

# Avanços em oncologia para o não oncologista

An update on clinical oncology for the non-oncologist

Rafael Aliosha Kaliks<sup>1</sup>

## RESUMO

Avanços recentes na compreensão de mutações promotoras de desenvolvimento do câncer, sinalização que leva à progressão de tumores, e o avanço no entendimento da interação entre as células tumorais e o sistema imunológico estão revolucionando o tratamento do câncer. A velocidade com que novos tratamentos são aprovados e o alto custo das medicações dificultam a disponibilização de terapêuticas em países como o Brasil. Nesta revisão, apresentamos ao não oncologista esses novos tratamentos e comparamos sua disponibilidade nos sistemas público e privado de saúde no Brasil com os países desenvolvidos.

**Descritores:** Neoplasias/tendências; Imunoterapia/tendências

## ABSTRACT

Recent advances in the understanding of tumor driver mutations, signaling pathways that lead to tumor progression, and the better understanding of the interaction between tumor cells and the immune system are revolutionizing cancer treatment. The pace at which new treatments are approved and the prices at which they are set have made it even more difficult to offer these treatments in countries like Brazil. In this review we present for the non-oncologist these new treatments and compare their availability in Brazilian public health system and private health system with that of developed countries.

**Keywords:** Neoplasms/trends; Immunotherapy/trends

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a terapia sistêmica em medicina oncológica observou duas mudanças dramáticas. Primeiro, os avanços no entendimento de anormalidades genéticas levaram à descoberta de diversos tumores que causam mutações com o consequente desenvolvimento de diferentes terapias alvo. Segundo, uma melhor compreensão da interação entre as células tumorais e o

sistema imunológico levou ao campo atualmente mais amplo de imunooncologia e ao consequente desenvolvimento de imunoterapias, que, nos dias de hoje, são testadas para o tratamento de diferentes tipos de câncer. Além desses avanços, alguns novos tratamentos quimioterápicos foram aprovados, e outros já bem conhecidos têm sido mais amplamente utilizados. O objetivo desta revisão foi revisar os avanços no tratamento moderno de câncer sistêmico para não oncologistas.

## TERAPIAS DIRECIONADAS

Novas tecnologias desenvolvidas após o ano 2000 permitiram abordagens mais ambiciosas e avaliações completas de tumores em nível molecular. Uma importante iniciativa foi o sequenciamento completo do genoma de vários tumores, que foi lançado em 2005 como parte do *The Cancer Genome Atlas*.<sup>(1)</sup> Desde então, mais de 20 diferentes tipos de tumores foram totalmente sequenciados. Os avanços na avaliação de anormalidades genéticas e epigenéticas, e suas consequências no transcrito permitiram sua melhor compreensão e o mapeamento da intrincada rede de via de sinalização, que caracteriza os marcadores de células com câncer.<sup>(2,3)</sup> A identificação dos tumores causadores das mutações impulsionou histologicamente sua classificação, levando a novas maneiras de analisá-los, tomando como base atuais as mutações encontradas, ao invés da histologia ou do órgão em que o tumor teve início. Apesar de a identificação dos alvos nas células tumorais ter resultado no desenvolvimento de diversas terapias alvo, atualmente confrontamos o fato de tais tratamentos não terem acarretado na cura do câncer metastático como esperado, embora a progressão da

<sup>1</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Rafael Aliosha Kaliks – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05662-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1648 – E-mail: rkaliks@einstein.br

Data de submissão: 14/9/2015 – Data de aceite: 13/11/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082016MD3550

sobrevida livre da doença e a geral tenham melhorado. Além disso, antes da escolha das terapias, é necessário testar o alvo, o que requer técnicas sofisticadas e de alto custo. Considerando que alguns alvos podem estar presentes em menos de 5 a 10% da população de pacientes, muitos pacientes precisam ser testados para encontrar um elegível para o tratamento alvo. Somados o custo dos exames e dos medicamentos, essas terapias são quase proibitivas para o Sistema de Saúde

Pública, privando uma parcela significativa da população de tais tratamentos.

Tabela 1 mostra as novas terapias disponibilizadas nos últimos 3 anos. A aprovação no Brasil é limitada, principalmente devido a atrasos na legislação, porém é certamente influenciada pelos custos. A tabela descreve as principais indicações, os alvos de cada medicamento e os resultados mais importantes relatados em ensaios clínicos.

**Tabela 1.** Terapias alvo

Referência	Tipo de tumor (por órgão)	Nome do medicamento	Mecanismo de ação	Indicação	Principais resultados	Disponibilidade no Brasil
Verma et al. <sup>(4)</sup>	Mama	Trastuzumabe entansina (T-DM1)	Conjugado de anticorpo anti-Her2+	Câncer de mama Her2+ metastático, após falha da trastuzumabe e taxano	Melhora da sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada a lapatinibe e capecitabina	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Swain et al. <sup>(5)</sup>	Mama	Pertuzumabe	Inibidor de Her2	Câncer de mama Her2+ metastático	Melhora da sobrevida livre de progressão e sobrevida global comparada a trastuzumabe e taxano	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Piccart et al. <sup>(6)</sup>	Mama	Everolimus	Inibidor de mTOR	Câncer de mama HR+ e Her2 metastático em combinação com exemestano	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada à segunda linha de exemestano isolado	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Turner et al. <sup>(7)</sup>	Mama	Palbociclibe	Inibidor de CDK4 e CDK6	Câncer de mama HR+ e Her2 metastático em combinação com fulvestranto	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada à segunda linha de fulvestranto isolado	Não registrado no Brasil
Tewari et al. <sup>(8)</sup>	Cervical	Bevacizumabe	Inibidor de VEGF	Câncer de mama metastático	Melhora da sobrevida global quando adicionada à quimioterapia	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Grothey et al. <sup>(9)</sup>	Colorretal	Regorafenibe	Inibidor multiquinase	Tratamento prévio para câncer colorretal metastático	Melhora modesta da sobrevida global comparada à assistência de suporte isolada	Não registrado no Brasil
Fuchs et al. <sup>(10)</sup>	Estômago	Ramucirumabe	Antagonista de VEGFR2	Gástrico inoperável ou adenocarcinoma da junção esofagagástrica após quimioterapia	Melhora da sobrevida comparada ao placebo	Não registrado no Brasil
Demetri et al. <sup>(11)</sup>	GIST	Regorafenibe	Inibidor multiquinase	GIST metastático após tratamento padrão com imatinibe e sunitinibe	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo	Não registrado no Brasil
Wu et al. <sup>(12)</sup> e Sequist et al. <sup>(13)</sup>	Pulmão	Afatinibe	Inibidor EGFR	CPCNP metastático com deleções no éxon 19 EGFR ou mutação do L858R EGFR	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada a gencitabina e cisplatina ou cisplatina e pemetrexede	Não registrado no Brasil
Shaw et al. <sup>(14,15)</sup>	Pulmão	Crizotinibe	Inibidor de ALK e ROS1	CPCNP metastático com fusão de ALK-EML4, ou com rearranjo de ROS1	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada a pemetrexede em doença refratária à platina	Não registrado no Brasil
Shaw et al. <sup>(16)</sup>	Pulmão	Ceritinibe	Inibidor de ALK	Rearranjo do ALK metastático CPCNP	Resposta em não sensível e doença pré-tratada com crizotiniba	Não registrado no Brasil
Chapman et al. <sup>(17)</sup>	Melanoma	Vemurafenibe	Inibidor de BRAF	Melanoma com mutação do BRAF V600E metastático	Melhora de sobrevida global e sobrevida livre de progressão comparada a dacarbazina	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro

continua...

...Continuação

**Tabela 1.** Terapias alvo

Referência	Tipo de tumor (por órgão)	Nome do medicamento	Mecanismo de ação	Indicação	Principais resultados	Disponibilidade no Brasil
Robert et al. <sup>(18)</sup>	Melanoma	Dabrafenibe	Inibidor de BRAF	Mutação do melanoma metastático BRAF V600E	Melhora a sobrevida global quando combinada com trametinibe, comparada a vemurafenibe	Não registrado no Brasil
Robert et al. <sup>(18)</sup>	Melanoma	Trametinibe	Inibidor de MEK	Melanoma metastático com mutação do BRAF V600E ou V600K	Melhora a sobrevida global quando combinada com dabrafenibe, comparada a vemurafenibe	Não registrado no Brasil
Ledermann et al. <sup>(19)</sup>	Ovário	Olaparibe	Inibidores de poli (ADP-ribose) polimerases	Câncer de ovário avançado por mutação do BRCA	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo em recidiva sensível à platina	Não registrado no Brasil
Brose et al. <sup>(20)</sup>	Tiroide	Sorafenibe	Inibidor multiquinase	Câncer de tiroide metastático diferenciado refratário a iodo radioativo	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo	Não registrado no Brasil para essa indicação
Schlumberger et al. <sup>(21)</sup>	Tiroide	Lenvatinibe	Inibidor dos receptores VEGF, PDGFR, RET e KIT	Câncer de tiroide diferenciado metastático refratário para iodo radioativo	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo	Não registrado no Brasil
Elisei et al. <sup>(22)</sup>	Medular da tiroide	Cabozantinibe	Inibidores de MET, VEGFR2 e RET	Carcinoma medular de tiroide progressivo metastático	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo	Não registrado no Brasil
Wells et al. <sup>(23)</sup>	Medular da tiroide	Vandetanibe	Inibidor RET quinase e VEGF	Carcinoma medular de tiroide progressivo metastático	Melhora da sobrevida livre de progressão comparada ao placebo	Não registrado no Brasil

T-DM1: Kadcyla; Her2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; CDK: quinase dependente de ciclina; VEGF: fator de crescimento vascular endotelial; VEGFR: receptor do fator de crescimento do endotélio vascular; GIST: tumor estromal gastrointestinal; EGFR: receptor do fator de crescimento epidérmico; CPCNP: carcinoma de pulmão de células não pequenas; ALK: quinase do linfoma anaplásico; ROS1: ROS proto-oncogene 1; BRAF: proto-oncogene B-Raf; MEK: proteínas-quinase ativadas por mitógenos; BRCA: gene de câncer de mama; PDGFR: receptores do fator de crescimento derivado de plaquetas; MET: receptor de fator de crescimento de hepatócito; RET: rearranjada durante a transfeção; KIT: c-kit de proto-oncogene.

Algumas terapias alvo que foram aprovadas e estão disponíveis há muitos anos no sistema de saúde privado brasileiro ainda têm acesso limitado no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns exemplos são a trastuzumabe para câncer de mama Her2+ metastático; erlotinibe e gefitinibe para câncer de pulmão metastático por mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR); cetuximabe e panitumumabe para câncer colorretal metastático RAS tipo selvagem, além de diversos tratamentos utilizados em malignidades hematológicas, que não são o foco deste relato. Outros tratamentos alvo já estão disponíveis há muitos anos na América do Norte e/ou Europa, porém ainda não foram registrados no Brasil. Exemplos são a aflibercepte para câncer colorretal, pazopanibe e trabectedina para sarcomas de partes moles e axitinibe para carcinoma de células renais.

## IMUNOTERAPIA

Sabe-se já há algum tempo que o sistema imune humano reconhece os antígenos tumorais e aumenta a respos-

ta imune, apesar de a explicação atual para a variação no controle do tumor pelo sistema imune permanece obscura. As células cancerosas são capazes de invadir a vigilância imunológica por meio da supressão da imunidade do tumor alvo, de acordo com mecanismos descritos ao longo das duas últimas décadas.<sup>(24)</sup> Isso ocorre pela inibição de células T helper e citotóxicas ao invés da estimulação de células T regulatórias. Mecanismos inibitórios determinados pelo antígeno 4 associado com linfócito T citotóxico (CTLA-4), pela morte programada 1 (PD1) e por sua ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) atualmente podem ser alvos e inibidos por novas imunoterapias, que levam ao desbloqueio da resposta imune. Isso, por fim, pode desencadear um ataque imune às células cancerosas. Os anticorpos anti-CTLA-4, bem como os inibidores PD1 e PD-L1, já foram aprovados e são usados para tratar um número limitado de tipos de tumores (melanoma e câncer pulmonar), com resultados preliminares promissores, que indicam o potencial uso no futuro em uma grande variedade de cânceres.

A tabela 2 descreve as novas imunoterapias, suas indicações aprovadas, seus mecanismos de ação e seus principais resultados em ensaios clínicos.

A combinação de duas imunoterapias já foi relatada com sucesso. Nivolumabe combinado a ipilimumab teve melhores resultados do que o uso desses medicamentos isoladamente no tratamento de melanoma metastático.<sup>(32,33)</sup> Nivolumabe e pembrolizumabe, como outros anti-PD1, anti-PD-L1 e combinações com anti-CTLA-4, estão em teste para uma gama de tumores, com resultados preliminares extraordinários relatados. Resultados positivos com essas imunoterapias foram relatados em cânceres renais, de bexiga, pancreáticos, e colorretal metastático relacionados a síndrome de Lynch, câncer gástricoesofágico e glioblastoma, entre outros. É importante ressaltar que, para a maioria das doenças, há uma correlação clara do benefício com uma expressão de PD-L1 mais alta em células tumorais,<sup>(34,35)</sup> ainda não existe uma avaliação padronizada para a expressão de PD1 ou PD-L1. Um aspecto único relacionado às imunoterapias é, algumas vezes, sua resposta significativamente lenta, que tem sido relatada tanto com anti-CTLA-4 também como com inibidores anti-PD1.<sup>(36,37)</sup> Isso reforça a necessidade de uma avaliação cuidadosa antes de considerar esses medicamentos ineficazes, pois tal fato contribui para o estabelecimento de um diferente conjunto de critérios de resposta, conhecido como critérios de resposta imunerelacionadas (irRC).<sup>(38)</sup> Efeitos colaterais relacionados à imunidade derivam da ativação de doenças autoimunes mediadas na pele, no trato gastrointestinal, no fígado e no sistema endócrino. O efeito colateral mais relevante clinicamente é a diar-

reia, que pode ter início tardio e ser um risco para vida se não tratada adequada e rapidamente.

## OUTROS NOVOS TRATAMENTOS SISTÊMICOS

Além das novas terapias alvo e imunoterapias, poucos tratamentos novos (com mecanismos de ação variados) com impacto clínico significativo foram disponibilizados e aprovados para uso clínico nos últimos anos.

A tabela 3 descreve novos tratamentos sistêmicos, suas indicações, mecanismos de ação e principais resultados em ensaios clínicos.

Atualmente discute-se em todo mundo os custos significantes associados às novas terapias para o câncer em geral, especificamente em relação aos medicamentos anticancerígenos. As imunoterapias, que parecem se tornar indicadas para uma parcela significativa dos pacientes com câncer, e algumas das novas terapias alvo podem custar anualmente centenas de milhões de dólares por paciente.<sup>(45)</sup> Custo é certamente um fator limitante significativo para disponibilizar esses medicamentos no Brasil.

Alguns bons tratamentos para o câncer ainda precisam ser registrados no Brasil, enfatizando a lacuna entre o que é praticado aqui e nos países desenvolvidos. Não menos importante é a diferença significativa entre o que é registrado e o que é utilizado em sistemas de saúde privado, em comparação com o que está disponível, de fato, no SUS. A não ser que os preços dos medicamentos tornem-se mais razoáveis em um futuro próximo, e a avaliação em tecnologia em saúde no SUS passe a ser pautada por padrões bem estabelecidos e

**Tabela 2.** Imunoterapias

Referência	Tipo de tumor (por órgão)	Nome do medicamento	Mecanismo de ação	Indicação	Principais resultados	Disponibilidade no Brasil
Hodi et al. <sup>(26)</sup> e Robert et al. <sup>(26)</sup>	Melanoma	Ipilimumabe	Anti-CTLA-4	Melanoma metastático	Melhora da sobrevida global comparada a vacina gp100 e melhora da sobrevida global quando adicionado à dacarbazina comparada dacarbazina isolada	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Robert et al. <sup>(27)</sup> e Weber et al. <sup>(28)</sup>	Melanoma	Nivolumabe	Anti-PD1	Melanoma metastático sem mutação BRAF ou após progressão em ipilimumabe e inibição de BRAF	Melhora da sobrevida global e sobrevida livre de progressão comparada à dacarbazina	Não registrado no Brasil
Robert et al. <sup>(29)</sup>	Melanoma	Pembrolizumabe	Anti-PD1	Melanoma metastático	Melhora da sobrevida livre e sobrevida livre de progressão comparada a ipilimumab	Não registrado no Brasil
Brahmer et al. <sup>(30)</sup>	Pulmão	Nivolumabe	Anti-PD1	CPCNP metastático, histologia escamosa	Melhora da sobrevida global, sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta comparado a docetaxel	Não registrado no Brasil
Garon et al. <sup>(31)</sup>	Pulmão	Pembrolizumabe	Anti-PD1	CPCNP metastático	Atividade antitumoral significativa	Não registrado no Brasil

CTLA-4: antígeno 4 associado com linfócito T citotóxico; PD1: morte programada 1; BRAF: proto-oncogene B-Raf; CPCNP: carcinoma de pulmão de células não pequenas.

**Tabela 3.** Outras novas terapias para o câncer

Referência	Tipo de tumor (por órgão)	Nome do medicamento	Mecanismo de ação	Indicação	Principais resultados	Disponibilidade no Brasil
Ryan et al. <sup>(39)</sup>	Próstata	Abiraterona	Bloqueia o 17-alfa-hidroxiase citocromo P450, reduzindo a produção de andrógeno	Câncer de próstata resistente à castração metastática	Melhora na sobrevida global comparada à prednisona	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Beer et al. <sup>(40)</sup>	Próstata	Enzalutamida	Bloqueador de receptor de andrógeno e sinal inibidor de receptor andrógeno	Câncer de próstata resistente à castração metastática	Melhora na sobrevida global comparada ao placebo	Registrado no Brasil para castração e quimioterapia. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Sweeney et al. <sup>(41)</sup> e James et al. <sup>(42)</sup>	Próstata	Docetaxel	Interfere no fuso mitótico	Tratamento precoce de câncer de próstata metastático sensível à castração	Melhora na sobrevida global quando adicionada a castração, comparada com a castração isolada	Registrado no Brasil. disponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Parker et al. <sup>(43)</sup>	Próstata	Cloreto de rádio (223 Ra)	Emissão alfa direcionada à metástase óssea	Câncer de próstata metastático (ósseo) resistente à castração	Melhora na sobrevida global comparada ao placebo	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro
Cortes et al. <sup>(44)</sup>	Mama	Mesilato de eribulina	Inibidores de microtúbulo	Câncer de mama metastático previamente tratado	Melhora da sobrevida global comparada ao tratamento de escolha do corpo clínico	Registrado no Brasil. Indisponível no Sistema Público de Saúde Brasileiro

limites pré-específicos de custo-efetividade, essas novas terapias contra o câncer serão ainda mais limitadas para países em desenvolvimento como no caso do Brasil e, como consequência, a diferença entre o que é praticado internacionalmente e em nosso país tende a aumentar significativamente.

## REFERÊNCIAS

- National Cancer Institute. National Human Genome Research Institute. The cancer genome atlas [Internet]. Bethesda: NCT [cited 2015 Sep 12]. Available from: <http://cancergenome.nih.gov/publications>
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. Review.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. Review.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2442.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
- Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62.
- Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
- Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-9.
- Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863):295-302.
- Wu YL, Zhou C, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-22.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327-34.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21): 1963-71.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189-97.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary

- T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
18. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
  19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-61. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;16(4):e158.
  20. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Peña C, Molnár I, Schlumberger MJ; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
  21. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30.
  22. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639-46. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1864.
  23. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-41. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3049.
  24. Ribas A. Releasing the brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1490-2
  25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010;363(13):1290.
  26. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517-26.
  27. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
  28. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-84.
  29. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32.
  30. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
  31. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
  32. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):122-33.
  33. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
  34. Grosso J, Horak CE, Inzunza D, Cardona DM, Simon JS, Gupta AK, et al. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (antiPD-1; BMS-936558; ONO-4538) [abstract]. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl abstract 3016).
  35. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-54.
  36. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):2039-47.
  37. Saenger YM, Wolchok JD. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. *Cancer Immun.* 2008;8:1.
  38. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20.
  39. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
  40. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
  41. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
  42. James ND, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Dearlaney DP, Spears MR. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE [abstract]. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl abstract 5001).
  43. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
  44. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-23.
  45. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, King MT, Dudley AS, Shaffer JL, et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):902-9.