID-10 C34) entre 2007 e 2016.


Região	Masculino	Feminino	Total*
1 - Centro-Oeste	9.056	5.778	14.837
2 – Nordeste	23.275	17.801	41.079
3 – Norte	6.081	3.672	9.755
4 – Sudeste	66.514	42.592	109.121
5 – Sul	36.772	20.620	57.395
Total (Brasil)	141.698	90.463	232.187

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações sobre Mortalidade [1]

*Há 26 casos registrados cujo sexo consta como ignorado, estando contabilizado apenas no total.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de novos casos de câncer de pulmão no Brasil para o biênio 2018-2019 é de 31.270 por ano, sendo 18.740 em homens e 12.530 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 18,16 casos para cada 100.000 homens e de 11,81 casos para cada 100.000 mulheres no país. Isso o classifica como o segundo tipo de câncer mais frequente em homens, e o quarto mais comum entre as mulheres (figura 1).[2]

Figura 1: Estimativa da incidência de neoplasias no Brasil para 2018

Localização primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: INCA. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil[2]

* Não foram consideradas neoplasias de pele não-melanoma

Em relação ao câncer de pulmão, seus dois principais tipos são:[4]

- Câncer de pulmão de pequenas células, de evolução clínica mais agressiva, representando cerca de 10 a 15% dos casos;
- Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), representando cerca de 80 a 85% dos casos.

O CPNPC está dividido em três subtipos principais, com base em suas características histológicas.[4] São eles:

- Adenocarcinoma, responsável por cerca de 40% dos casos de câncer de pulmão;
- Carcinoma de células escamosas (epidermóide), responsável por cerca de 25 a 30% dos casos, e objetivo de avaliação no presente dossiê;
- Carcinoma de grandes células, responsável por cerca de 10 a 15% dos casos.

No Brasil, observam-se estimativas semelhantes. Em estudos nacionais a histologia adenocarcinoma é ligeiramente mais prevalente do que o carcinoma de células escamosas, principalmente em instituições privadas.[5] O principal registro epidemiológico nacional publicado sobre CPNPC avaliou 35.018 casos, entre 2000 e 2011; neste estudo, observou-se uma maior frequência de adenocarcinoma (50%), seguido por carcinoma de células escamosas (42,1%).[6] Importante salientar que essa proporção se modificou ao longo do tempo, com o adenocarcinoma passando a ser o tipo histológico mais prevalente nos últimos anos (tabela 2).

Tabela 2: Casos de câncer de pulmão não-pequenas células de acordo com tipo histológico (Brasil, 2000-2011)

Ano de diagnóstico	Adenocarcinoma	Carcinoma de células escamosas	Indiferenciado / grandes células
2000-2003	45,0%	45,9%	9,1%
2004-2007	50,0%	41,8%	8,2%
2008-2011	54,0%	39,4%	6,6%
Total (2000-2011)	50%	42,1%	7,9%

Fonte: adaptado de Costa 2016 [6]

2.2. Manifestações clínicas

O CPNPC é geralmente detectado em estágios avançados, uma vez que a sintomatologia nos estágios iniciais da doença não é comum. Com isso, se observa alta letalidade e baixa sobrevida nessa população. [7]

Os sintomas mais comuns do CPNPC são tosse persistente, dispneia, rouquidão, dor torácica, perda de peso, hemoptise, cansaço, infecções de repetição e sibilância de início recente.[7]

Metástases a distância podem resultar em sintomas como dor óssea, icterícia, cefaleia e convulsões, dependendo do sítio acometido.[7]

2.3. Diagnóstico e estadiamento

A suspeita diagnóstica é guiada por história clínica e sintomatologia compatível, acrescido de fatores de risco, como idade, tabagismo e história ocupacional (por exemplo, exposição a asbesto). Achados acidentais em exames de imagem, como radiografia e tomografia computadorizada de tórax, realizados por outros motivos, podem ajudar na detecção precoce da doença.[8] Atualmente, há indicação pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de realizar rastreamento com tomografia de baixa dose em pacientes com idade entre 55 e 74 anos, histórico tabágico de 30 maços-ano ou mais, com cessação de tabagismo há menos de 15 anos.[9]

No Brasil o diagnóstico é ainda mais desafiador, considerando-se o acesso à tomografia, especialmente no SUS.[5] Em estudo retrospectivo, 80% dos pacientes diagnosticados receberam o diagnóstico por meio de radiografia de tórax.[10]

Para a confirmação diagnóstica, é necessária avaliação histopatológica ou citológica tumoral, com material obtido por broncoscopia, mediastinoscopia, biópsia pleural, biópsia pleuropulmonar ou cirurgia.[11] A diferenciação entre os tipos de neoplasias

pulmonares é dada pelo exame histopatológico, com o carcinoma de células escamosas se caracterizando pela presença de produção de queratina pelas células tumorais e/ou desmossomos intercelulares (pontes intercelulares). Análise imuno-histoquímica complementar é geralmente realizada, sendo útil para a diferenciação entre os tipos de CPNPC, com o carcinoma de células escamosas usualmente positivo para p63 e TTF-1 negativo.[12, 13]

Além da confirmação da malignidade e do tipo histopatológico tumoral, é necessário o estadiamento clínico através de tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior, com contraste. Em pacientes com CPNPC, a cintilografia óssea com tecnécio-99m é indicada quando houver queixas de dor óssea, e a TC ou ressonância nuclear magnética do cérebro nos casos com suspeita clínica de metástases no sistema nervoso central ou com histologia de pequenas células. TC por emissão de pósitrons (PET-TC) é indicada para o estadiamento clínico dos casos de CPNPC potencialmente ressecáveis.[11]

As recomendações atuais seguem a oitava edição do sistema de estadiamento TNM (Tumor-Linfonodo-Metástase), da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).[14-16] O estadiamento realizado pelo sistema TNM leva em consideração tamanho tumoral, acometimento de linfonodos e presença de metástase à distância (tabela 3). De acordo com esses critérios, os tumores são classificados em diferentes estágios, de I a IV (tabela 4); tumores estágios IIIC e IV são considerados os de pior prognóstico.[15] Não há diferenciação no estadiamento do câncer de células escamosas para os diferentes tipos histológicos de CPNPC.

Tabela 3: Estadiamento do câncer de pulmão (sistema TNM)

T – TUMOR PRIMÁRIO	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm no maior diâmetro, circundado por pulmão e pleura visceral: . T1mi - adenocarcinoma minimamente invasivo com padrão predominantemente lepidico e invasão ≤ 5mm . T1a – tumor ≤ 1 cm . T1b – tumor > 1 cm mas ≤ 2 cm . T1c – tumor > 2 cm mas ≤ 3 cm

T2	Tumor > 3 cm mas \leq 5 cm ou qualquer destes achados: envolvimento do brônquio principal sem envolvimento da carina, invasão da pleura visceral, associação com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende para a região hilar. . T2a – tumor > 3cm mas \leq 4 cm . T2b – tumor > 4cm mas \leq 5 cm
T3	Tumor > 5 cm mas \leq 7cm ou que invade qualquer uma das seguintes estruturas: pleura parietal, parede torácica, , nervo frênico, pericárdio parietal, ou nódulo(s) tumoral (ais) isolado(s) no mesmo lobo do tumor primário.
T4	Tumor >7cm ou de qualquer tamanho que invade qualquer uma das seguintes estruturas: diafragma, mediastino, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, traqueia, esôfago, corpo vertebral, carina; nódulo(s) tumoral(ais) isolado(s) em outro lobo ipsilateral ao tumor primário.
N – LINFONODOS	
NX	Linfonodo regional não foi avaliado.
N0	Sem metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo peribrônquico ipsilateral e/ou hilar ipsilateral e intrapulmonares, incluindo envolvimento por extensão direta.
N2	Metástase em linfonodo mediastinal ipsilateral e/ou subcarinal
N3	Metástase em linfonodo mediastinal contralateral; hilar contralateral; escalênico ipsilateral ou contralateral; ou supraclavicular.
M – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
MX	Metástase à distância não estudada
M0	Sem evidência de metástase à distância
M1	Metástase à distância: . M1a – Nódulo (s) tumoral (ais) em lobo contralateral; tumor com nódulo pleural ou derrame pleural ou pericárdico maligno. . M1b – Metástase à distância extratorácica de único órgão. . M1c – Múltiplas metástases à distância em único ou múltiplos órgãos.

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8ª edição[16]

Tabela 4: Estadiamento por grupos do câncer de pulmão

	N0	N1	N2	N3
T1a(mi)	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVa	IVa	IVa	IVa
M1b	IVa	IVa	IVa	IVa
M1c	IVb	IVb	IVb	IVb

Fonte: AJCC 8ª edição[16]

Em cinza, estádios referentes a tumores localmente avançados ou metastáticos, para os quais o afatinibe possui indicação de uso

2.4. Aspectos Moleculares do Câncer de Pulmão Não-Pequenas Células

À partir da última década vêm sendo identificadas mutações associadas a esse tipo de câncer, que possuem particularidades em relação ao prognóstico e à resposta ao tratamento. Um entendimento mais acurado em relação à composição molecular dos tumores tem direcionado o desenvolvimento de terapias específicas, com resultados bastante positivos, em especial para o adenocarcinoma.[17, 18]

Diretrizes do *College of American Pathologists*, da *Association of Molecular Pathologists* e da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) recomendam a análise molecular para mutações de EGFR, de ALK e de ROS 1 em pacientes com adenocarcinoma. Para o carcinoma de células escamosas, a testagem é recomendada a depender das características do paciente.[19, 20]

Ao contrário do adenocarcinoma, no qual a identificação de mutações de EGFR e de ALK são frequentes, no carcinoma de células escamosas tais achados são menos comuns.[18, 21] Apesar de mutações no EGFR serem encontradas em menos de 7% dos casos, nos carcinomas de células escamosas se identifica expressão elevada do EGFR e/ou aumento no número de cópias do gene EGFR, fatores indicativos de desfechos favoráveis com o tratamento com inibidores da tirosina quinase do EGFR.[22-26] Além do EGFR, outros membros da família de receptores ErbB têm também papel no desenvolvimento no carcinoma escamoso de pulmão.[23, 27] Apesar dos mecanismos ainda não estarem plenamente esclarecidos, são observados benefícios clínicos relevantes com o uso de inibidores da tirosina quinase do EGFR nesses pacientes, como será discutido nas seções a seguir.[28, 29]

3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A seguir apresentamos as abordagens terapêuticas para o CPNPC, com foco principal no carcinoma de células escamosas, em sua apresentação localmente avançada ou metastática, condição clínica de interesse para o presente pedido de cobertura.

3.1. Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células localmente avançado ou metastático

A maioria dos pacientes com CPNPC estágio IIIB (ou IIIC na oitava edição do AJCC) não são candidatos à ressecção cirúrgica curativa, e seu tratamento é essencialmente o mesmo dos pacientes com a doença no estágio IV.

Para pacientes com CPNPC não-escamoso se indica a pesquisa molecular para mutações como EGFR e ALK, podendo assim receber tratamento específico, utilizando, por exemplo, afatinibe, crizotinibe, erlotinibe ou gefitinibe, todos já contemplados no Rol da ANS nessas indicações.[19, 30-32] Os pacientes que não apresentam mutação específica tratável podem ser submetidos a tratamento quimioterápico convencional (quatro a seis ciclos), usualmente com a combinação de dois agentes quimioterápicos, sendo geralmente carboplatina ou cisplatina um deles.[12, 33] Mais recentemente, estudos mostraram o benefício do uso de imunoterapia com pembrolizumabe na primeira linha de tratamento, tanto como monoterapia para pacientes com a expressão do biomarcador PD-L1 de pelo menos 50%, quanto em combinação com quimioterapia, independente da expressão de PD-L1.[34, 35]

Em pacientes com carcinoma de células escamosas a avaliação molecular pode ser realizada em casos específicos, como em pacientes sem história de tabagismo, mas não é mandatória.[33] Nesses pacientes procede-se com 4 a 6 ciclos de quimioterapia convencional, envolvendo a combinação de um agente baseado em platina (cisplatina ou carboplatina) com um agente citotóxico de terceira geração (gemcitabina, paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel ou vinorelbina).[12, 33] Para o tratamento de segunda linha nesses pacientes até recentemente apenas erlotinibe e docetaxel constavam como alternativas. O docetaxel se mostrou superior a terapêutica de suporte e ao erlotinibe neste contexto.[36, 37] Mais recentemente foram aprovados para essa indicação os inibidores de pontos de verificação imunológico nivolumabe, pembrolizumabe (para PD-L1 maior ou igual a 1%) e atezolizumabe, que apresentaram resultados superiores ao docetaxel,[38] e o afatinibe, que mostrou-se superior ao erlotinibe.[29]

Pacientes com performance baixa (ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*] escore 3 ou 4 - tabela 5) geralmente não são bons candidatos a quimioterapia, recebendo apenas tratamento de suporte.[39]

Tabela 5: Escala de Performance - ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

ECOG	Descrição
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades como antes da doença, sem restrição
1	Restrição de atividades fisicamente extenuantes mas ambulatorial; deambulando; é capaz de trabalhos leves ou de natureza sedentária
2	Ambulatorial e capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; consegue ficar em pé em mais de 50% das horas em que está acordado.
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas está acordado
4	Completamente desabilitado e incapaz de realizar auto-cuidados básicos; totalmente confinado ao leito ou à cadeira
5	Morto

Alguns pacientes podem se beneficiar de radioterapia paliativa. Em geral, ela pode ser eficaz para reduzir os sintomas de doença avançada intratorácica (por exemplo, hemoptise, dor no peito e falta de ar), bem como reduzir sintomas relacionados a metástases sintomáticas (metástases ósseas e cerebrais).[12, 29].

3.2. Tratamentos quimioterápicos cobertos pela saúde suplementar para câncer de pulmão não pequenas células, localmente avançado ou metastático

A quimioterapia sistêmica intravenosa para o CPNCP, assim como procedimentos associados (por exemplo, cateterismo arterial), constam no Rol vigente. Assim, a terapia de primeira linha é coberta pela saúde suplementar.

Em caso de falha terapêutica, os pacientes com carcinoma de células escamosas possuem arsenal terapêutico bastante limitado, em especial se comparado àqueles com CPNPC não-escamoso, para o qual há diversos antineoplásicos orais cobertos (tabela 6).

Tabela 6: Tratamentos orais para CPNPC cobertos pela ANS, conforme DUT-64:

Droga	Indicação	Uso em carcinoma de células escamosas
Afatinibe	Primeira linha, para pacientes adultos, com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no receptor do fator de crescimento epidermóide (EGFR), não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.	Não previsto
Erlotinibe	Câncer de pulmão de não pequenas células não-escamoso . Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos éxons 19 ou 21 (EGFR)	Não previsto
Gefitinibe	Câncer de pulmão de não pequenas células não-escamoso . Indicado em primeira linha nos pacientes com doença metastática ou irresssecável com mutação nos éxons 19 ou 21 (EGFR)	Não previsto

Para os pacientes com carcinoma de células escamosas, as alternativas cobertas como segunda linha terapêutica são as terapias intravenosas: docetaxel, nivolumabe, atezolizumabe e pembrolizumabe (este último se o biomarcador PD-L1 for maior ou igual a 1%). Afatinibe e erlotinibe não estão cobertos pelo Rol vigente.

3.3. Necessidades não atendidas

Pacientes com CPNPC de células escamosas estágio IIIB e IV possuem limitadas opções terapêuticas atualmente, especialmente de medicamentos orais. Na falha do tratamento de primeira linha as alternativas são imunoterapia (se não for utilizada na 1ª linha) ou docetaxel.

Importante salientar que o docetaxel possui resultados limitados como segunda linha terapêutica. A imunoterapia tem se mostrado efetiva, contudo está associada a eventos imunomediados como colite, rash, encefalite, polineuropatia, hipofisite, uveíte, entre outros, levando a sua interrupção em 5 a 10% dos pacientes, em especial na ocorrência de eventos adversos graus 3 e 4. Apesar da imunoterapia ser usualmente melhor tolerada do que o afatinibe, cujas taxas de descontinuação são de aproximadamente 20%, o perfil de eventos adversos é diferente, sendo assim uma alternativa válida.

Outras drogas que se mostraram efetivas nessa população, como o afatinibe e o erlotinibe, não estão cobertos pelo Rol vigente. Nesse contexto, a *European Society of Medical Oncology* (ESMO) inclui o afatinibe como alternativa terapêutica na progressão após quimioterapia.[33]

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Nessa seção é apresentada brevemente a tecnologia proposta, suas características, indicações, posologia e mecanismo de ação. As principais características estão sumarizadas na tabela 7.

Tabela 7: Principais características do Afatinibe

Tipo do produto	Medicamento
Princípio ativo	Afatinibe
Nome comercial	Giotrif®
Composição	<p>No Brasil, o afatinibe possui duas apresentações:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GIOTRIF 30 mg: cada comprimido revestido contém 44,34 mg de dimaleato de afatinibe, correspondentes a 30 mg de afatinibe; ▪ GIOTRIF 40 mg: cada comprimido revestido contém 59,12 mg de dimaleato de afatinibe, correspondentes a 40 mg de afatinibe. <p>Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, crospovidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco, azul de indigotina (laca de alumínio) e polissorbato 80.</p>
Apresentação	Caixas com 28 comprimidos

4.1. Indicação em bula

Conforme bula, no Brasil o afatinibe (GIOTRIF®) é indicado:

- Como primeira linha, para pacientes adultos, com CPNPC, com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações EGFR, não tratados previamente com inibidores da tirosina quinase do EGFR.

- Para o tratamento de pacientes com CPNPC, com histologia escamosa, localmente avançado ou metastático, em progressão após o tratamento com quimioterapia baseada em platina.

4.2. Posologia e modo de usar

O afatinibe é indicado na dose de 40mg, uma vez por dia, por via oral.

Reações adversas sintomáticas (por exemplo, diarreia grave/persistente ou reações adversas relacionadas à pele) podem ser manejadas por meio da interrupção do tratamento e de reduções da dose do afatinibe, conforme descrito na tabela 8.

Tabela 8: Informação de ajuste de dose para reações adversas.

Evento adverso relacionado ao medicamento do CTCAE*	Conduta
Grau 1 ou Grau 2	Manter dosagem
Grau 2 prolongado (> 48 horas de diarreia e/ou > 7 dias de rash) ou intolerável ou Grau ≥ 3	Interromper até grau 0 ou 1. Retomar com redução de dose em intervalos de 10 mg (mínimo 20mg/dia)

*Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos v 3.0 do Instituto Nacional do Câncer
Informações conforme bula do medicamento

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou até o medicamento deixar de ser tolerado pelo paciente.

4.3. Mecanismo de ação

O afatinibe é um bloqueador potente, seletivo e irreversível da família ErbB. Através de uma ligação covalente, o afatinibe promove o bloqueio irreversível da sinalização de todos os homo e heterodímeros formados pelos membros da família ErbB: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 e ErbB4.[40]

Como mencionado anteriormente, essa família de receptores está implicada no desenvolvimento do carcinoma de células escamosas, com frequências variadas.[23, 27]

Sendo assim, o potencial efeito do afatinibe no carcinoma de células escamosas, mesmo na ausência de mutações do EGFR, dá consistência para os achados procedentes de estudos clínicos, como será visto na seção posterior.

5. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – METODOLOGIA E RESULTADOS DA BUSCA

Para melhor organização do documento, as evidências científicas provenientes da literatura serão apresentadas em quatro seções independentes (5, 6, 7 e 8).

Nessa seção são apresentadas as evidências científicas referentes à tecnologia em avaliação, no que tange benefícios e riscos e sua custo-efetividade. Foi empregado método preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde,[41] conforme orientado pela ANS, sendo utilizada revisão sistemática da literatura.

Nas seções subsequentes serão descritos os resultados das evidências identificadas para efetividade e custo-efetividade, assim como sua apreciação.

5.1. Questão de pesquisa

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do afatinibe no tratamento do CPNPC escamoso, com progressão após primeira linha de tratamento com platina. A questão está estruturada na tabela 9.

Tabela 9: Questão de pesquisa (formato PICO: população, intervenção, comparador e desfecho[outcome])

População	Pacientes com CPNPC, do tipo histológico escamoso, localmente avançado ou metastático (estágios IIIB e IV), com progressão após primeira linha de tratamento com quimioterapia sistêmica a base de platina
Intervenção	Afatinibe
Comparadores	Tratamentos de segunda linha para o CPNPC escamoso: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel, pembrolizumabe, atezolizumabe, nivolumabe (alternativas vigentes na ANS); ▪ Outros tratamentos ativos aprovados no Brasil: erlotinibe e gefitinibe ▪ Placebo ou ausência de tratamento.
Desfechos principais	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Sobrevida livre de progressão ▪ Qualidade de vida ▪ Eventos adversos ▪ Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental
Delineamento	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudos de intervenção comparados (ensaio clínico e revisões sistemáticas de ensaios clínicos) ▪ Avaliações econômicas (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-minimização, e avaliação de impacto orçamentário)

Questão de pesquisa: O afatinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático com progressão após uso de platina, quando comparado com as demais alternativas terapêuticas de segunda linha (docetaxel, erlotinibe, gefitinibe, nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe e placebo/ausência de tratamento)?

5.2. Fontes de dados

Na presente seção do documento, apresentaremos os resultados sumarizados de:

- Metanálise em rede comparando o afatinibe a outros tratamentos em pacientes com CPNPC escamoso previamente tratados, realizada pela Redwood Outcomes consultoria, à pedido da Boehringer Ingelheim Global.[42]
- Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas de ensaios clínicos e avaliações econômicas identificados em busca sistemática da literatura.

5.3. Estratégia de busca

Foi realizada busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL). A busca foi realizada no dia 01 de outubro de 2018, sem limites de data de publicação ou idioma. Foram utilizados termos relacionados à doença de interesse, à intervenção avaliada, além de filtros metodológicos para estudos com delineamento de interesse. As estratégias de busca são apresentadas nas tabelas 10 a 12.

Tabela 10: Estratégia de busca: PubMed (01 de outubro de 2018)

#1	("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mesh]) OR (("Nonsmall Cell" OR "Non-Small Cell" OR ("Carcinoma, Squamous Cell"[mesh]) OR "Squamous Cell" OR "Epidermoid" OR "Planocellular") AND (Lung[mesh] OR "lung")) AND (neoplasm[mesh] OR "Cancer" OR "carcinoma" OR "tumor" OR "neoplasm"))
#2	"afatinib" [Supplementary Concept] or "afatinib" OR "Gilotrif" OR "Giotrif"
#3	#1 AND #2
#4	"randomized controlled trial"[mesh] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized" OR "randomly" OR "trial" OR "Meta-Analysis" [pt] OR "Network Meta-Analysis"[mesh] OR "multiple treatment comparison" OR "Mixed Treatment" OR "systematic review" OR "meta-analysis" OR Cost-Benefit Analysis[mesh] OR "Cost Effectiveness" OR "Cost Utility" OR "Cost minimization" OR "Economic Evaluation" OR "economic analysis" or "Budget impact"
#5	animals [mh] NOT humans [mh]
#6	#4 NOT #5
#7	#3 AND #6

Tabela 11: Estratégia de busca: Embase (01 de outubro de 2018)

#1	exp non small cell lung cancer/
#2	("Nonsmall Cell" OR "Non-Small Cell") AND ("lung") AND ("Cancer" OR "carcinoma" OR "tumor" OR "neoplasm").mp.
#3	#1 OR #2
#4	((("Squamous Cell" or "Epidermoid" or "Planocellular") and "lung" and ("Cancer" or "carcinoma" or "tumor" or "neoplasm"))).mp.
#5	("afatinib" or "Gilotrif" or "Giotrif").mp
#6	#3 OR #4 OR #5
#7	exp "randomized controlled trial (topic)"/
#8	exp "systematic review (topic)"/

#9	"randomized" OR "randomly" OR "trial" OR "Meta-Analysis" OR "Network Meta-Analysis" OR "multiple treatment comparison" OR "Mixed Treatment" OR "systematic review" OR "meta-analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost Utility" OR "Cost minimization" OR "Economic Evaluation" OR "economic analysis" or "Budget impact"
#10	#7 OR #8 OR #9
#11	#3 AND #6 AND #10

Tabela 12: Estratégia de busca: Cochrane CENTRAL (01 de outubro de 2018)

#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	("Squamous Cell" OR "Epidermoid" OR "Planocellular" OR "Nonsmall Cell" OR "Non-Small Cell") AND ("lung") AND ("Cancer" OR "carcinoma" OR "tumor" OR "neoplasm")
#3	"afatinib" OR "Gilotrif" OR "Giotrif"
#4	(#1 OR #2) AND #3

5.4. Seleção de estudos e extração de resultados

Os resultados das estratégias de buscas das bases independentes foram compilados em uma base única através de gerenciador de referência, e então procedeu-se com a remoção de duplicatas.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases: primeiramente, os títulos e resumos das referências foram avaliados para identificar estudos potencialmente elegíveis. Após, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, as referências potencialmente relevantes foram avaliadas por meio da leitura do texto completo. Foram considerados estudos que satisfizessem os seguintes critérios:

- Inclusão de população com CPNPC do tipo escamoso que progrediu após primeira linha de tratamento. Se a publicação parcialmente contempla essa população, o artigo foi incluído caso pudesse ser avaliado a efetividade ou a custo-efetividade para essa população específica;
- Avaliação do afatinibe;
- Presença de comparador (ativo ou não);
- Avaliação de desfechos clínicos (por exemplo, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos, qualidade de vida), ou avaliação de custo-efetividade ou custo-utilidade.

- Estudos experimentais (sendo consideradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos), ou avaliações econômicas;
- Publicações em inglês, português, espanhol ou italiano.

Os estudos foram incluídos independentemente do tempo de seguimento. Não foi feita restrição quanto ao tipo de publicação, sendo incluídos estudos publicados em forma completa e resumos de congressos, desde que não consistissem de dados duplicados.

Os dados foram extraídos de forma qualitativa por um pesquisador com experiência clínica e em revisão sistemática. Quando disponível, dados referentes aos desfechos foram extraídos de figuras e tabelas

5.5. Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação do rigor metodológico foi realizada utilizando o *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Studies* (para ensaios clínicos)[43] e o AMSTAR 2 (para revisões sistemáticas),[44] com o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) sendo utilizado para avaliação da qualidade geral da evidência.[45, 46]

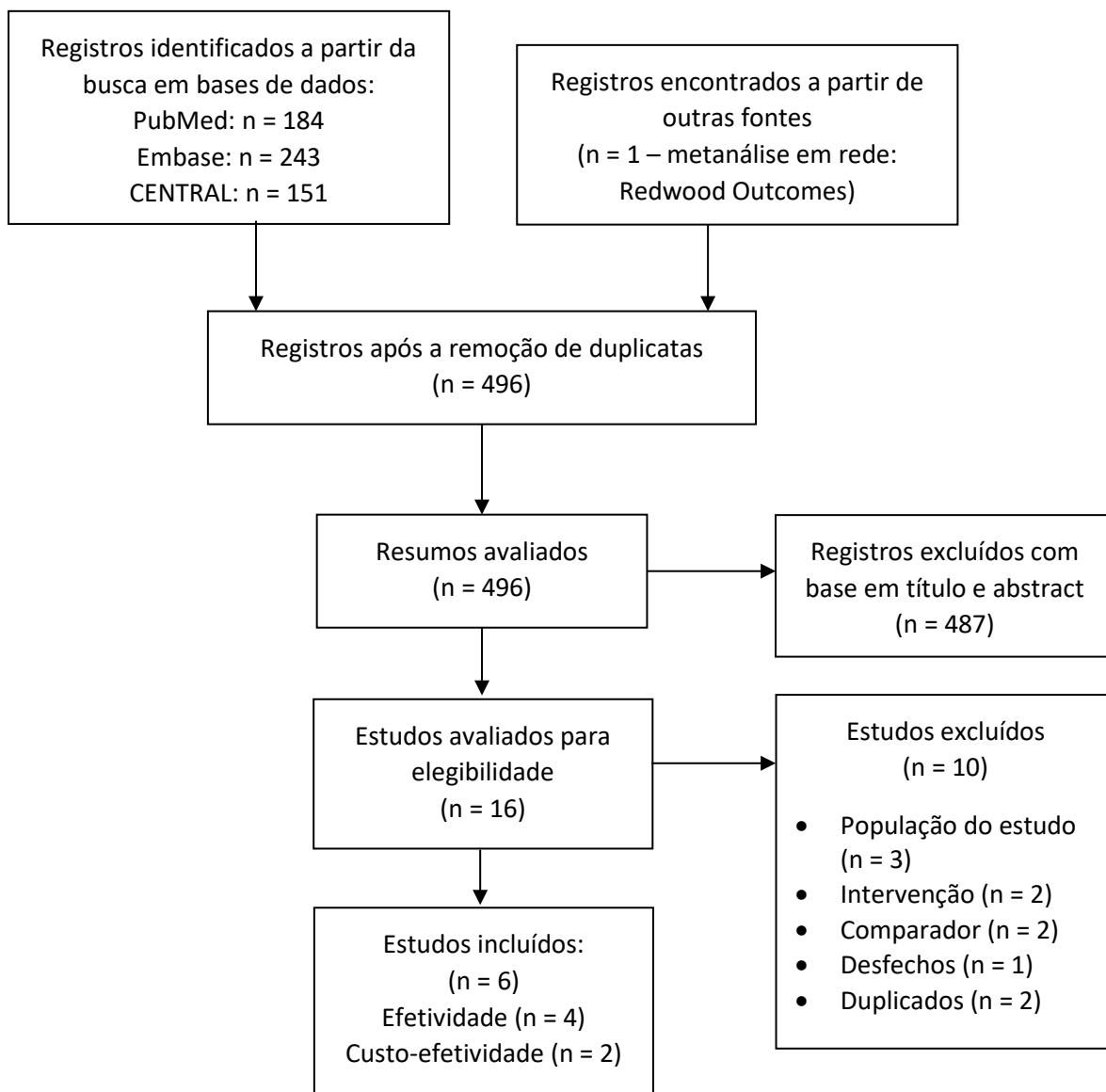
5.6. Síntese dos resultados

Os resultados foram sintetizados qualitativamente. Os mesmos foram apresentados descritivamente no texto, em tabelas e em perfis de evidência GRADE.

5.7. Resultados da busca da literatura

Foram identificados 495 estudos, dos quais quatro foram incluídos na avaliação de benefícios e riscos, e dois foram incluídos como evidência para a custo-efetividade. O fluxograma com os resultados da busca e processo de identificação dos estudos está apresentado na figura 2.

Figura 2: Fluxograma de identificação de estudos



5.8. Lista de estudos incluídos

Foram incluídos seis estudos, sendo duas revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos e duas análises econômicas. Nas tabelas 13 e 14 são listados os estudos incluídos, acompanhados de uma breve descrição relacionada ao seu delineamento e objetivos.

Tabela 13: Lista de estudos incluídos (evidência para efetividade)

Estudo	Descrição
Felip 2017 [47]	Análise complementar do estudo Soria 2015 (LUX-Lung 8 trial), na qual foi avaliado especificamente o impacto sobre sintomas e qualidade de vida.
Soria 2015 (LUX-Lung 8 trial) [29]	Ensaio clínico randomizado avaliando o afatinibe, em comparação ao erlotinibe, em pacientes com CPNPC escamoso que progrediram após primeira linha de tratamento com platina.
Sambrook 2016 [42]	Consiste em uma revisão sistemática com metanálise em rede, realizada pela empresa de consultoria Redwood Outcomes à pedido da Boehringer Ingelheim, para avaliar a segurança e eficácia do afatinibe, frente a diversos comparadores, em pacientes com CPNPC do tipo escamoso. Estudo não publicado em periódico com revisão por pares.
Yang 2017 [48]	Revisão sistemática comparando gefitinibe, erlotinibe e afatinibe em CPNPC. Incluiu estudos independente da presença de mutação do EGFR, tipo histológico ou linha de tratamento.

Tabela 14: Lista de estudos incluídos (evidência para custo-efetividade)

Estudo	Motivo para exclusão
Pignata 2017 [49]	Estudo de custo-utilidade comparando o afatinibe, em relação ao erlotinibe, na segunda linha do tratamento do CPNPC escamoso. Estudo baseado na população de Soria 2015 (LUX-Lung 8 trial), realizado na perspectiva do sistema de saúde francês.
Zhu 2018 [50]	Estudo de custo-utilidade comparando o afatinibe, em relação ao erlotinibe, na segunda linha do tratamento do CPNPC escamoso. Estudo baseado na população de Soria 2015 (LUX-Lung 8 trial), realizado na perspectiva do sistema de saúde chinês.

5.9. Lista de estudos excluídos

Foram excluídos 10 dos 16 estudos avaliados. Nas tabelas 15 e 16 são apresentados os estudos que foram excluídos após a análise de sua publicação integral (*full text*), com as razões para a exclusão.

Tabela 15: Lista de estudos excluídos (evidência para efetividade)

Estudo	Motivo para exclusão
Ameratunga 2014 [51]	<u>Ausência da intervenção de interesse.</u> Revisão sistemática avaliando a efetividade de inibidores da tirosina quinase em CPNPC escamoso. Incluídos 8 ensaios clínicos randomizados, avaliando 1781 pacientes. Encontrou benefício para os inibidores da tirosina quinase em relação a sobrevida global (HR 0,88; IC95% 0,78-1,00) e a sobrevida livre de progressão (HR 0,77; IC95% 0,65-0,92). Estudo excluído por não ter incluído nenhum estudo com o afatinibe.
Cappuzzo 2015 [52]	<u>Ausência de grupo de comparação.</u> Ensaio clínico fase II, não comparado, avaliando a efetividade do afatinibe em pacientes com expressão aumentada do EGFR (avaliada por <i>fluorescence in situ hybridization</i> [FISH]). Excluído por ser estudo não-randomizado, além de apenas 7,2% possuírem histologia escamosa.
De Mello 2018 [53]	<u>Ausência da população de interesse.</u> Metanálise em rede avaliando a efetividade dos inibidores da tirosina quinase em CPNPC com mutação do EGFR. Estudo excluído por avaliar apenas tratamento de primeira linha; além disso, todos os pacientes incluídos em uso do afatinibe possuíam histologia do tipo adenocarcinoma.
Ellis 2015 [54]	<u>Ausência da população de interesse.</u> Revisão sistemática avaliando a efetividade dos inibidores da tirosina quinase em CPNPC com mutação do EGFR. Três estudos incluídos avaliando o afatinibe, sendo dois estudos avaliando como primeira linha de tratamento e um estudo avaliando como segunda linha de tratamento. O estudo avaliando como segunda linha de tratamento incluiu apenas pacientes com adenocarcinoma.
Goss 2017 [55]	<u>Ausência de grupo de comparação.</u> Estudo publicado na forma de resumo somente. Consiste em avaliação de amostras tumorais e de sangue de pacientes incluídos no estudo Soria 2015 (LUX-Lung 8) e que apresentaram resposta prolongada (<i>long-term responders</i>), com o objetivo de identificar potenciais biomarcadores associados a essa resposta. Digno de nota, 15 dos 398 pacientes que utilizaram afatinibe foram considerados com resposta prolongada, com duração mediana do tratamento de 16,6 meses (variando de 12,3 a 25,8 meses).

Tabela 16: Lista de estudos excluídos (evidência para custo-efetividade)

Estudo	Motivo para exclusão
Chouaid 2017a [56]	<u>Ausência da população de interesse.</u> Estudo avaliando a custo-efetividade do afatinibe, em relação ao gefitinibe, na primeira linha do tratamento do CPNPC com mutação EFGR.
Chouaid 2017b [57]	<u>Publicação duplicada.</u> Resumo de congresso apresentando dados contidos em Chouaid 2017a.
De Pouvourville 2017 [58]	<u>Publicação duplicada.</u> Resumo de congresso apresentando dados contidos em Chouaid 2017a.
Lange 2014 [59]	<u>Ausência da intervenção de interesse.</u> Revisão sistemática avaliando estudos de custo-efetividade no tratamento do CPNPC. Não identificou nenhuma publicação avaliando o afatinibe.
Skinner 2018 [60]	<u>Ausência de desfecho de interesse.</u> Estudo observacional retrospectivo avaliando os custos do tratamento e complicações em pacientes com CPNPC avançado em tratamento com erlotinibe ou afatinibe. Não contrasta com desfechos clínicos, não realizando análises de custo-efetividade ou de custo-utilidade.

6. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - DESCRIÇÃO E RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE EM REDE SOBRE O USO DO AFATINIBE

Nessa seção é detalhada a revisão sistemática com realização de metanálise em rede avaliando diferentes estratégias no tratamento de pacientes com CPNPC do tipo escamoso e que haviam recebido terapia baseada em platina previamente.

Consiste em um trabalho científico realizado pela empresa de consultoria Redwood Outcomes Health Consulting Inc., que hoje pertence à empresa Precision Health Economics (www.precisionmedicinegrp.com). A revisão sistemática foi solicitada pela Boehringer Ingelheim (global) e finalizada em fevereiro de 2016.

Uma vez que o estudo possui especificidade para a questão de pesquisa e o mesmo não se encontra publicado em periódicos revisado por pares, o mesmo está sendo submetido como anexo a esse dossiê em sua versão original, e nessa seção o mesmo é discutido e apresentado em seus principais aspectos.

6.1. Objetivo

Foi realizada uma metanálise em rede para comparar a segurança e eficácia do afatinibe, frente a diversos comparadores, em pacientes com CPNPC do tipo escamoso e que haviam recebido terapia baseada em platina previamente. Foram incluídos os seguintes comparadores:

- Docetaxel;
- Erlotinibe;
- Gefitinibe;
- Nivolumabe;
- Ramucirumabe mais docetaxel;
- Melhor cuidado de suporte/placebo.

6.2. Desfechos

Os desfechos primários de interesse foram **sobrevida global (SG)** e **sobrevida livre de progressão (SLP)**. Os principais desfechos secundários foram os seguintes eventos adversos de grau 3 ou superior:

- Diarreia
- Rash/acne
- Neutropenia
- Neutropenia febril

6.3. Busca e seleção de estudos para a metanálise em rede

Foram buscados ensaios clínicos que tivessem avaliado as terapias listadas anteriormente (6.1 Objetivo), em pacientes com neoplasia pulmonar do tipo escamosa com uso prévio de platina. As buscas foram realizadas entre os anos de 2000 e 2015, e incluíram apenas artigos publicados em inglês. As buscas foram feitas nas bases MEDLINE, Embase e Cochrane CENTRAL. Também foram buscados estudos publicados como resumos nos principais congressos da área, assim como o portal ClinicalTrials.gov. A estratégia empregada na base MEDLINE encontra-se na Tabela 17; as estratégias usadas nas demais bases foram semelhantes, fazendo apenas adaptações às particularidades das mesmas.

Tabela 17. Estratégia de busca utilizada no MEDLINE.

1	exp Carcinoma, Non-small-cell Lung/
2	(NSCLC or non small cell lung cancer\$ or non?small cell lung cancer\$).ti,ab.
3	Lung neoplasms/ or bronchial neoplasms/ or carcinoma, bronchogenic/
4	adenocarcinoma/ or adenocarcinoma, bronchioloalveolar/ or carcinoma, large cell/ or carcinoma, squamous cell/
5	(carcinoma of the lung or pulmonary carcinoma or in situ pulmonary adenocarcinoma or squamous cell epithelioma).ti,ab.
6	or/1-5
7	(relaps\$ or refract\$ or recurren\$ or resist\$ or prior treatment or prior therapy or previously treated or pretreated or pre treated or second line or 2nd line or third line or 3rd line or rescue chemotherapy or failed chemotherapy or chemotherapy failure or progressive or treatment experienced or treatment failure).ti,ab.
8	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	exp Randomized Controlled Trials as Topic/
11	exp Clinical Trials as Topic/
12	exp Randomized Controlled Trial/
13	exp Controlled Clinical Trial/
14	Random Allocation/
15	randomized.ab.
16	randomly.ab.
17	placebo\$.ab.
18	trial.ti.
19	or/8-18
20	exp animals/
21	exp animal experimentation/
22	exp models, animal/

23	animal\$.sh,hw.
24	or/20-23
25	exp humans/
26	exp human experimentation/
27	human\$.sh,hw
28	or/25-27
29	24 not 28
30	(comment or editorial or review or letter or journal correspondence or book or conference paper or conference abstract or erratum or news or note or systematic review or meta-analysis or meta analysis or literature review or overview).pt.
31	29 or 30
32	(6 and 7 and 19) not 31

Dois investigadores, de forma independente, revisaram os títulos e abstracts e, posteriormente, os textos completos. Divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. A extração de dados também foi feita por dois revisores, de forma independente. Quando não haviam dados de SG e SLP relatados, as curvas de sobrevida foram digitalizadas, e foram usados métodos de análise de sobrevida paramétricos para projetar o *hazard ratio* (HR) esperado.

O risco de viés foi analisado com a ferramenta da Cochrane, incluindo geração da sequência aleatória, sigilo de alocação, cegamento de participantes e cuidadores, cegamento de avaliadores de desfecho, dados incompletos de desfechos, relato seletivo, e outras fontes de vieses.

6.4. Análise estatística

Foram usados modelos de efeitos fixos e aleatórios nas metanálises. Todas as análises foram realizadas com os softwares R e OpenBugs. Foram feitos três conjuntos de análises, dependendo da histologia:

- Apenas evidência de câncer de células escamosas: uma rede incluindo apenas dados específicos desta histologia, seja como população total dos estudos ou subgrupos que tenham reportado dados apenas para esta histologia (total de cinco ensaios clínicos incluídos);
- Evidência de células escamosas mais tumores não adenocarcinoma: foram incluídos, além dos dados acima, outras informações de tumores que não fossem do tipo adenocarcinoma (total de oito ensaios clínicos);

- Evidência expandida: aqui, foram incluídos estudos que tivessem população mista, isto é, se na população do estudo houvesse pacientes com histologia escamosa, independente de se o dado era apresentado em separado para essa subpopulação.

6.5. Resultados

O processo de seleção de estudos pode ser visto na Figura 3. Foram recuperadas mais de 6.000 citações, as quais, após leitura de títulos e abstracts e posteriormente de textos completos potencialmente relevantes, resultaram em 13 ensaios clínicos incluídos na presente metanálise. As características dos estudos incluídos, sua qualidade metodológica e os dados de linha de base dos pacientes desses ensaios clínicos são mostrados nas Tabelas 18 a 20. Praticamente nenhum estudo tinha cegamento de participantes e equipe envolvida no cuidado dos pacientes, gerando um alto risco de viés de performance; o cegamento da avaliação de desfecho não era claro em todos os estudos. Poucos estudos realizaram análise por intenção de tratamento. Os demais potenciais riscos de viés foram uniformemente baixos nos estudos.

Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos clínicos

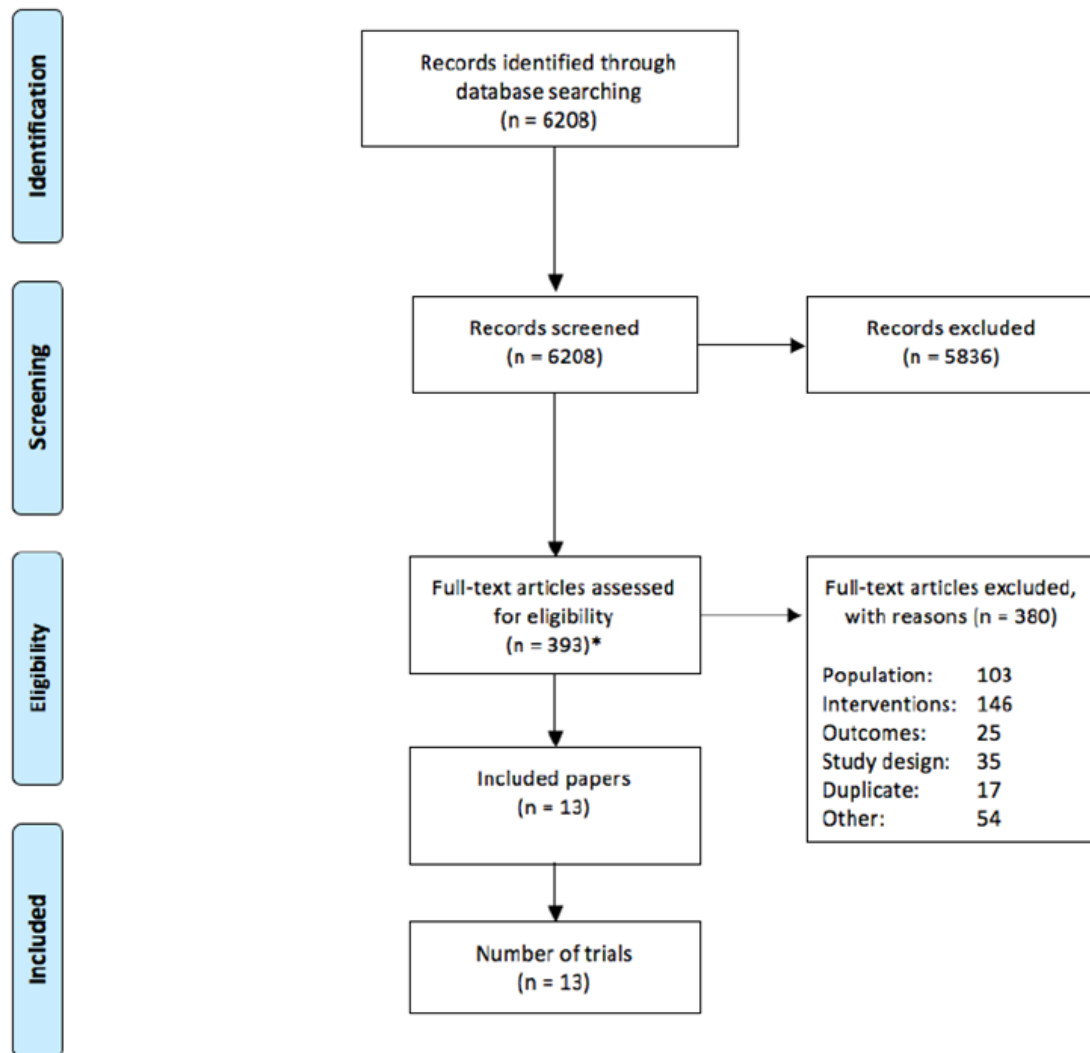


Tabela 18: Características dos estudos incluídos

Estudo	Informações do Tratamento			Fase	Cegamento	Crossover	Informações do Ensaio Clínico		
	Tamanho de Amostra	Tratamento 1	Tratamento 2				Duração do tratamento em meses (mediana)	Duração do follow-up em meses (mediana)	Critérios de elegibilidade
Evidência específica de histologia escamosa (população total ou subgrupo reportado)									
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	272	Nivolumabe 3 mg/kg a cada 14 dias	Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias	3	Aberto	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, estágio IIIB/IV de CPNPC, que tinham recebido um esquema prévio de quimioterapia baseada em platina
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	222	Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias*	Erlotinibe 150 mg diário	3	Aberto	Não	NR	33	Pacientes com 18 anos ou mais, com ECOG entre 0 e 2, tendo recebido ao menos um esquema prévio de quimioterapia com platina
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	1253	Ramucirumabe + Docetaxel 10 mg/kg, 75 mg/m² a cada 21 dias	Placebo + Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias	3	Duplo-cego	Sim	NR	9,5	Pacientes com ECOG entre 0 e 1 e CPNPC estágio IV
Shepherd e col 2005/Leon e Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	731	Erlotinibe 150 mg diário	Placebo	3	Duplo-cego	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, com ECOG entre 0 e 3, que tivessem recebido um ou dois esquemas de quimioterapia prévio, não elegíveis a outra quimioterapia
Soria e col 2015 (LUX-LUNG 8)[29]	795	Afatinibe 40 mg diário	Erlotinibe 150 mg diário	3	Aberto	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais, estágio IIB/IV de CPNPC, que tivessem recebido ao menos um esquema de quimioterapia baseado em platina
Estudos com evidência não-adenocarcinoma (população total ou subgrupo reportado)									
Kawaguchi e col 2014 (DELTA)[64]	301	Erlotinibe 150 mg diário	Docetaxel 60 mg/m² a cada 21 dias	3	Aberto	Sim	NR	8,9	Pacientes com idade de 20 anos ou mais, CPNPC IIIB/IV, que tivessem recebido tratamento prévio com um ou dois esquemas quimioterápicos, sendo ao menos um com platina
Kim e col 2008 (INTEREST)[65]	1.466	Gefitinibe 250 mg diário	Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias	3	Aberto	NR	2,4	7,6	Pacientes a partir de 18 anos com um escore WHO entre 0 e 2, tendo recebido um ou dois esquemas prévios baseados em platina.
Thatcher e col 2005 (ISEL)[66]	1.692	Gefitinibe 250 mg diário	Placebo	3	Duplo-cego	Sim	2,8	7,2	Pacientes entre 18 e 70 anos, com CPNPC localmente avançado ou metastático, tendo recebido um ou dois esquemas prévios de quimioterapia, sendo refratários ou intolerantes ao último esquema recebido.
Evidência expandida (histologia múltipla)									
Cufer e col 2006 (SIGN)[67]	141	Gefitinibe 250 mg em dias alternados	Docetaxel 75 mg/m² a cada 21 dias	2	Aberto	NR	2,9	9,3	Pacientes com 18 anos ou mais com escore WHO entre 0 e 2 que haviam recebido ao menos um esquema prévio de quimioterapia

Estudo	Informações do Tratamento			Informações do Ensaio Clínico					Critérios de elegibilidade
	Tamanho de Amostra	Tratamento 1	Tratamento 2	Fase	Cegamento	Crossover	Duração do tratamento em meses (mediana)	Duração do follow-up em meses (mediana)	
Lee e col 2010 (ISTANA)[68]	161	Gefitinibe 250 mg diário	Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias	3	Aberto	NR	NR	NR	Pacientes com 18 anos ou mais com escore WHO entre 0 e 2, CPNPC estágios IIIB/IV, tendo recebido ao menos um esquema prévio baseado em platina
Kim e col 2012[69]	96	Gefitinibe 250 mg diário	Erlotinibe 150 mg diário	2	Aberto	NR	NR	16,3	Pacientes com 18 anos ou mais com escore WHO entre 0 e 2, CPNPC estágios IIIB/IV
Maruyama e col 2008/Sekine e col 2009 (V-15-32)[70, 71]	490	Gefitinibe 250 mg diário	Docetaxel 60 mg/m ² a cada 21 dias	3	Aberto	Sim	NR	21	Pacientes com 20 anos ou mais que haviam recebido um ou dois esquemas de quimioterapia prévios
Shepherd e col 2000 (TAX 317)[36]	204	Docetaxel 100 mg/m ² a cada 21 dias	Cuidado de suporte	2	NR	NR	NR	NR	Pacientes com um ECOG abaixo de 2 que haviam recebido algum tratamento prévio baseado em platina

* – pacientes eram permitidos a receber docetaxel em dose de 35 mg/m² a cada 28 dias; NR – não reportado

Tabela 19: Características basais dos pacientes dos estudos

Estudo	Tratamento	N	Idade (anos), mediana (range)	Homens, n (%)	Caucasianos, n (%)	Asiáticos, n (%)	Definição	Status			Estadiamento TNM			Escamoso, n (%)	Tabagista ativo ou prévio, n (%)	Quimioterapia prévía, n (%)
								0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	IIIA, n (%)	IIIB, n (%)	IV, n (%)			
Evidência específica de histologia escamosa (população total ou subgrupo reportado)																
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	Nivolumabe	135	62 (39, 85)	111 (82,2)	122 (90,4)	4 (3,0)	ECOG	27 (20,0)	106 (78,5)	NR	NR	29 (21,5)	105 (77,8)	135 (100)	121 (89,6)	135 (100)
	Docetaxel	137	64 (42, 84)	97 (70,8)	130 (94,9)	2 (1,5)	ECOG	37 (27,0)	100 (73,0)	NR	NR	24 (17,5)	112 (81,8)	137 (100)	129 (94,2)	137 (100)
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	Docetaxel	110	67	73 (66,4)	109 (99,1)	1 (0,9)	ECOG	53 (48,2)	50 (45,5)	7 (6,4)	NR	NR	NR	23 (20,9)	80 (72,7)	110 (100)
	Erlotinibe	109	66	77 (70,6)	108 (99,1)	1 (0,9)	ECOG	52 (47,7)	48 (44,0)	9 (8,3)	NR	NR	NR	31 (28,4)	90 (82,6)	109 (100)
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	Ramucirumabe + Docetaxel	628	62 (21, 85)	419 (66,7)	526 (83,8)	74 (11,8)	ECOG	207 (33,0)	420 (66,9)	NR	0 (0)	0 (0)	628 (100)	157 (25,0)	518 (82,5)	628 (100)
	Docetaxel	625	61 (25, 86)	415 (66,4)	503 (80,5)	86 (13,8)	ECOG	199 (31,8)	425 (68,0)	NR	0 (0)	0 (0)	625 (100)	171 (27,4)	483 (77,3)	625 (100)
Shepherd e col 2005/Leon e Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	Erlotinibe	488	62 (34, 87)	315 (64,5)	NR	63 (12,9)	ECOG	64 (13,1)	256 (52,5)	126 (25,8)	NR	NR	NR	144 (29,5)	358 (73,4)	449 (92,0)
	Placebo	243	59 (32, 89)	160 (65,8)	NR	30 (12,3)	ECOG	34 (14,0)	132 (54,3)	56 (23,0)	NR	NR	NR	78 (32,1)	187 (77,0)	223 (91,8)
Soria e col 2015 (LUX- LUNG 8)[29]	Afatinibe	398	65 (36, 84)	335 (84,2)	NR	88 (22,1)	ECOG	126 (31,7)	269 (67,6)	3 (0,8)	1 (0,3)	48 (12,1)	349 (87,7)	381 (95,7)	362 (91,0)	398 (100)
	Erlotinibe	397	64 (35, 88)	331 (83,4)	NR	87 (21,9)	ECOG	134 (33,8)	262 (66,0)	1 (0,3)	4 (1,0)	48 (12,1)	345 (86,9)	382 (96,2)	365 (92,0)	397 (100)
Estudos com evidência não-adenocarcinoma (população total ou subgrupo reportado)																
Kawaguchi e col 2014 (DELTA)[64]	Erlotinibe	150	68 (37, 82)	108 (72,0)	0 (0)	150 (100)	ECOG	77 (51,3)	67 (44,7)	6 (4,0)	NR	30 (20,0)	120 (80,0)	29 (19,3)	111 (74,0)	150 (100)
	Docetaxel	151	67 (31, 85)	107 (70,9)	0 (0)	151 (100)	ECOG	78 (51,7)	67 (44,4)	6 (4,0)	NR	29 (19,2)	122 (80,8)	32 (21,2)	114 (75,5)	151 (100)
Kim e col 2008 (INTEREST)[65]	Gefitinibe	733	61 (27, 84)	466 (63,6)	550 (75,0)	154 (21,0)	WHO	218 (29,7)	428 (58,4)	86 (11,7)	89 (12,1)	183 (25,0)	388 (52,9)	185 (25,2)	585 (79,8)	733 (100)
	Docetaxel	733	60 (20, 84)	488 (66,6)	540 (73,7)	169 (23,1)	WHO	181 (24,7)	463 (63,2)	84 (11,5)	68 (9,3)	211 (28,8)	383 (52,3)	176 (24,0)	583 (79,5)	733 (100)
Thatcher e col 2005 (ISEL)[66]	Gefitinibe	1129	62 (28, 90)	761 (67,4)	843 (74,7)	235 (20,8)	WHO	140 (12,4)	598 (53,0)	332 (29,4)	109 (9,7)	385 (34,1)	536 (47,5)	399 (35,3)	879 (77,9)	1085 (96,1)
	Placebo	563	61 (31, 87)	378 (67,1)	431 (76,6)	107 (19,0)	WHO	70 (12,4)	318 (56,5)	145 (25,8)	51 (9,1)	170 (30,2)	282 (50,1)	187 (33,2)	437 (77,6)	538 (95,6)

Estudo	Tratamento	N	Idade (anos), mediana (range)	Homens, n (%)	Caucasianos, n (%)	Asiáticos, n (%)	Definição	Status			Estadiamento TNM			Escamoso, n (%)	Tabagista ativo ou prévio, n (%)	Quimioterapia prévia, n (%)
								0, n (%)	1, n (%)	2, n (%)	IIIA, n (%)	IIIB, n (%)	IV, n (%)			
Evidência expandida (histologia múltipla)																
Cufer e col 2006 (SIGN)[67]	Gefitinibe	68	63 (34, 85)	47 (69,1)	28 (41,2)	0 (0)	WHO	13 (19,1)	30 (44,1)	25 (36,8)	NR	NR	NR	NR	46 (67,6)	62 (91,2)
	Docetaxel	73	620 (29, 83)	51 (69,9)	32 (43,8)	0 (0)	WHO	11 (15,1)	41 (56,2)	21 (28,8)	NR	NR	NR	NR	49 (67,1)	70 (95,9)
Lee e col 2010 (ISTANA)[68]	Gefitinibe	82	57 (21, 74)	55 (67,1)	0 (0)	82 (100)	WHO	2 (2,4)	74 (90,2)	6 (7,3)	NR	NR	NR	17 (20,7)	52 (63,4)	82 (100)
	Docetaxel	79	58 (20, 73)	45 (57,0)	0 (0)	79 (100)	WHO	3 (3,8)	71 (89,9)	5 (6,3)	NR	NR	NR	11 (13,9)	43 (54,4)	79 (100)
Kim e col 2012[69]	Gefitinibe	48	60 (37, 83)	7 (14,6)	0 (0)	48 (100)	ECOG	NR	41 (85,4)	7 (14,6)	NR	7 (14,6)	35 (72,9)	3 (6,3)	4 (8,3)	45 (93,8)
	Erlotinibe	48	56 (32, 81)	7 (14,6)	0 (0)	48 (100)	ECOG	NR	41 (85,4)	7 (14,6)	NR	5 (10,4)	34 (70,8)	3 (6,3)	2 (4,2)	48 (100)
Maruyama e col 2008/Sekine e col 2009 (V-15-32)[70, 71]	Gefitinibe	245	NR	151 (61,6)	0 (0)	245 (100)	WHO	85 (34,7)	149 (60,8)	11 (4,5)	0 (0)	47 (19,2)	159 (64,9)	37 (15,1)	174 (71,0)	245 (100)
	Docetaxel	244	NR	151 (61,9)	0 (0)	244 (100)	WHO	93 (38,1)	141 (57,8)	10 (4,1)	0 (0)	50 (20,5)	150 (61,5)	41 (16,8)	157 (64,3)	244 (100)
Shepherd e col 2000 (TAX 317)[36]	Docetaxel	104	61 (37, 76)	72 (69,2)	NR	NR	ECOG	17 (16,3)	62 (59,6)	25 (24,0)	NR	NR	80 (76,9)	NR	NR	104 (100)
	Placebo	100	61 (28, 77)	65 (65,0)	NR	NR	ECOG	22 (22,0)	53 (53,0)	25 (25,0)	NR	NR	81 (81,0)	NR	NR	100 (100)

* – tratamento também poderia ser dado três vezes a cada ciclo de 28 dias em dose de 35 mg/m²; ** - tratamento foi dado em dose de 75 mg/m² na segunda metade do ensaio clínico; NA – não aplicável; NR – não reportado.

Tabela 20: Risco de viés dos estudos incluídos

Estudo	Viés de Seleção	Viés de performance	Viés de aferição	Viés de atrito (<i>attrition bias</i>)	Viés de relato seletivo	Outros vieses
Brahmer e col 2015 (CheckMate 017)[38]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Cufer e col 2006 (SIGN)[67]	Baixo	Alto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Garassino e col 2013 (TAILOR)[37]	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Garon e col 2014 (REVEL)[61]	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Kawaguchi e col 2014 (DELTA)[64]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Kim e col 2008 (INTEREST)[65]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Lee e col 2010 (ISTANA)[68]	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Maruyama e col 2008/Sekine e col 2009 (V-15-32) ^[70, 71]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Shepherd e col 2000 (TAX 317)[36]	Baixo	Incerto	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Shepherd e col 2005/ Leon and Lee 2012 (BR.21)[62, 63]	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Soria e col 2015 (LUX-LUNG 8)[29]	Baixo	Alto	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Thatcher e col 2005 (ISEL)[66]	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo

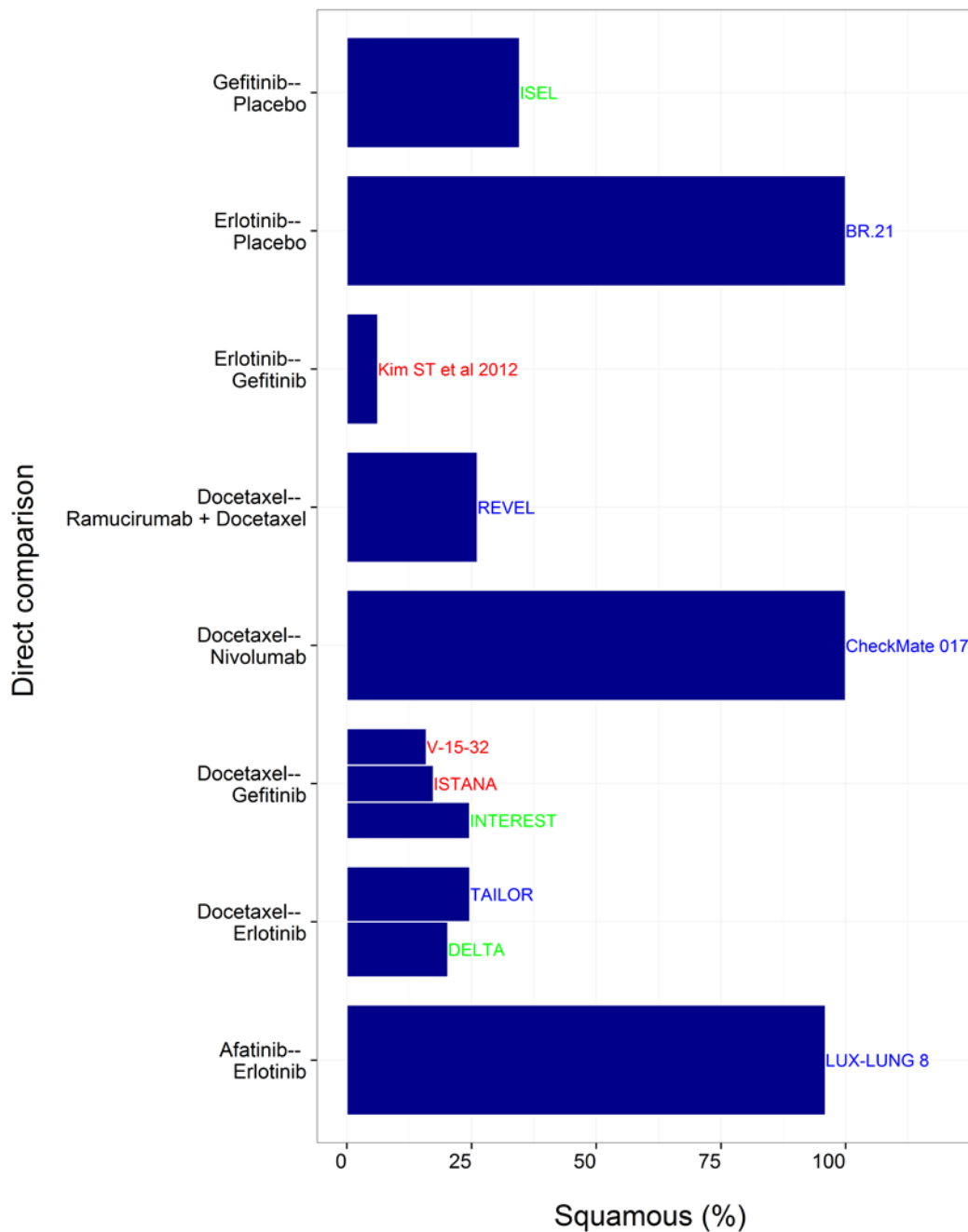
Dos 13 estudos, somente 5 incluíram apenas pacientes com carcinoma de células escamosas ou reportaram dados em separado para este subgrupo. Esses estudos eram de nivolumabe versus docetaxel, erlotinibe + docetaxel versus docetaxel, ramucirumabe + docetaxel versus docetaxel, erlotinibe versus placebo, e afatinibe versus erlotinibe.

As características basais dos pacientes eram relativamente semelhantes entre os 13 estudos, com algumas exceções:

- A maioria dos estudos tinha mais de 75% de pacientes que haviam realizado apenas um esquema prévio de quimioterapia, com exceção dos estudos BR.21 e ISEL, nos quais apenas 50% dos pacientes havia feito apenas um esquema prévio.
- A proporção de homens foi menor no estudo de Kim.
- A maioria dos estudos tinha menos de 25% de asiáticos; porém, 4 estudos foram conduzidos apenas em asiáticos (Kim, V 15-32, ISTANA, DELTA).
- A proporção de fumantes era menor em Kim (6%).
- A maioria dos estudos tinha uma minoria de pacientes com histologia escamosa/não adenocarcinoma, com exceção dos estudos LUX-LUNG 8 e CheckMate 017, que foram conduzidos inteiramente em pacientes com histologia escamosa.

A proporção de pacientes com histologia escamosa em cada um dos 13 estudos é mostrada na Figura 4.

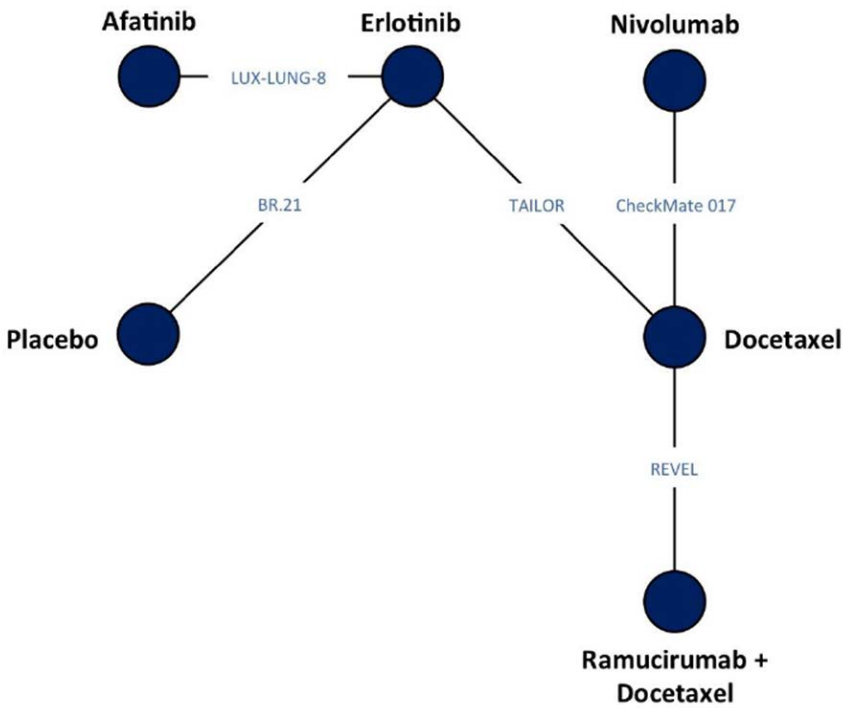
Figura 4. Proporção de pacientes com histologia escamosa nos estudos incluídos na metanálise em rede.

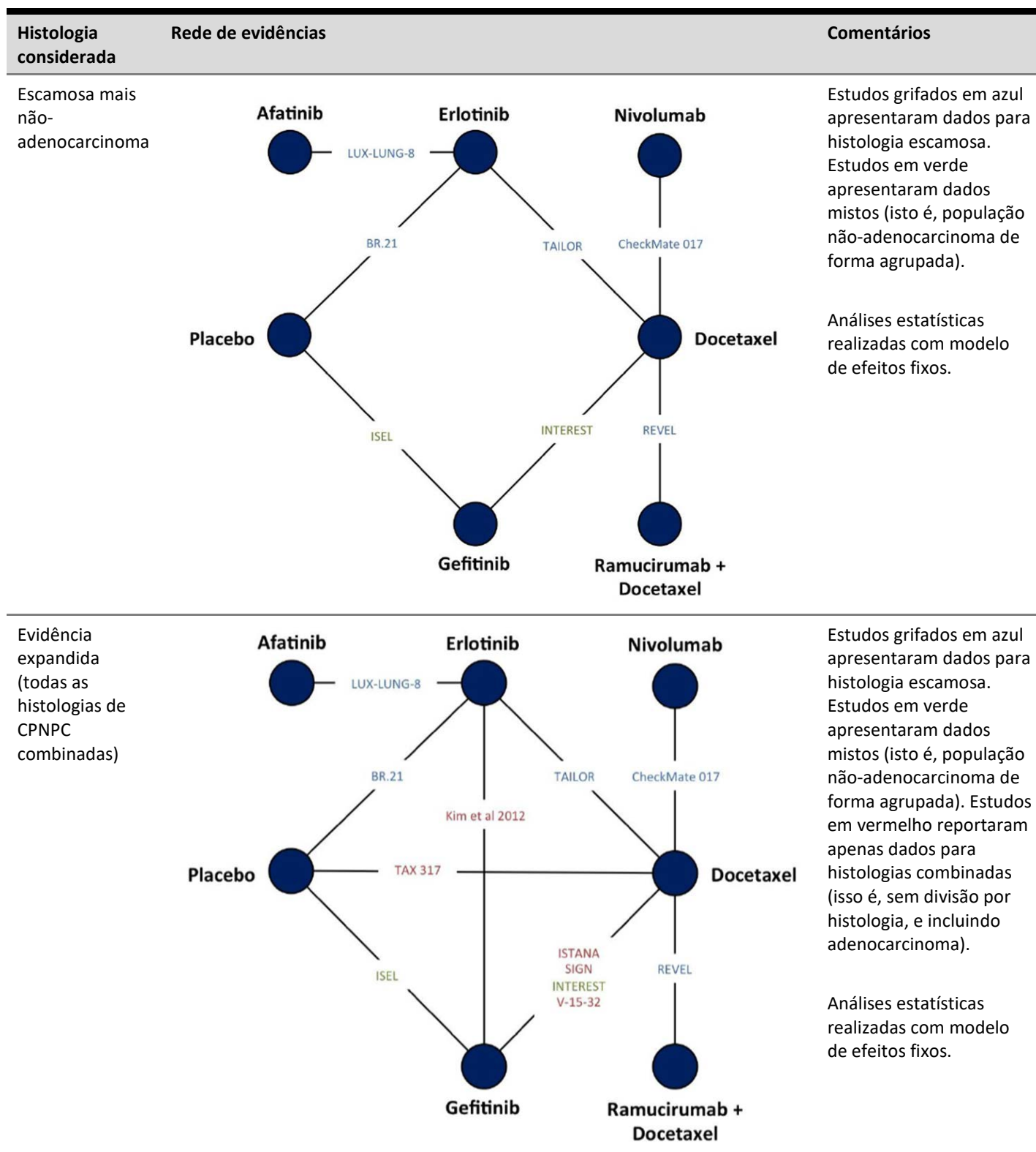


6.5.1. Sobrevida global

Na tabela 21, são apresentadas as redes de evidência para o desfecho de sobrevida global, de acordo com a histologia.

Tabela 21: Visão geral dos cenários, redes de evidência e pressupostos adotados para estimar a sobrevida global do afatinibe em relação aos seus comparadores.

Histologia considerada	Rede de evidências	Comentários
Histologia exclusivamente escamosa	 <pre> graph TD Afatinib((Afatinib)) --- LUX-LUNG-8 --- Erlotinib((Erlotinib)) Erlotinib --- BR.21 --- Placebo((Placebo)) Erlotinib --- TAILOR --- Docetaxel((Docetaxel)) Nivolumab((Nivolumab)) --- CheckMate 017 --- Docetaxel Docetaxel --- REVEL --- Ramucirumab_Docetaxel((Ramucirumab + Docetaxel)) </pre>	<p>Os estudos reportaram dados apenas de histologia escamosa – ou por ser a única população incluída no ECR, ou por ter apresentado subgrupo para essa histologia.</p> <p>Análises estatísticas realizadas com modelo de efeitos fixos.</p>



A eficácia comparativa do afatinibe perante os seus comparadores na base de evidência apenas de histologia escamosa, é mostrada na Tabela 22. O afatinibe foi significativamente melhor que o erlotinibe (HR 0,81, intervalo de credibilidade [ICr] 95% 0,69 – 0,95) e que placebo (HR 0,49, ICr 95% 0,34 – 0,69). A comparação com os demais tratamentos não mostrou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 22: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida global, considerando apenas histologia escamosa.

Docetaxel	1,11 (0,60, 2,05)	0,90 (0,49, 1,63)	1,69 (1,26, 2,27)	0,54 (0,28, 1,05)	1,14 (0,89, 1,46)
0,90 (0,49, 1,68)	Afatinibe	0,81 (0,69, 0,95)	1,52 (0,77, 3,03)	0,49 (0,34, 0,69)	1,02 (0,53, 1,99)
1,11 (0,61, 2,04)	1,24 (1,05, 1,45)	Erlotinibe	1,88 (0,97, 3,67)	0,60 (0,44, 0,82)	1,26 (0,66, 2,40)
0,59 (0,44, 0,79)	0,66 (0,33, 1,30)	0,53 (qu0,27, 1,03)	Nivolumabe	0,32 (0,15, 0,66)	0,67 (0,46, 0,99)
1,85 (0,95, 3,62)	2,06 (1,45, 2,91)	1,66 (1,22, 2,27)	3,13 (1,51, 6,51)	Placebo	2,10 (1,03, 4,30)
0,88 (0,69, 1,12)	0,98 (0,50, 1,90)	0,79 (0,42, 1,51)	1,49 (1,01, 2,19)	0,48 (0,23, 0,97)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Quando foi realizada análise de SG adicionando-se dados também de estudos com histologia combinada dentre os subtipos não adenocarcinoma (tabela 23), foi visto benefício na comparação com docetaxel (HR 0,65, ICr 95% 0,45 – 0,93) e gefitinibe (HR 0,60, ICr 0,42 – 0,85), algo que não tinha sido verificado na rede apenas com histologia escamosa. Os benefícios nas comparações com erlotinibe e placebo se mantiveram estatisticamente significantes, com magnitude de efeito semelhante ao que tinha sido observado na rede de evidências acima.

Tabela 23: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida global, considerando histologia escamosa mais a não-adenocarcinoma.

Docetaxel	1.55 (1.07, 2.25)	1.25 (1.90, 1.76)	0.92 (0.79, 1.08)	1.69 (1.27, 2.27)	0.82 (0.66, 1.03)	1.14 (0.89, 1.46)
0.65 (0.45, 0.93)	Afatinibe	0.81 (0.69, 0.95)	0.60 (0.42, 0.85)	1.10 (0.68, 1.75)	0.53 (0.39, 0.73)	0.74 (0.47, 1.14)
0.80 (0.57, 1.11)	1.24 (1.05, 1.45)	Erlotinibe	0.73 (0.54, 1.00)	1.35 (0.87, 2.10)	0.66 (0.50, 0.87)	0.91 (0.60, 1.36)
1.09 (0.93, 1.27)	1.68 (1.18, 2.38)	1.36 (1.00, 1.86)	Gefitinibe	1.84 (1.32, 2.57)	0.89 (0.75, 1.06)	1.23 (0.92, 1.65)
0.59 (0.44, 0.79)	0.91 (0.57, 1.47)	0.74 (0.48, 1.15)	0.54 (0.39, 0.76)	Nivolumabe	0.49 (0.34, 0.70)	0.67 (0.46, 0.98)
1.21 (0.97, 1.52)	1.88 (1.36, 2.59)	1.52 (1.15, 2.02)	1.12 (0.94, 1.33)	2.06 (1.42, 2.97)	Placebo	1.38 (0.99, 1.93)
0.88 (0.69, 1.13)	1.36 (0.88, 2.12)	1.10 (0.74, 1.67)	0.81 (0.61, 1.09)	1.49 (1.02, 2.19)	0.72 (0.52, 1.01)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Finalmente, também foi realizada análise na base expandida, isto é, incluindo todos os estudos independente de histologia. Nesse contexto, a significância estatística foi mantida apenas com placebo (tabela 24); as demais comparações não mostraram diferença entre o afatinibe e os demais comparadores ativos.

Tabela 24: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida global, considerando a base de evidência expandida (todas as histologias de CPNPC).

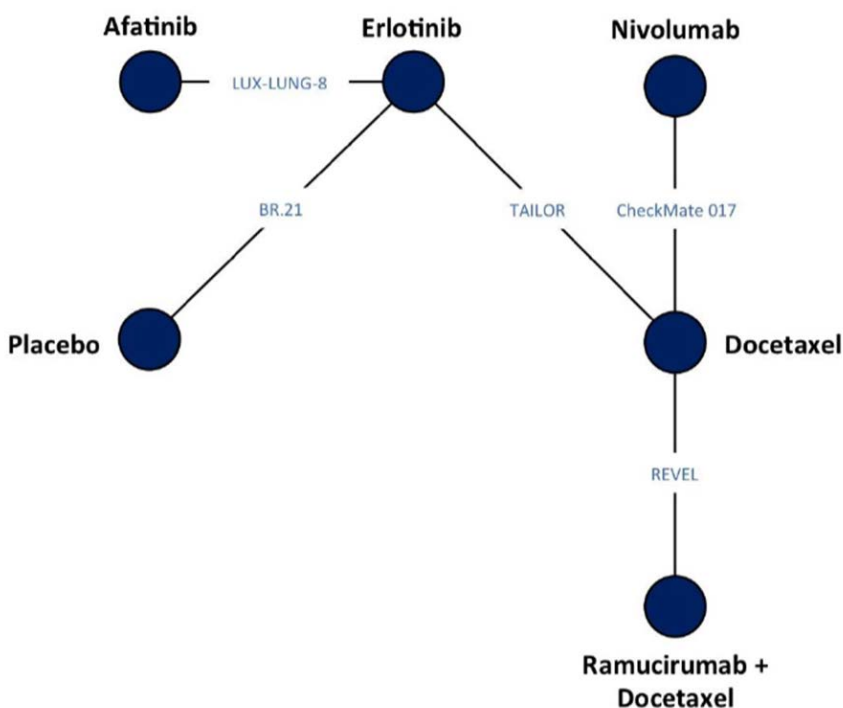
Docetaxel	1.45 (0.90, 2.30)	1.17 (0.87, 1.55)	0.91 (0.75, 1.10)	1.69 (1.09, 2.62)	0.75 (0.54, 0.96)	1.14 (0.76, 1.72)
0.69 (0.43, 1.12)	Afatinibe	0.81 (0.56, 1.17)	0.62 (0.39, 1.02)	1.17 (0.62, 2.24)	0.51 (0.30, 0.81)	0.79 (0.43, 1.48)
0.85 (0.65, 1.15)	1.24 (0.85, 1.80)	Erlotinibe	0.77 (0.57, 1.06)	1.44 (0.86, 2.46)	0.64 (0.44, 0.86)	0.97 (0.59, 1.62)
1.10 (0.91, 1.34)	1.60 (0.98, 2.57)	1.29 (0.94, 1.76)	Gefitinibe	1.86 (1.16, 3.00)	0.82 (0.59, 1.05)	1.26 (0.80, 2.00)
0.59 (0.38, 0.91)	0.86 (0.45, 1.60)	0.69 (0.41, 1.16)	0.54 (0.33, 0.86)	Nivolumabe	0.44 (0.25, 0.72)	0.67 (0.37, 1.22)
1.34 (1.04, 1.87)	1.94 (1.23, 3.29)	1.57 (1.17, 2.25)	1.21 (0.95, 1.68)	2.26 (1.40, 3.96)	Placebo	1.53 (0.96, 2.64)
0.88 (0.58, 1.32)	1.27 (0.67, 2.35)	1.03 (0.62, 1.68)	0.79 (0.50, 1.25)	1.48 (0.82, 2.69)	0.65 (0.38, 1.04)	Ramucirumabe + Docetaxel

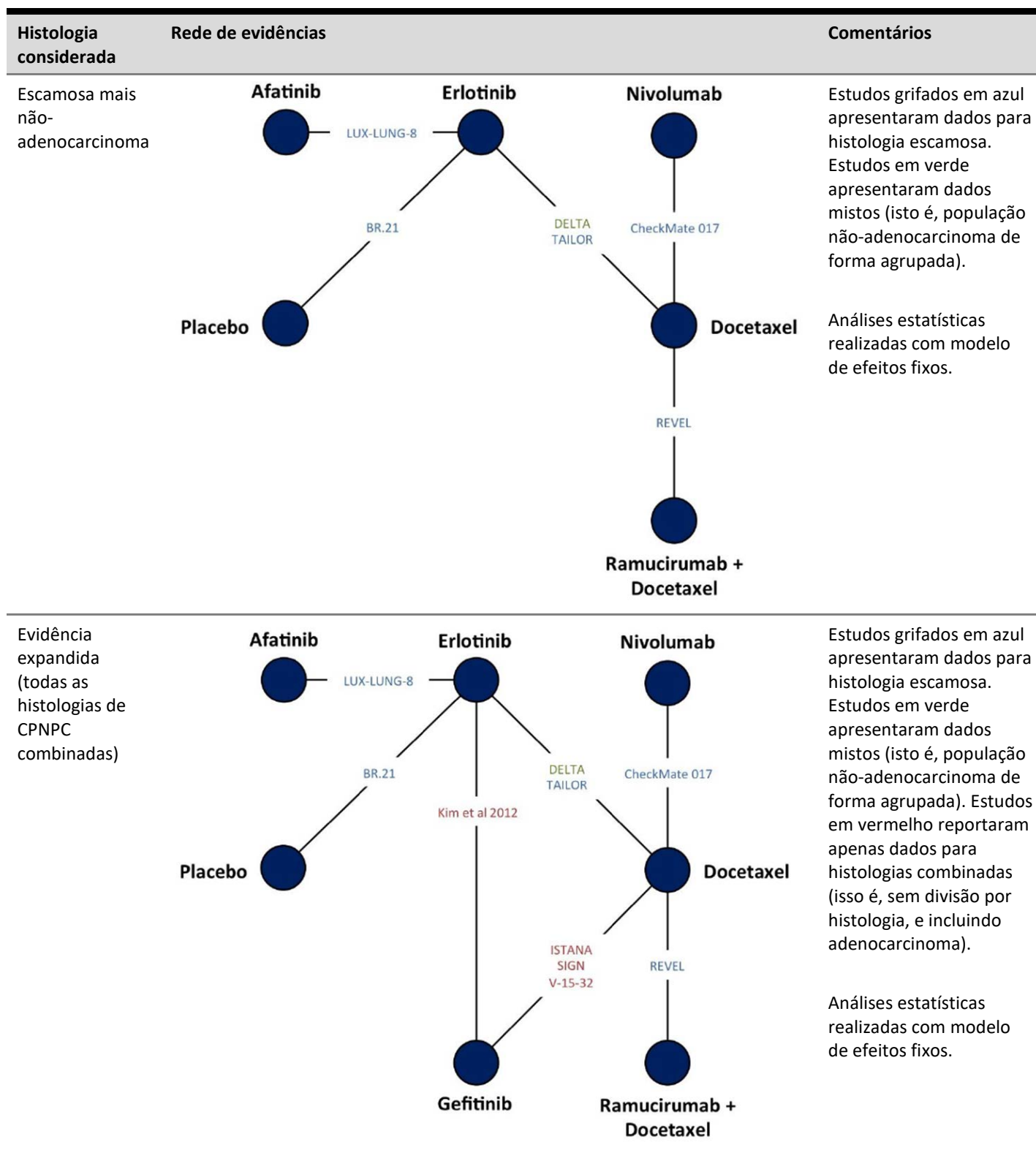
Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

6.5.2. Sobrevida livre de progressão

As redes de evidência e seus respectivos ensaios clínicos considerados nas três análises realizadas são apresentados na Tabela 25.

Tabela 25. Visão geral dos cenários, redes de evidência e pressupostos adotados para estimar a sobrevida livre de progressão do afatinibe em relação aos seus comparadores.

Histologia considerada	Rede de evidências	Comentários
Histologia exclusivamente escamosa	 <pre> graph TD Afatinib((Afatinib)) --- LUX-LUNG-8 --- Erlotinib((Erlotinib)) Afatinib --- BR.21 --- Placebo((Placebo)) Erlotinib --- TAILOR --- Docetaxel((Docetaxel)) Nivolumab((Nivolumab)) --- CheckMate 017 --- Docetaxel Docetaxel --- REVEL --- Ramucirumab_Docetaxel((Ramucirumab + Docetaxel)) </pre>	<p>Os estudos reportaram dados apenas de histologia escamosa – ou por ser a única população incluída no ECR, ou por ter apresentado subgrupo para essa histologia.</p> <p>Análises estatísticas realizadas com modelo de efeitos fixos.</p>



Considerando a evidência apenas de histologia escamosa, o afatinibe foi superior ao erlotinibe (HR 0,81, ICr 95% 0,69 – 0,95) e ao placebo (HR 0,39, ICr 95% 0,27 – 0,56). Por outro lado, o risco de progressão foi maior com afatinibe na comparação com nivolumabe (HR 2,28, ICr 95% 1,19 – 4,43). As comparações com as demais opções terapêuticas não mostraram significância estatística (Tabela 26).

Tabela 26: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida livre de progressão, considerando apenas histologia escamosa.

Docetaxel	0.71 (0.39, 1.28)	0.57 (0.32, 1.01)	1.61 (1.23, 2.12)	0.27 (0.14, 0.53)	1.32 (1.05, 1.65)
1.42 (0.78, 2.59)	Afatinibe	0.81 (0.69, 0.95)	2.28 (1.19, 4.43)	0.39 (0.27, 0.56)	1.86 (0.99, 3.54)
1.75 (0.99, 3.14)	1.24 (1.05, 1.46)	Erlotinibe	2.82 (1.50, 5.37)	0.48 (0.35, 0.66)	2.31 (1.24, 4.29)
0.62 (0.47, 0.81)	0.44 (0.23, 0.84)	0.35 (0.19, 0.66)	Nivolumabe	0.17 (0.08, 0.34)	0.82 (0.57, 1.17)
3.64 (1.89, 7.04)	2.57 (1.79, 3.69)	2.08 (1.50, 2.88)	5.89 (2.90, 12.00)	Placebo	4.80 (2.40, 9.64)
0.76 (0.60, 0.95)	0.54 (0.28, 1.01)	0.43 (0.23, 0.81)	1.23 (0.86, 1.75)	0.21 (0.10, 0.42)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Na rede de evidências que também incluiu estudos com população com outros tipos histológicos, porém sem adenocarcinoma, os HRs das comparações com erlotinibe e placebo foram idênticos ao que foi observado na rede de evidências acima. Por outro lado, o afatinibe foi significativamente pior que nivolumabe (HR 2,15, ICr 95% 1,35 – 3,44) e que a combinação de ramucirumabe com docetaxel (HR 1,75, ICr 95% 1,12 – 2,73). Não houve diferença significativa para os demais comparadores (Tabela 27).

Tabela 27: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida livre de progressão, considerando histologia escamosa mais a não-adenocarcinoma.

Docetaxel	0.75 (0.51, 1.09)	0.61 (0.43, 0.85)	1.61 (1.22, 2.12)	0.29 (0.18, 0.47)	1.32 (1.05, 1.65)
1.33 (0.92, 1.95)	Afatinibe	0.81 (0.69, 0.95)	2.15 (1.35, 3.44)	0.39 (0.27, 0.56)	1.75 (1.12, 2.73)
1.65 (1.17, 2.32)	1.24 (1.05, 1.46)	Erlotinibe	2.66 (1.71, 4.10)	0.48 (0.35, 0.66)	2.17 (1.44, 3.26)
0.62 (0.47, 0.82)	0.46 (0.29, 0.74)	0.38 (0.24, 0.58)	Nivolumabe	0.18 (0.11, 0.31)	0.82 (0.57, 1.17)
3.44 (2.12, 5.48)	2.57 (1.79, 3.70)	2.08 (1.50, 2.88)	5.54 (3.19, 9.51)	Placebo	4.52 (2.67, 7.58)
0.76 (0.60, 0.95)	0.57 (0.37, 0.89)	0.46 (0.31, 0.70)	1.23 (0.86, 1.75)	0.22 (0.13, 0.38)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

Por fim, na rede incluindo todos os tipos de histologia, o afatinibe apresentou benefício apenas na comparação com placebo (HR 0,398, ICr 95% 0,18 – 0,84). O benefício visto versus erlotinibe nas redes acima perdeu significância; por outro lado, a pior performance versus nivolumabe também visto nas redes anteriores também não manteve significância estatística (Tabela 28).

Tabela 28: Eficácia comparativa de afatinibe versus comparadores, no desfecho sobrevida livre de progressão, considerando a base de evidência expandida (todas as histologias de CPNPC).

Docetaxel	0.81 (0.42, 1.55)	0.65 (0.44, 0.97)	1.05 (0.81, 1.42)	1.62 (0.93, 2.80)	0.31 (0.15, 0.63)	1.31 (0.77, 2.24)
1.24 (0.65, 2.37)	Afatinibe	0.81 (0.48, 1.35)	1.30 (0.67, 2.60)	2.02 (0.86, 4.68)	0.39 (0.18, 0.84)	1.63 (0.69, 3.76)
1.54 (1.03, 2.29)	1.24 (0.74, 2.09)	Erlotinibe	1.61 (1.07, 2.51)	2.50 (1.25, 4.87)	0.48 (0.27, 0.85)	2.03 (1.02, 3.89)
0.96 (0.71, 1.24)	0.77 (0.38, 1.49)	0.62 (0.40, 0.94)	Gefitinibe	1.55 (0.81, 2.78)	0.30 (0.14, 0.60)	1.26 (0.66, 2.24)
0.62 (0.36, 1.08)	0.50 (0.21, 1.16)	0.40 (0.21, 0.80)	0.65 (0.36, 1.23)	Nivolumabe	0.19 (0.08, 0.48)	0.81 (0.37, 1.77)
3.19 (1.58, 6.46)	2.57 (1.19, 5.54)	2.07 (1.18, 3.72)	3.35 (1.66, 7.04)	5.17 (2.09, 12.42)	Placebo	4.19 (1.73, 10.15)
0.76 (0.45, 1.30)	0.61 (0.27, 1.45)	0.49 (0.26, 0.98)	0.79 (0.45, 1.51)	1.23 (0.57, 2.67)	0.24 (0.10, 0.58)	Ramucirumabe + Docetaxel

Cada célula provê um hazard ratio (com intervalo de credibilidade [ICr] de 95%) para o tratamento da linha versus o tratamento da coluna. Valores em negrito obtiveram significância estatística, considerando um nível de 0,05.

6.5.3. Desfechos de segurança

Considerando-se que não seria esperado que houvesse diferenças importantes em termos de eventos adversos, de acordo com os subtipos histológicos, a rede de evidências utilizada foi apenas a completa, com todos os tipos histológicos. Importante comentar que os resultados da metanálise dos desfechos de segurança devem ser olhados com cautela, em decorrência de 1) variabilidade do tempo de seguimento dos estudos; 2) vários estudos com 0 eventos adversos para algum braço, o que fez necessário ajustes estatísticos para possibilitar a realização da metanálise.

Diarreia grau ≥ 3

A rede de evidências para diarreia grau 3 ou maior é mostrada na Figura 5. Conforme seria esperado, considerando o mecanismo de ação do afatinibe, a incidência deste evento adverso foi significativamente maior que todos os comparadores, com exceção da combinação ramucirumabe com docetaxel, com a qual a diferença não foi estatisticamente significativa. Os valores dos *odds ratios* (OR) das comparações da metanálise em rede são mostrados na Tabela 29.

Figura 5: Rede de evidências para diarreia grau ≥ 3

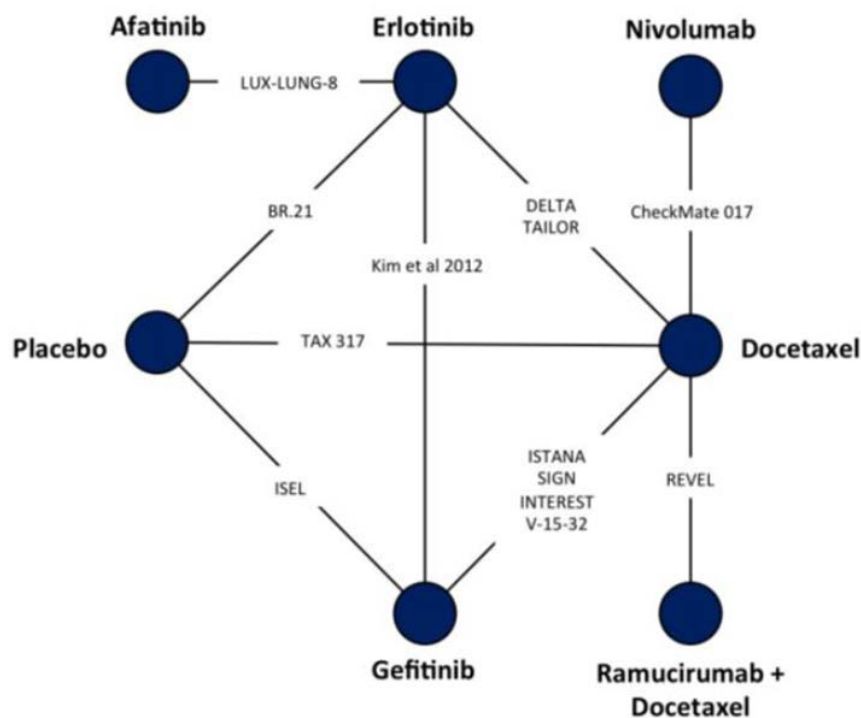


Tabela 29: Odds ratios para diarreia grau ≥ 3 , considerando a rede com todas as histologias de CPNPC.

Docetaxel	0,19 (0,06, 0,62)	0,68 (0,25, 1,88)	1,15 (0,68, 1,95)	21,86 (0,48, 349,28)	4,54 (1,86, 12,39)	0,65 (0,36, 1,16)
5,30 (1,62, 17,69)	Afatinibe	3,59 (1,95, 7,10)	6,11 (1,84, 21,38)	115,00 (1,99, 2752,57)	24,03 (7,62, 89,05)	3,46 (0,91, 13,06)
1,47 (0,53, 4,03)	0,28 (0,14, 0,51)	Erlotinibe	1,69 (0,60, 4,91)	31,73 (0,59, 695,89)	6,61 (2,56, 20,93)	0,95 (0,29, 3,08)
0,87 (0,51, 1,47)	0,16 (0,05, 0,54)	0,59 (0,20, 1,66)	Gefitinibe	18,95 (0,39, 325,10)	3,92 (1,76, 10,23)	0,56 (0,25, 1,24)
0,05 (0,00, 2,09)	0,01 (0,00, 0,50)	0,03 (0,00, 1,70)	0,05 (0,00, 2,55)	Nivolumabe	0,21 (0,01, 11,13)	0,03 (0,00, 1,46)
0,22 (0,08, 0,54)	0,04 (0,01, 0,13)	0,15 (0,05, 0,39)	0,26 (0,10, 0,57)	4,69 (0,09, 97,17)	Placebo	0,14 (0,04, 0,41)
1,54 (0,86, 2,81)	0,29 (0,08, 1,10)	1,05 (0,32, 3,43)	1,77 (0,81, 3,95)	33,54 (0,68, 593,10)	6,98 (2,42, 22,67)	Ramucirumabe + Docetaxel

Rash/acne grau ≥ 3

A rede de evidências para rash ou acne de grau 3 ou maior é mostrada na Figura 6. O afatinibe apresentou uma incidência deste evento adverso significativamente maior na comparação com docetaxel, gefitinibe, nivolumabe e placebo; na avaliação versus erlotinibe, a diferença não foi significativa. Os valores dos OR das comparações da metanálise em rede são mostrados na Tabela 30.

Figura 6: Rede de evidências para rash/acne grau ≥ 3

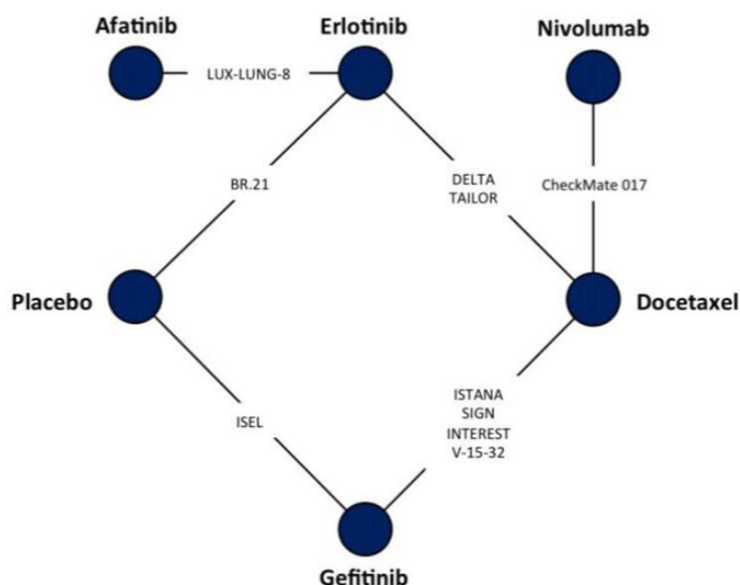


Tabela 40: Odds ratios para rash/acne grau ≥ 3 , considerando a rede com todas as histologias de CPNPC.

Docetaxel	0,05 (0,02, 0,16)	0,03 (0,02, 0,11)	0,41 (0,20, 0,86)	33,26 (0,89, 358,04)	6,83 (1,06, 134,90)
21,23 (6,13, 60,36)	Afatinibe	0,75 (0,40, 1,39)	8,75 (2,15, 31,01)	677,97 (14,99, 10722,74)	145,05 (17,48, 3120,20)
28,96 (9,51, 63,13)	1,34 (0,72, 2,47)	Erlotinibe	11,78 (3,26, 34,81)	909,50 (21,25, 12961,93)	191,17 (25,85, 3960,67)
2,41 (1,17, 4,98)	0,11 (0,03, 0,47)	0,08 (0,03, 0,31)	Gefitinibe	80,19 (1,97, 1035,95)	16,28 (2,83, 312,30)
0,03 (0,00, 1,12)	0,00 (0,00, 0,07)	0,00 (0,00, 0,05)	0,01 (0,00, 0,51)	Nivolumabe	0,25 (0,01, 21,82)
0,15 (0,01, 0,95)	0,01 (0,00, 0,06)	0,01 (0,00, 0,04)	0,06 (0,00, 0,35)	4,08 (0,05, 127,20)	Placebo

Neutropenia grau ≥ 3

A rede de evidências para neutropenia em geral (ou seja, independente se febril ou não) de grau 3 ou maior é mostrada na Figura 7. Nas comparações com os demais esquemas terapêuticos, o afatinibe reduziu significativamente esse desfecho na comparação com docetaxel (OR 0,01, ICr 95% 0,00 – 0,07) e com a associação de ramucirumabe com docetaxel (OR 0,01, ICr 95% 0,00 – 0,05), conforme pode ser visto na Tabela 31. As comparações com os demais fármacos não mostraram diferenças significativas.

Figura 7: Rede de evidências para neutropenia grau ≥ 3

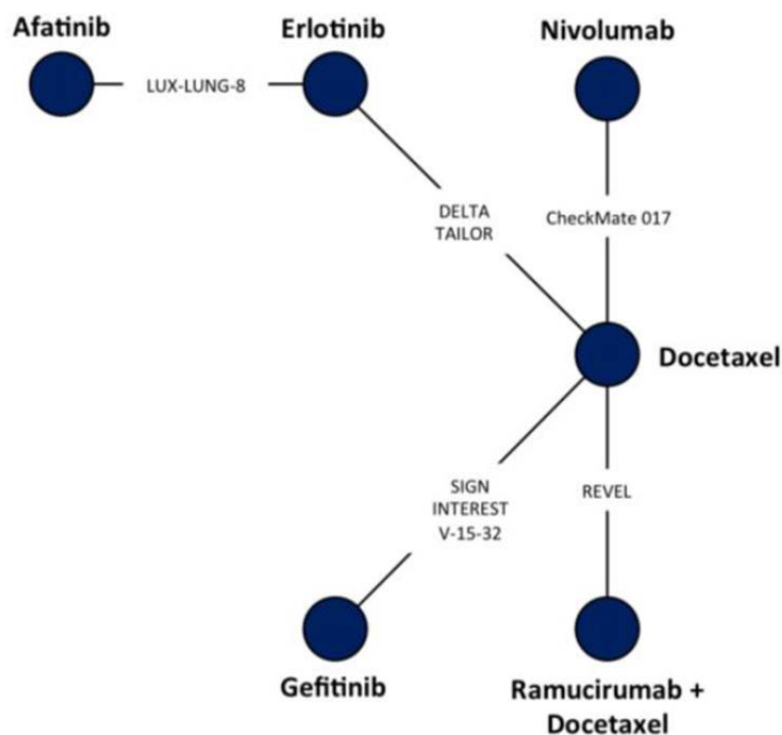


Tabela 31: *Odds ratios* para neutropenia grau ≥ 3 , considerando a rede com todas as histologias de CPNPC.

Docetaxel	131,18 (14,93, 375,23)	218,99 (85,18, 389,17)	47,06 (33,13, 68,17)	151,40 (23,85, 385,95)	0,69 (0,55, 0,87)
0,01 (0,00, 0,07)	Afatinibe	1,64 (0,49, 12,52)	0,36 (0,12, 3,25)	1,13 (0,12, 12,63)	0,01 (0,00, 0,05)
0,00 (0,00, 0,01)	0,61 (0,08, 2,04)	Erlotinibe	0,22 (0,11, 0,59)	0,70 (0,10, 2,89)	0,00 (0,00, 0,01)
0,02 (0,01, 0,03)	2,76 (0,31, 8,68)	4,60 (1,70, 9,45)	Gefitinibe	3,17 (0,48, 9,10)	0,01 (0,01, 0,02)
0,01 (0,00, 0,04)	0,88 (0,08, 8,04)	1,44 (0,35, 10,45)	0,32 (0,11, 2,06)	Nivolumabe	0,00 (0,00, 0,03)
1,44 (1,15, 1,80)	189,00 (21,38, 560,10)	314,30 (120,20, 593,10)	67,90 (44,75, 105,00)	218,00 (33,87, 579,10)	Ramucirumabe + Docetaxel

Neutropenia febril grau ≥ 3

A rede de evidências para neutropenia febril de grau 3 ou maior é mostrada na Figura 8. A significância estatística versus docetaxel e a combinação deste com ramucirumabe foi perdida, ainda que os OR tenham sido bastante elevados, conforme pode ser visto na Tabela 32. As comparações com os demais fármacos não mostraram diferenças significativas. Para quase todas as análises desse desfecho, os intervalos de confiança foram muito amplos, provavelmente refletindo uma quantidade pequena de eventos, e a consequente imprecisão das estimativas.

Figura 8: Rede de evidências para neutropenia febril grau ≥ 3

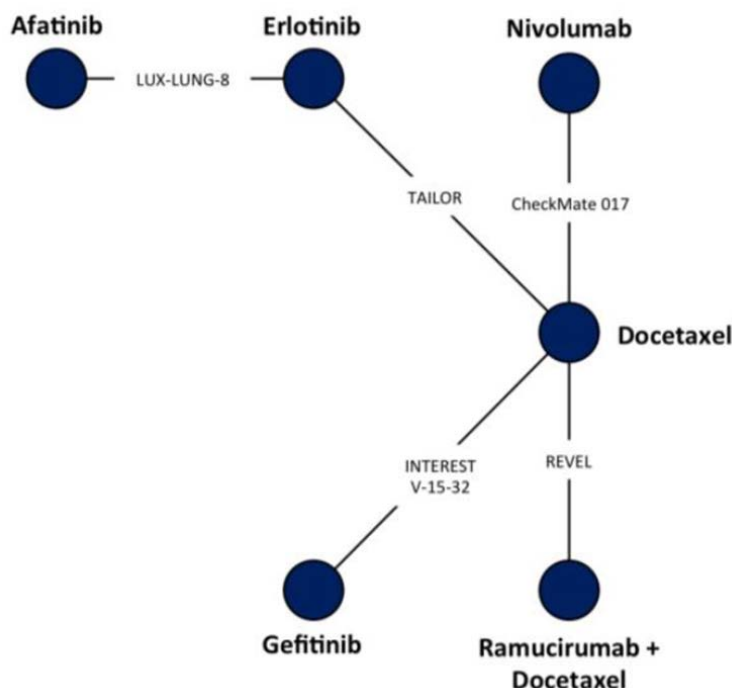


Tabela 32: *Odds ratios* para neutropenia febril grau ≥ 3 , considerando a rede com todas as histologias de CPNPC.

Docetaxel	11,57 (0,15, 241,25)	54,43 (2,04, 357,65)	9,28 (5,08, 18,66)	86,73 (7,32, 375,09)	0,59 (0,42, 0,82)
0,09 (0,00, 6,85)	Afatinibe	3,38 (0,51, 96,15)	0,81 (0,04, 68,49)	6,94 (0,13, 797,50)	0,05 (0,00, 4,08)
0,02 (0,00, 0,49)	0,30 (0,01, 1,98)	Erlotinibe	0,21 (0,02, 4,96)	1,79 (0,06, 68,59)	0,01 (0,00, 0,30)
0,11 (0,05, 0,20)	1,23 (0,01, 27,32)	4,83 (0,20, 44,31)	Gefitinibe	9,14 (0,72, 49,46)	0,06 (0,03, 0,13)
0,01 (0,00, 0,14)	0,14 (0,00, 7,54)	0,56 (0,01, 16,73)	0,11 (0,02, 1,38)	Nivolumabe	0,01 (0,00, 0,08)
1,70 (1,22, 2,40)	19,77 (0,25, 415,40)	77,13 (3,39, 628,71)	15,84 (7,92, 34,31)	147,55 (12,09, 685,00)	Ramucirumabe + Docetaxel

6.6. Avaliação do rigor metodológico da revisão sistemática (AMSTAR-2)

Na tabela 33 é apresentada a apreciação do rigor metodológico de acordo com o AMSTAR-2. Por não haver ainda tradução do instrumento para o português, o mesmo é apresentado com as questões na versão original. Diferentemente do AMSTAR-1,

nessa versão não é atribuído um escore geral, mas sim a apreciação qualitativa dos domínios.

Tabela 33: Rigor metodológico da revisão sistemática (AMSTAR-2)

Questão	Avaliação
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	YES
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	NO ^a
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	YES
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	YES
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	YES
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	YES
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	PARTIAL YES ^b
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	YES
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? RCTs	YES
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NO
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	YES
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NO
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	YES
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	YES
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	--- ^c
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	YES

^aNão há menção de protocolo no estudo.

^bHá justificativa das exclusões, mas não apresenta lista com os estudos

^cNão é possível avaliar em metanálises em rede, em especial com poucos estudos no total

6.7. Discussão

A revisão sistemática avaliada pode ser considerada abrangente. A busca foi bastante ampla, revisando um grande número de estudos. Foram realizadas análises estatísticas refinadas, permitindo subsídio adicional a respeito dos benefícios e riscos das intervenções avaliadas.

Como ponto negativo, não houve a publicação da mesma em periódico revisado por pares, o que poderia aumentar sua credibilidade. Da mesma forma, a ausência de protocolo previamente publicado e o fato do trabalho ter sido comissionado pela indústria consiste em fator adicional para gerar cautela em relação aos resultados apresentados.

Uma limitação adicional importante é a data da busca, realizada em 2015. Contudo, atualização da busca não identificou estudos relevantes avaliando o afatinibe publicados após esse período, apesar de estudos avaliando o pembrolizumabe e o atezolizumabe terem sido publicados mais recentemente, que poderiam impactar nos demais achados da metanálise em rede.

Em relação aos resultados, uma metanálise em rede é uma alternativa para estimar efeitos na ausência de ensaios clínicos “cabeça-a-cabeça”, ou seja, comparando diretamente duas intervenções. Assim, esses resultados devem sempre ser interpretados com cautela, uma vez que não há comparação direta entre os mesmos. Um limitante adicional é o fato de haver poucos estudos no total da revisão para que se possa ter mais segurança na consistência dos dados. Para as seis intervenções avaliadas, dispomos apenas de 13 estudos na revisão, sendo apenas cinco em população exclusiva com CPNPC do tipo escamoso.

Em relação à eficácia, o afatinibe mostrou-se:

- Superior ao erlotinibe: a metanálise em rede ratificou os achados do ensaio clínico LUX-Lung 8, no qual o afatinibe foi superior.
- Superior ao gefitinibe em relação a sobrevida global: contudo a comparação fica prejudicada pela presença apenas de evidência indireta.
- Superior ao placebo: apesar de não haver comparações diretas, consiste em dado com grande segurança uma vez que o afatinibe foi superior a comparadores ativos.
- Com efetividade semelhante ao docetaxel: contudo a comparação fica prejudicada pela presença apenas de evidência indireta.
- Com efetividade inferior à imunoterapia em relação a sobrevida livre de progressão: contudo a comparação fica prejudicada pela presença apenas de evidência indireta.

Em relação à segurança, o afatinibe:

- Em relação ao docetaxel, possui menor taxa de neutropenia e neutropenia febril, mas maior risco de diarreia e manifestações cutâneas.
- Possui maior taxa de diarreia e manifestações cutâneas quando comparado à imunoterapia.
- Possui perfil semelhante de segurança em comparação ao erlotinibe e ao gefitinibe.

7. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS – DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS IDENTIFICADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA PARA BENEFÍCIO E RISCO

Nessa seção apresentaremos os estudos que avaliaram o afatinibe no tratamento de segunda linha do CPNPC escamoso. Ao total, foram identificados dois artigos referentes a um mesmo ensaio clínico (LUX-Lung 8), e uma revisão sistemática da literatura.

7.1. Soria 2015 (LUX-Lung 8) [29]

Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial

Consiste em um ensaio clínico randomizado de fase III, aberto, multicêntrico (23 países), no qual 795 pacientes com CPNPC do tipo escamoso, estágio IIIB ou IV, que progrediram após quatro ou mais ciclos de quimioterapia baseada em platina, foram randomizados para receber Afatinibe 40mg/dia ou Erlotinibe 150mg/dia, até a progressão da doença. Principais características do estudo são apresentadas na tabela 34.

Tabela 34: Características do estudo LUX-Lung 8

Característica	Descrição
Autor / ano	Soria 2015
Delineamento	Ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico
Período de recrutamento	Março 2012 a Janeiro 2014
População	795 pacientes CPNPC do tipo escamoso (independente da mutação) Estágio IIIB ou IV Progressão após quatro ciclos com platina

Característica	Descrição
Intervenções	Afatinibe 40mg/dia (398 pacientes) Erlotinibe 150mg/dia (397 pacientes)
Randomização	Randomização central Razão 1:1 Estratificada por etnia para mitigar o risco de desbalanço quanto a mutação EGFR
Mascaramento	Não houve (estudo aberto)
Desfecho primário	Sobrevida livre de progressão (desfecho avaliado por comitê independente)
Desfechos secundários	Sobrevida global Resposta objetiva (proporção de pacientes com resposta completa ou parcial) Doença controlada (proporção de pacientes com resposta completa ou parcial, ou doença estável) Redução tumoral Desfechos relatados pelo paciente

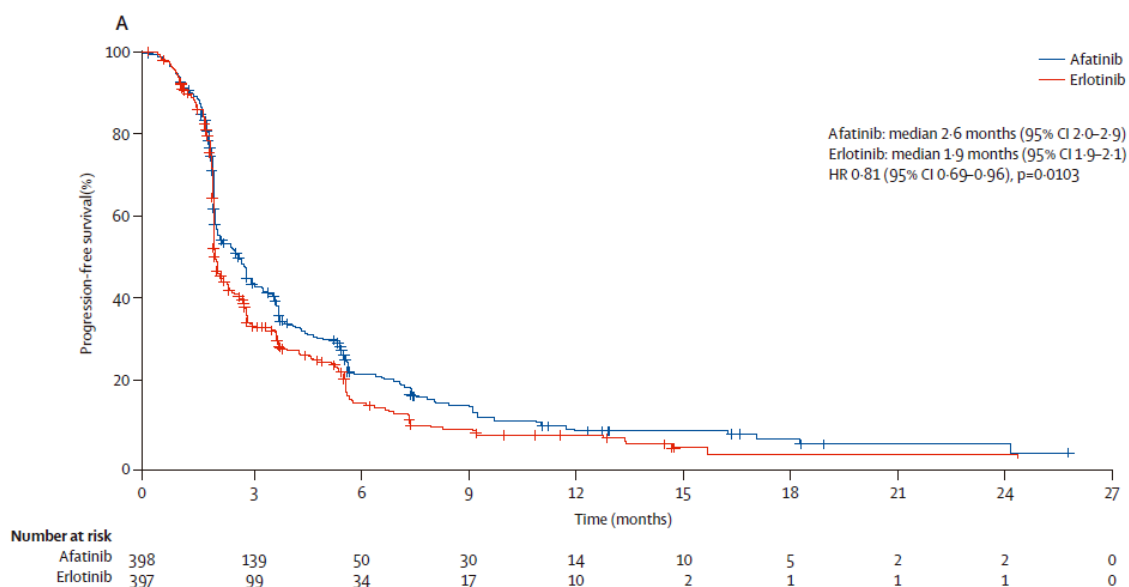
Os grupos eram semelhantes entre si: 84% dos pacientes eram homens, a idade mediana era de 64,5 anos, ECOG 0 e 1 em respectivamente 33% e 67% dos participantes. A histologia tumoral era escamosa em 96% dos casos e mista nos 4% restantes. Em relação ao estágio, 12% eram IIIB e 88% eram estágio IV.

Entre os pacientes randomizados, apenas 6 do grupo afatinibe e 2 do grupo erlotinibe não receberam a intervenção. Esses pacientes foram contabilizados na análise seguindo princípio de intenção de tratamento (*intention-to-treat*).

Sobrevida livre de progressão (desfecho primário)

Houve maior sobrevida livre de progressão com o uso de afatinibe em relação ao erlotinibe (2,6 meses vs. 1,9 meses; HR 0,81 [IC95% 0,69-0,96]; p=0,01). A curva de sobrevida livre de progressão é apresentada na figura 9.

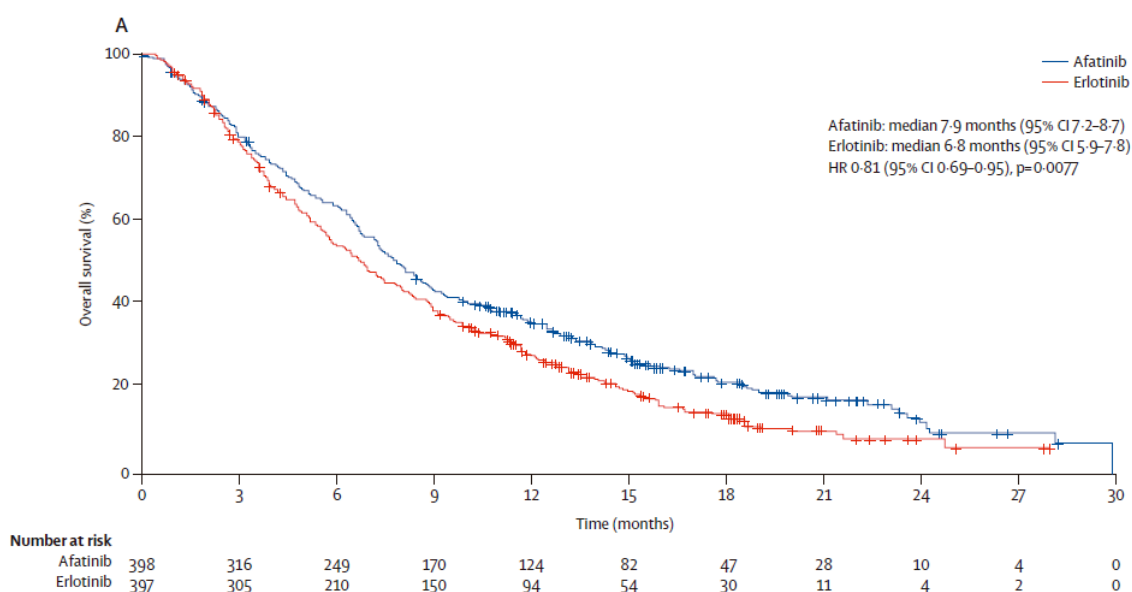
Figura 9: Sobrevida livre de progressão (afatinibe vs. erlotinibe)



Sobrevida global

Houve maior sobrevida global com o uso de afatinibe em relação ao erlotinibe (7,9 meses vs. 6,8 meses; HR 0,81 [IC95% 0,69-0,95]; p=0,008). A curva de sobrevida global é apresentada na figura 10.

Figura 10: Sobrevida global (afatinibe vs. erlotinibe)



Demais desfechos clínicos

Apesar de melhores resultados terem sido observados com o afatinibe, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para taxa de resposta objetiva. A proporção de pacientes com resposta objetiva foi de 6% com afatinibe e de 3% com o erlotinibe ($p=0,055$). Redução tumoral ocorreu em 26% dos pacientes com o afatinibe e em 23% com o erlotinibe. A taxa de controle de doença, entretanto, foi superior com afatinibe versus erlotinibe, 50,5% vs 39,5%, respectivamente, estatisticamente significativa, com $p=0,002$. O perfil de eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos, com 57% dos pacientes apresentando algum evento adverso grau 3 ou superior.

Qualidade metodológica

O estudo possui boa qualidade metodológica, com a única questão levantada sendo a ausência de cegamento dos participantes e equipe do estudo. Contudo, a ausência de cegamento não deve interferir em desfechos objetivos como sobrevida global, e a sobrevida livre de progressão foi avaliada por comitê independente; assim, a falta de cegamento não deve ser considerada como risco de viés para esses desfechos. Na tabela 35 são apresentados os julgamentos referentes à qualidade metodológica do estudo, de acordo com o Cochrane Risk of Bias Tool.

Tabela 35: Avaliação da qualidade metodológica (Soria 2015)

Domínio	Julgamento
Sequência de randomização	Baixo risco de viés
Sigilo da alocação	Baixo risco de viés
Cegamento de participantes	Alto risco de viés
Cegamento de avaliador de desfecho	Baixo risco de viés
Perdas de seguimento	Baixo risco de viés
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco de viés
Outros vieses	Baixo risco de viés

7.2. Felip 2017 [47]

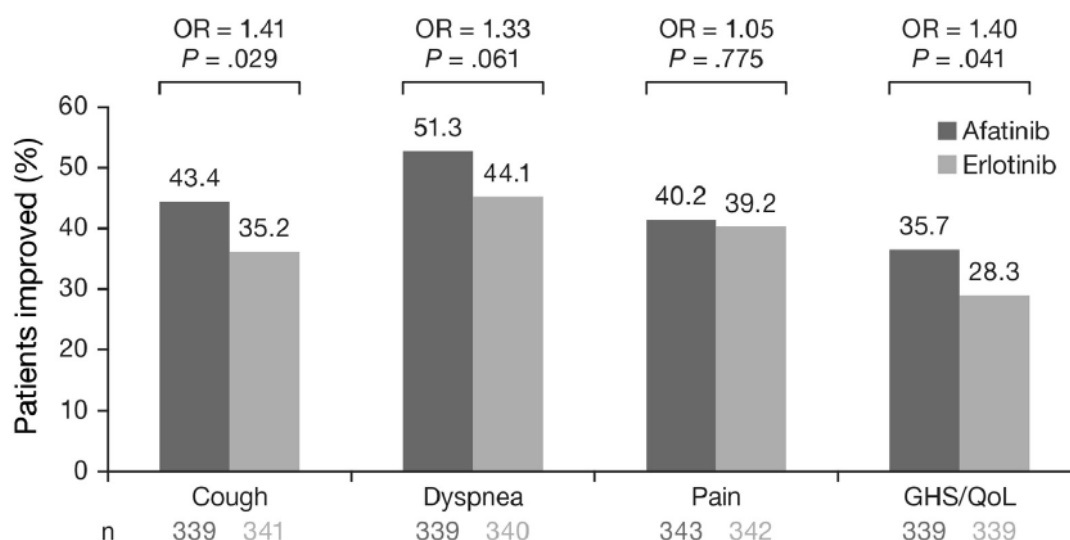
Consiste em análise complementar do estudo LUX-Lung 8, descrito anteriormente, no qual são apresentados desfechos reportados pelo paciente relacionados a sintomas e qualidade de vida.

As principais características do estudo foram descritas anteriormente na tabela 34. Os desfechos avaliados foram melhora nos sintomas de tosse, dispneia, dor e qualidade de vida. Os desfechos foram avaliados de acordo com o questionário “*Quality of Life Questionnaire C30*” (QLQ-C30). A taxa de resposta dos participantes variou de 68,7% a 99% em cada ciclo.

Resultados

O afatinibe, comparado ao erlotinibe, promoveu uma estatisticamente significativa maior melhora nos sintomas de tosse e na qualidade de vida. Esteve associado também a melhora da dispneia, contudo sem obter significância estatística. Os resultados estão apresentados na figura 11.

Figura 11: Proporção de pacientes com melhora nos sintomas, de acordo com tratamento recebido (Felip 2017)



Qualidade metodológica

Apesar da qualidade metodológica do estudo LUX-Lung 8 ter sido apresentada na tabela 35, é necessário realizar a reavaliação do mesmo uma vez que houve modificação na natureza dos desfechos. Para desfechos reportados pelo paciente há um maior grau de subjetividade, assim, o cegamento passa a ser viés importante, em especial por esses eventos não poderem ser submetidos a um comitê independente para avaliação dos mesmos. Além disso, as perdas correspondem à taxa de não resposta dos questionários; nesse caso as perdas foram superiores àquelas para sobrevida e progressão da doença. Assim, na tabela 36 é apresentada a avaliação da qualidade do estudo Felip 2017 para os desfechos avaliados pelo mesmo.

Tabela 36: Avaliação da qualidade metodológica (Felip 2017)

Domínio	Julgamento
Sequência de randomização	Baixo risco de viés
Sigilo da alocação	Baixo risco de viés
Cegamento de participantes	Alto risco de viés
Cegamento de avaliador de desfecho	Alto risco de viés
Perdas de seguimento	Alto risco de viés
Relato seletivo de desfechos	Baixo risco de viés
Outros vieses	Baixo risco de viés

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA - GRADE

Avaliamos a qualidade da evidência, de acordo com o GRADE.[45, 46] Importante salientar que é mais estabelecida a metodologia GRADE para avaliação de evidências de comparações diretas, como no caso de estudos “cabeça-a-cabeça” (*head-to-head trials*). Nesse caso, há apenas comparação direta do afatinibe com o erlotinibe.

O afatinibe foi comparado de forma indireta com placebo, docetaxel, gefitinibe, nivolumabe e ramucirumabe+docetaxel. O GRADE foi aplicado nessa avaliação, utilizando a abordagem publicada por Puhan et al.[72] Importante salientar que o processo de avaliação da qualidade da evidência em comparações indiretas é um pouco diferente, envolvendo avaliação da intransitividade, que consiste na similaridade das características das populações, métodos e co-intervenções dos diferentes estudos na rede, além de maior rigor na avaliação da evidência indireta, uma vez que a comparação indireta é uma forma de evidência indireta e pode ser penalizada nesse domínio.[73]

Em relação à sobrevida, o afatinibe foi superior ao placebo (qualidade da evidência baixa), ao docetaxel (qualidade da evidência baixa), ao erlotinibe (qualidade da evidência moderada) e ao gefitinibe (qualidade da evidência baixa), e semelhante ao nivolumabe (qualidade da evidência muito baixa) e ao ramucirumabe+docetaxel (qualidade da evidência muito baixa).

Resumo da avaliação da qualidade da evidência é apresentada na tabela 37. Os perfis de evidência GRADE completos, comparando o afatinibe às demais intervenções, são apresentados nas tabelas 38 a 43.

Tabela 37: Resumo da avaliação da qualidade da evidência das comparações entre o afatinibe e as diferentes alternativas terapêuticas para sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Comparação	Sobrevida Global		Sobrevida livre de progressão		Fonte de evidência
	Efeito	Qualidade da evidência	Efeito	Qualidade da evidência	
Afatinibe vs. Placebo	Afatinibe superior (HR 0,53; ICr 0,39-0,73)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	Afatinibe superior (HR 0,39; ICr 0,27-0,56)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	Indireta
Afatinibe vs. Docetaxel	Afatinibe superior (HR 0,65; ICr 0,45-0,93)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	Sem diferença (HR 1,33; ICr 0,92-1,95)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Indireta
Afatinibe vs. Erlotinibe	Afatinibe superior (HR 0,81; ICr 0,69-0,95)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	Afatinibe superior (HR 0,81; ICr 0,69-0,96)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	Direta
Afatinibe vs. Gefitinibe	Afatinibe superior (HR 0,60; ICr 0,42-0,85)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA	Sem diferença (HR 1,30; ICr 0,67-2,60)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Indireta
Afatinibe vs. Nivolumabe	Sem diferença (HR 1,10; ICr 0,68-1,75)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Nivolumabe superior (HR 2,15; ICr 1,35-3,44)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Indireta
Afatinibe vs. Ramucirumabe + Docetaxel	Sem diferença (HR 0,74; ICr 0,49-1,14)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Ramucirumabe + docetaxel superior (HR 1,75; ICr 1,12-2,73)	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA	Indireta

Tabela 38: Qualidade da evidência - afatinibe comparado a erlotinibe em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Erlotinibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	398 participantes	397 participantes	HR 0.81 (0.69 para 0.95) [morte]	Sobrevida mediana – 7,9 meses com afatinibe vs. 6,8 meses com erlotinibe	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Sobrevida livre de progressão											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	398 participantes	397 participantes	HR 0.81 (0.69 para 0,96) [progressão]	Sobrevida mediana – 2,6 meses com afatinibe vs. 1,9 meses com erlotinibe	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Taxa de resposta objetiva											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	22/398 (5.5%)	11/397 (2.8%)	RR 0.49 (0.24 para 1.00)	14 menos por 1.000 (de 21 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Taxa de controle da doença											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	201/398 (50.5%)	157/397 (39.5%)	RR 0.80 (0.68 para 0.93)	79 menos por 1.000 (de 127 menos para 28 menos)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Redução tumoral											
1	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^d	nenhuma	103/398 (25.9%)	90/397 (22.7%)	RR 0.88 (0.68 para 1.12)	27 menos por 1.000 (de 73 menos para 27 mais)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA
Qualidade de vida											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhuma	Melhora de qualidade de vida em 35,7% dos pacientes com afatinibe e 28,3% com erlotinibe (OR 1,4; p=0,041). Houve melhora significativa em tosse e melhora não estatisticamente significativa para dispnéia e dor.				⊕⊕⊖⊖ BAIXA

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Erlotinibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Eventos adversos

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^f	não grave ^b	não grave	não grave	nenhuma	O perfil de eventos adversos foi semelhante entre os dois grupos, com 57% dos pacientes apresentando algum evento adverso grau 3 ou superior.				⊕⊕⊕⊖ MODERADA
---	-------------------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	---------	---	--	--	--	------------------

a. Apesar de consistir em estudo aberto, a possibilidade dessa característica afetar os desfechos objetivos de sobrevida e sobrevida livre de progressão é baixa

b. Estudo único, não sendo possível avaliar inconsistência

c. Intervalo de confiança podendo representar efeito relevante a efeito clinicamente pouco significativo.

d. Intervalo de confiança amplo podendo significar benefício relevante a ausência de benefício

e. Estudo aberto, podendo impactar na avaliação de desfechos subjetivos. Além disso, estudo apresentou média taxa de resposta, variando de 68,7% a 99% a cada ciclo.

f. Estudo aberto

Tabela 39: Qualidade da evidência - afatinibe comparado a placebo em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	não grave	nenhuma	398 participantes	806 participantes	HR 0.53 (0.39 para 0.73) [morte]	--	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Sobrevida livre de progressão											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	não grave	nenhuma	398 participantes	243 participantes	HR 0.39 (0.27 para 0.56) [progressão]	--	⊕⊕⊕⊕ BAIXA

Estudos LUX-LUNG 8 avaliando afatinibe e ISEL (apenas sobrevida global) avaliando placebo

a. Estudos com qualidade variável, podendo existir intransitividade relevante na rede (diferenças substanciais entre as populações dos diferentes estudos)

b. Não apresenta dados suficientes para avaliar heterogeneidade ou incoerência (apenas dados de comparação indireta)

c. Medida obtida apenas de comparações indiretas, sendo utilizado os estudos não-adenocarcinoma para sobrevida global e livre de progressão, e evidência expandida para eventos adversos.

Tabela 40: Qualidade da evidência - afatinibe comparado a docetaxel em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Docetaxel	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	não grave	nenhuma	398 participantes	1605 participantes	HR 0.65 (0,45 para 0.93) [morte]	--	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Sobrevida livre de progressão											
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhuma	398 participantes	1023 participantes	HR 1.33 (0.92 para 1.95) [progressão]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA

Estudos LUX-LUNG 8 avaliando afatinibe e ChekMate-017, TAILOR, REVEL, INTEREST (apenas sobrevida global), DELTA (apenas sobrevida livre de progressão) avaliando docetaxel

a. Estudos com qualidade variável, podendo existir intransitividade relevante na rede (diferenças substanciais entre as populações dos diferentes estudos)

b. Não apresenta dados suficientes para avaliar heterogeneidade ou incoerência (apenas dados de comparação indireta)

c. Medida obtida apenas de comparações indiretas, sendo utilizado os estudos não-adenocarcinoma para sobrevida global e livre de progressão.

d. Intervalo de credibilidade amplo

Tabela 41: Qualidade da evidência - afatinibe comparado a gefitinibe em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Gefitinibe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	grave ^c	não grave	nenhuma	398 participantes	1862 participantes	HR 0.60 (0.42 para 0.85) [morte]	--	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Sobrevida livre de progressão											
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	muito grave ^c	grave ^d	nenhuma	398 participantes	443 participantes	HR 1.30 (0.67 para 2.60) [progressão]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA

Estudos LUX-LUNG 8 avaliando afatinibe e ISEL (apenas sobrevida global), INTEREST (apenas sobrevida global), Kim (sobrevida livre de progressão), ISTANA (sobrevida livre de progressão), SIGN (sobrevida livre de progressão), V-15-32 (sobrevida livre de progressão) avaliando gefitinibe

a. Estudos com qualidade variável, podendo existir intransitividade relevante na rede (diferenças substanciais entre as populações dos diferentes estudos)

b. Não apresenta dados suficientes para avaliar heterogeneidade ou incoerência (apenas dados de comparação indireta)

c. Medida obtida apenas de comparações indiretas, sendo utilizado os estudos não-adenocarcinoma para sobrevida global e evidência expandida para sobrevida livre de progressão.

d. Intervalo de credibilidade amplo

Tabela 42: Qualidade da evidência - afatinibe comparado a nivolumabe em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Nivolumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	muito grave _c	grave ^d	nenhuma	398 participantes	135 participantes	HR 1.10 (0.68 para 1.75) [morte]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Sobrevida livre de progressão											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	muito grave _c	não grave	nenhuma	398 participantes	135 participantes	HR 2.15 (1.35 para 3.44) [progressão]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA

Estudos LUX-LUNG 8 avaliando afatinibe e Checkmate 017 avaliando nivolumabe

a. Estudos com qualidade variável, podendo existir intransitividade relevante na rede (diferenças substanciais entre as populações dos diferentes estudos)

b. Não apresenta dados suficientes para avaliar heterogeneidade ou incoerência (apenas dados de comparação indireta)

c. Medida obtida apenas de comparações indiretas, sendo utilizado os estudos não-adenocarcinoma para sobrevida global e livre de progressão. Adicionalmente, os tratamentos não possuem comparador comum, tendo distância de dois nodos entre os mesmos na rede.

d. Intervalo de credibilidade amplo

Tabela 43: Qualidade da evidência - Afatinibe comparado a Ramucirumabe + Docetaxel em CPNPC avançado, com progressão após quimioterapia com platina

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Afatinibe	Ramucirumabe + Docetaxell	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Sobrevida global											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	muito grave _c	grave ^d	nenhuma	398 participantes	628 participantes	HR 0.74 (0.49 para 1.14) [morte]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Sobrevida livre de progressão											
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	muito grave _c	não grave	nenhuma	398 participantes	628 participantes	HR 1.75 (1.12 para 2.73) [progressão]	--	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA

Estudos LUX-LUNG 8 avaliando afatinibe e REVEL avaliando ramucirumabe + docetaxel

a. Estudos com qualidade variável, podendo existir intransitividade relevante na rede (diferenças substanciais entre as populações dos diferentes estudos)

b. Não apresenta dados suficientes para avaliar heterogeneidade ou incoerência (apenas dados de comparação indireta)

c. Medida obtida apenas de comparações indiretas, sendo utilizado os estudos não-adenocarcinoma para sobrevida global e livre de progressão. Adicionalmente, os tratamentos não possuem comparador comum, tendo distância de dois nodos entre os mesmos na rede.

d. Intervalo de credibilidade amplo

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No tratamento do CPNPC escamoso, o afatinibe foi comparado diretamente apenas com o erlotinibe, havendo um estudo avaliando o afatinibe na condição proposta para cobertura do medicamento.[29] Importante salientar que o erlotinibe consiste em um comparador ativo, tendo mostrado previamente superioridade frente a placebo na segunda linha do tratamento de CPNPC.[36]

O estudo LUX-Lung 8 consiste em um ensaio clínico randomizado bem delineado, que incluiu 795 pacientes de 183 diferentes centros em 23 países.[29, 47] Os pacientes consistiam na exata população para a qual a cobertura do afatinibe está sendo solicitada: “pacientes com CPNPC escamoso avançado, independente da mutação do EGFR, que progrediram após regime quimioterápico com platina”. Nesse estudo houve maior sobrevida com o uso do afatinibe em comparação ao erlotinibe (7,9 vs. 6,8 meses; HR 0,81 [IC95% 0,69-0,95]). Além disso, observou-se maior sobrevida livre de progressão, maior controle da doença e maior qualidade de vida. Em relação a eventos adversos, a taxa foi semelhante entre os dois grupos.

A comparação com os demais tratamentos foi realizada de forma indireta, através de metanálise em rede.[42] O documento foi realizado por uma empresa independente de consultoria e apesar da busca original ser de 2015, atualização recente não identificou estudos adicionais avaliando o afatinibe para a indicação proposta.

Digno de nota, os resultados principais apresentados, assim como aqueles considerados na parte II do presente documento (avaliação econômica), são do conjunto de evidência que combina estudos com histologia escamosa e histologia não adenocarcinoma. Faz sentido essa classificação uma vez que a maior parcela dos CPNPC não-adenocarcinoma são de histologia escamosa, e isso permite volume de informação suficiente e uniforme para avaliar as diferentes intervenções. Nessa revisão, o afatinibe mostrou aumento na sobrevida global quando comparado a placebo (HR 0,53 [ICr95% 0,39-0,73]), a docetaxel (HR 0,65 [ICr95% 0,45-0,93]) e ao gefitinibe (HR 0,60; ICr95% 0,42-0,85]), não mostrando diferença em relação ao nivolumabe ou ao ramucirumabe+docetaxel. O afatinibe mostrou-se inferior para o desfecho sobrevida livre de progressão quando comparado ao nivolumabe (HR 2,15 [ICr95% 1,35-3,44]) e ao ramucirumabe+docetaxel (HR 1,75 [ICr95% 1,12-2,73]). Não há nessa metanálise, tampouco foi identificado na literatura recente, sua comparação com outros tratamentos ativos como o pembrolizumabe e o atezolizumabe.

Em relação a taxa de eventos adversos, o afatinibe apresentou maior taxa de diarreia e de manifestações cutâneas (grau 3 ou superior) quando comparado às demais terapias. Em relação a neutropenia ou neutropenia febril, a incidência de eventos foi inferior ao docetaxel e ao ramucirumabe+docetaxel, sendo semelhante às demais terapias.

Em resumo, o afatinibe é clinicamente efetivo, apresentando melhores resultados em relação a sobrevida quando comparado a placebo, docetaxel, erlotinibe ou gefitinibe. Em relação ao docetaxel, medicamento comumente utilizado no tratamento de segunda linha do CPNPC, há maior incidência de diarreia e de manifestações cutâneas, contudo a incidência de neutropenia é menor. O fato de ser um medicamento oral é uma vantagem frente às demais terapias, podendo proporcionar maior comodidade aos pacientes. O tamanho do benefício deve ser contrastado com aspectos econômicos, assim como valores e preferências dos profissionais de saúde e dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade. 2018.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. 2017.
3. Schiller, J.H., et al., *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2002. **346**(2): p. 92-8.
4. American Cancer Society. *What is non-small cell lung cancer?* ACS website. Última atualização: 16 de maio de 2016 Acessado: 09 de outubro de 2018]; Available from: www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html.
5. Araujo, L.H., et al., *Lung cancer in Brazil*. J Bras Pneumol, 2018. **44**(1): p. 55-64.
6. Costa, G., L.C. Thuler, and C.G. Ferreira, *Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil*. Lung Cancer, 2016. **97**: p. 66-72.
7. American Cancer Society. *Non-small cell lung cancer signs and symptoms*. ACS website. Última atualização: 16 de maio de 2016 Acessado: 09 de novembro de 2018]; Available from: www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html.
8. American Cancer Society. *Can non-small cell lung cancer be found early?* ACS website. Última atualização: 30 de maio de 2018 Acessado: 09 de novembro de 2018]; Available from: www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html.
9. *Lung cancer screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2019. August 27, 2018.*
10. Barros, J.A., et al., *Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment*. J Bras Pneumol, 2006. **32**(3): p. 221-7.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Carcinoma de Pulmão*. 2014: p. 171-82.
12. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer, Version 1.2019. October 19, 2018.*
13. Oliver, T.G., J. Patel, and W. Akerley, *Squamous non-small cell lung cancer as a distinct clinical entity*. Am J Clin Oncol, 2015. **38**(2): p. 220-6.
14. Detterbeck, F.C., et al., *The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification*. Chest, 2017. **151**(1): p. 193-203.
15. Goldstraw, P., 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): p. 39-51.
16. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition*. 2018.
17. Kris, M.G., et al., *Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs*. JAMA, 2014. **311**(19): p. 1998-2006.
18. Pao, W. and N. Girard, *New driver mutations in non-small-cell lung cancer*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 175-80.

19. Leighl, N.B., et al., *Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline*. J Clin Oncol, 2014. **32**(32): p. 3673-9.
20. Lindeman, N.I., et al., *Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology*. J Thorac Oncol, 2013. **8**(7): p. 823-59.
21. Cancer Genome Atlas Research, N., *Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers*. Nature, 2012. **489**(7417): p. 519-25.
22. Cappuzzo, F., et al., *Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(9): p. 643-55.
23. Hall, P.E., J. Spicer, and S. Popat, *Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung*. Future Oncol, 2015. **11**(15): p. 2175-91.
24. Hirsch, F.R., et al., *Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis*. J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3798-807.
25. Dacic, S., et al., *Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma*. Am J Clin Pathol, 2006. **125**(6): p. 860-5.
26. Gately, K., et al., *High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2014. **15**(1): p. 58-66.
27. Lopez-Malpartida, A.V., et al., *Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas*. Lung Cancer, 2009. **65**(1): p. 25-33.
28. Hirsch, F.R., R.S. Herbst, and D.R. Gandara, *EGFR tyrosine kinase inhibitors in squamous cell lung cancer*. Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 872-3.
29. Soria, J.C., et al., *Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(8): p. 897-907.
30. Park, K., et al., *Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(5): p. 577-89.
31. Yang, J.C., et al., *Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials*. Lancet Oncol, 2015. **16**(2): p. 141-51.
32. Reck, M., et al., *Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2014. **25** Suppl 3: p. iii27-39.
33. Planchard, D., et al., *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Supplement_4): p. iv192-iv237.
34. Gandhi, L., et al., *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(22): p. 2078-2092.
35. Reck, M., et al., *Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1823-1833.

36. Shepherd, F.A., et al., *Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy*. J Clin Oncol, 2000. **18**(10): p. 2095-103.
37. Garassino, M.C., et al., *Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(10): p. 981-8.
38. Brahmer, J., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(2): p. 123-35.
39. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
40. Solca, F., et al., *Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker*. J Pharmacol Exp Ther, 2012. **343**(2): p. 342-50.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. 4a edição. 2014.
42. Sambrook, J., et al., *Network meta-analysis of afatinib versus other treatments for previously treated advanced squamous non-small cell lung cancer patients*. 2016: Não publicado - Fornecido pela Boehringer Ingelheim.
43. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ, 2011. **343**: p. d5928.
44. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. BMJ, 2017. **358**: p. j4008.
45. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
46. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 380-2.
47. Felip, E., et al., *Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 8, an Open-Label Phase III Study of Second-Line Afatinib Versus Erlotinib in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Lung After First-Line Platinum-Based Chemotherapy*. Clin Lung Cancer, 2018. **19**(1): p. 74-83.e11.
48. Yang, Z., et al., *Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis*. Int J Cancer, 2017. **140**(12): p. 2805-2819.
49. Pignata, M., et al., *Evaluating the cost-effectiveness of afatinib after platinum-based therapy for the treatment of squamous non-small-cell lung cancer in France*. Clinicoecon Outcomes Res, 2017. **9**: p. 655-668.
50. Zhu, J., et al., *Cost-effectiveness of afatinib and erlotinib as second-line treatments for advanced squamous cell carcinoma of the lung*. Future Oncol, 2018.
51. Ameratunga, M., et al., *Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in advanced squamous cell carcinoma of the lung: A meta-analysis*. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2014. **10**(3): p. 273-278.
52. Cappuzzo, F., et al., *Phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in EGFR FISH-positive non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(4): p. 665-72.
53. De Mello, R.A., et al., *Comparative outcome assessment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis*. Oncotarget, 2018. **9**(14): p. 11805-11815.

54. Ellis, P.M., et al., *Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review*. *Curr Oncol*, 2015. **22**(3): p. e183-215.
55. Goss, G., et al., *Second-line afatinib for advanced squamous cell carcinoma of the lung: Analysis of afatinib long-term responders in the phase III lux-lung 8 trial*. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017. **12** (1 Supplement 1): p. S334-S335.
56. Chouaid, C., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of Afatinib versus Gefitinib for First-Line Treatment of Advanced EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancers*. *J Thorac Oncol*, 2017. **12**(10): p. 1496-1502.
57. Chouaid, C., et al., *Cost-effectiveness analysis of afatinib vs gefitinib in EGFR-mutated population with advanced non-small-cell lung cancer*. *Journal of clinical oncology*. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states, 2017. **35**(15 Supplement 1) (no pagination).
58. De Pouvourville, G., et al., *Cost-effectiveness analysis of afatinib versus gefitinib in EGFR-mutated population with advanced non-small-cell lung cancer in France*. *Value in health*. Conference: ISPOR 20th annual european congress. United kingdom, 2017. **20**(9): p. A439.
59. Lange, A., et al., *A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)*. *BMC Pulm Med*, 2014. **14**: p. 192.
60. Skinner, K.E., et al., *Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study*. *J Med Econ*, 2018. **21**(2): p. 192-200.
61. Garon, E.B., et al., *Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial*. *Lancet*, 2014. **384**(9944): p. 665-73.
62. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(2): p. 123-32.
63. Leon, L. and G. Lee. *Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the phase 3 NCIC CTG BR.21 and SATURN (BO18192) trials*. in *37th European Society for Medical Oncology*. 2012. Vienna, Austria.
64. Kawaguchi, T., et al., *Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA)*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(18): p. 1902-8.
65. Kim, E.S., et al., *Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9652): p. 1809-18.
66. Thatcher, N., et al., *Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)*. *Lancet*, 2005. **366**(9496): p. 1527-37.
67. Cufer, T., et al., *Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer*. *Anticancer Drugs*, 2006. **17**(4): p. 401-9.
68. Lee, D.H., et al., *Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy*. *Clin Cancer Res*, 2010. **16**(4): p. 1307-14.

69. Kim, S.T., et al., *Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy*. Lung Cancer, 2012. **75**(1): p. 82-8.
70. Maruyama, R., et al., *Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(26): p. 4244-52.
71. Sekine, I., et al., *Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel*. Ann Oncol, 2009. **20**(9): p. 1483-8.
72. Puhan, M.A., et al., *A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis*. BMJ, 2014. **349**: p. g5630.
73. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(12): p. 1303-10.