

# Revisión Sistemática de Estudios Observacionales sobre el uso de Erlotinib y Gefitinib en el Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n3.4656>

*Systematic Review of Observational Studies on the use of Erlotinib and Gefitinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer*  
Revisão Sistemática de Estudos Observacionais sobre o uso de Erlotinibe e Gefitinibe no Tratamento do Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas

Annemeri Livinalli<sup>1</sup>; Barbara Delano Cruz<sup>2</sup>; Isabel Cristina Martins Emmerick<sup>3</sup>; Isabela de Pinho Pestana<sup>4</sup>; Juliana Machado Rugolo<sup>5</sup>; Leticia Barbosa Teixeira<sup>6</sup>; Mariana Michel Barbosa<sup>7</sup>; Mario Jorge Sobreira da Silva<sup>8</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La evaluación del uso de medicamentos a gran escala forma parte del ciclo de vida de la tecnología. Desde la introducción de gefitinib y erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Sistema Único de Salud del Brasil en 2013, no se han publicado revisiones con datos del mundo real. **Objetivo:** Evaluar los datos sobre la eficacia, seguridad, calidad de vida y adherencia al uso de erlotinib y gefitinib en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico a partir de una revisión sistemática de estudios observacionales. **Método:** Se registró un protocolo de revisión sistemática. Se realizaron búsquedas de evidencia en MEDLINE, EMBASE, Cochrane, LILACS y CINAHL. Dos investigadores seleccionaron de forma independiente los estudios, extrajeron los datos y evaluaron la calidad metodológica. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la lista de ítems de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs para estudios de cohortes y transversales. **Resultados:** Se incluyeron ocho estudios de cohortes. Se observaron medianas de supervivencia global y supervivencia libre de progresión mayores con gefitinib y erlotinib en comparación con la quimioterapia. Los estudios mostraron una baja incidencia de acontecimientos adversos, buena calidad de vida y altas tasas de adherencia entre los pacientes que tomaban los fármacos evaluados. Al evaluar el riesgo de sesgo, se observó que todos los estudios presentaban algún tipo de sesgo o criterios de calidad que no se cumplían. **Conclusión:** Se identificó beneficio clínico en un contexto del mundo real para los fármacos gefitinib y erlotinib incorporados al Sistema Único de Salud del Brasil.

**Palabras clave:** Clorhidrato de Erlotinib; Gefitinib; Neoplasias Pulmonares/tratamiento farmacológico; Resultado del Tratamiento; Revisión Sistemática.

## ABSTRACT

**Introduction:** Evaluating the use of drugs on a large scale is part of the technology lifecycle. Since the introduction of gefitinib and erlotinib for the treatment of non-small cell lung cancer into the National Health System of Brazil in 2013, no reviews with real-world data have been published. **Objective:** To evaluate data on the efficacy, safety, quality of life, and adherence of erlotinib and gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer based on a systematic review of observational studies. **Method:** A systematic review protocol was registered. MEDLINE, EMBASE, Cochrane, LILACS and CINAHL were searched for evidence. Two investigators selected the studies, extracted the data and assessed the methodological quality independently. The risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute list of critical appraisal items for cohort and cross-sectional studies. **Results:** Eight cohort studies were included. Higher median overall survival and progression-free survival were observed for gefitinib and erlotinib compared to chemotherapy. The studies showed a low incidence of adverse events, good quality of life and high adherence rates among patients taking the drugs evaluated. When assessing the risk of bias, it was noticed that all the studies had some type of bias or unmet quality criteria. **Conclusion:** Clinical benefit was identified in a real-world context for the drugs gefitinib and erlotinib incorporated into Brazil's National Health System.

**Key words:** Erlotinib Hydrochloride; Gefitinib; Lung Neoplasms/drug therapy; Treatment Outcome; Systematic Review.

## RESUMO

**Introdução:** A avaliação da utilização de medicamentos em larga escala compõe o ciclo de vida da tecnologia. Desde a incorporação de gefitinibe e erlotinibe para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas no Sistema Único de Saúde, em 2013, nenhuma revisão com dados de mundo real foi publicada. **Objetivo:** Avaliar dados de efetividade, segurança, qualidade de vida e adesão ao uso de erlotinibe e gefitinibe no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas a partir de uma revisão sistemática de estudos observacionais. **Método:** O protocolo da revisão sistemática foi registrado. Foram realizadas buscas das evidências nas bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane, LILACS e CINAHL. Dois pesquisadores selecionaram os estudos, extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica de forma independente. O risco de viés foi avaliado utilizando a lista de itens para avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs para estudos de coorte e estudos transversais. **Resultados:** Foram incluídos oito estudos de coorte e identificadas medianas superiores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para gefitinibe e erlotinibe em comparação à quimioterapia. Os estudos apontaram baixa frequência de eventos adversos, boa qualidade de vida e alta taxa de adesão entre os pacientes em uso dos medicamentos avaliados. Na avaliação do risco de viés, notou-se que, em todos os estudos, existia algum tipo de viés ou critérios de qualidade não atendidos. **Conclusão:** Identificou-se o benefício clínico em contexto de mundo real dos medicamentos gefitinibe e erlotinibe incorporados no Sistema Único de Saúde.

**Palavras-chave:** Cloridrato de Erlotinib; Gefitinibe; Neoplasias Pulmonares/tratamento farmacológico; Resultado do Tratamento; Revisão Sistemática.

<sup>1</sup>Ministério da Saúde. Jundiaí (SP), Brasil. E-mail: annemeri.livinalli@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2091-9113>

<sup>2</sup>Merck Sharp & Dohme. Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: bdelanocruz@yahoo.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-4106-7768>

<sup>3</sup>University of Massachusetts. Worcester, Massachusetts, USA. E-mail: isabel.emmerick@umassmemorial.org. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0383-2465>

<sup>4,6,8</sup>Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mails: isabelappestana@gmail.com; leticiabt@id.uff.br; mjsobreira@yahoo.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2410-5179>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0006-5111-5758>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0477-8595>

<sup>5</sup>Universidade Estadual Paulista (Unesp). Botucatu (SP), Brasil. E-mail: jr.machado@unesp.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-3984-4959>

<sup>7</sup>Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte (MG), Brasil. E-mail: marianamichelbarbosa@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8087-7237>

**Dirección para correspondencia:** Mario Jorge Sobreira da Silva. Rua Marquês de Pombal, 125 – 4º andar – Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20230-240. E-mail: mjsobreira@yahoo.com.br



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es considerado un importante problema de salud pública. Según las estimaciones de la *International Agency for Research on Cancer* (Iarc), el CP es la neoplasia de mayor mortalidad (18,7%) y con más incidencia en el mundo (12,4%)<sup>1</sup>. Para el Brasil, se estimaron, para cada año del trienio 2023-2025, 18 020 casos nuevos de CP en hombres y 14 540 en mujeres<sup>2</sup>.

Uno de los subtipos histológicos de CP más comunes es el carcinoma pulmonar, que es un tipo de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)<sup>3</sup>. Actualmente, los estadios iniciales de la enfermedad (I, II y IIIa) tienen a la cirugía y a la quimioterapia citotóxica neoadyuvante como principal opción de tratamiento. Sin embargo, debido al diagnóstico tardío, es más frecuente que los pacientes sean diagnosticados con enfermedad localmente avanzada o con metástasis (estadio IIIb o IV), imposibilitando la cirugía, y en consecuencia baja sobrevida<sup>4</sup>.

Durante décadas, la quimioterapia citotóxica fue la base del tratamiento del CPCNP en los casos avanzados o metastásicos. Con el avance de la comprensión de la fisiología y de características de potenciales blancos moleculares en el cáncer, se hizo posible identificar moléculas específicas y desarrollar nuevas estrategias para inhibir el crecimiento y la progresión tumoral de modo más direccionado, con disminución de daños a las células saludables<sup>5</sup>.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (del inglés - *Epidermal growth factor receptor* - EGFR) es un receptor de tirosina quinasa (TK), cuya señalización tienen un importante papel en el mantenimiento y en el crecimiento de los tejidos epiteliales<sup>6</sup>. La abundante presencia resultante de la mutación del gen EGFR está asociada con la patogénesis, proliferación, invasión y metástasis de diversos tumores sólidos, observándose en un 30% de los casos de CPCNP metastásicos<sup>7</sup>.

Entre los fármacos que conforman la clase terapéutica de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) EGFR<sup>8</sup> están gefitinib y erlotinib. La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) aprobó, en 2006, el registro de erlotinib para el tratamiento del CPCNP y del cáncer de páncreas<sup>9</sup>. En 2010, gefitinib fue la primera terapia objetivo molecular aprobada en el Brasil para el tratamiento de pacientes con CPCNP en etapa avanzada<sup>10</sup>. En 2013, ambos medicamentos fueron agregados por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (Conitec), para conformar el rol de tratamiento ofrecido en el Sistema Único de Salud (SUS)<sup>9,10</sup>, estando inclusive recomendados en las Directrices Diagnósticas y Terapéuticas del Cáncer de Pulmón<sup>11</sup>.

La evaluación del uso de una tecnología a gran escala, desde la etapa inicial de difusión, forma parte del ciclo de vida de la tecnología<sup>12</sup>. Tras la incorporación de gefitinib y erlotinib en el SUS, ninguna nueva revisión de los datos publicados fue realizada por parte de la Conitec, de modo que no había información en la literatura del beneficio agregado para los pacientes brasileños como resultado de dicha incorporación. Frente a estas incertidumbres, a través de la identificación y análisis referentes al uso de esos medicamentos, desde la incorporación, es posible trazar un panorama de beneficios reales en términos de efectividad y seguridad, así como evaluar cuestiones de compromiso con el tratamiento y calidad de vida (CV) relativos al uso de los TKI para el tratamiento de CPCNP.

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad, seguridad, compromiso con el tratamiento y CV del uso de erlotinib y gefitinib en el tratamiento del CPCNP, partiendo de una revisión sistemática de estudios observacionales con datos de mundo real.

## MÉTODO

El protocolo de la revisión sistemática conteniendo el método descrito detalladamente fue registrado en la base *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)<sup>13</sup>, con el código CRD42022337969.

La pregunta de la investigación empleada fue: “¿Presentan los pacientes adultos con CPCNP tratados con gefitinib o erlotinib los mismos resultados observados en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) cuando son tratados en el ambiente clínico?”

Fueron considerados los siguientes criterios de elegibilidad para inclusión de los estudios: *Población* - pacientes adultos con CPCNP, avanzado o metastásico, con mutaciones activadoras del EGFR, en primera línea de tratamiento y monoterapia; *Intervención* - erlotinib o gefitinib; *Comparador* - quimioterapia, placebo o cuidados de soporte; *Desenlaces* - sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), eventos adversos (EA), compromiso con el tratamiento y CV; *Tipos de estudios* - estudios observacionales (cohorte retrospectivo, cohorte prospectivo o transversal), publicados en el período de enero de 2014 a marzo de 2023 en los idiomas portugués, inglés y español. El período de corte inicial se definió debido a la fecha de incorporación de los medicamentos en el SUS.

Fueron excluidos resúmenes de congreso, estudios que analizaron CV con instrumentos no validados, o que analizaron los desenlaces exclusivamente en pacientes con lesión cerebral.

Las bases de datos bibliográficas electrónicas utilizadas como estrategia de investigación fueron: MEDLINE a través de PubMed, EMBASE, Biblioteca Cochrane,

Literatura de Ciencias de la Salud de América Latina y el Caribe (LILACS), Índice Acumulativo de Literatura de Enfermería y Salud Aliada (CINAHL), Biblioteca Digital Brasileña de Tesis y Disertaciones (BDBTD), y Portal de Periódicos Capes.

Para cada base de datos se elaboró una estrategia de búsqueda de la forma más amplia y sensible posible, con el uso de términos indexados, sinónimos y respectivas variaciones. Antes de realizar las búsquedas, fueron revisadas siguiendo las recomendaciones de la *Peer Review of Electronic Search Strategies* (PRESS). Las estrategias de búsqueda se presentan en el Suplemento 1.

Los estudios recuperados en cada una de las bases de datos fueron importados en la plataforma Covidence. Tras la remoción de las publicaciones duplicadas, dos revisores independientes hicieron la clasificación mediante la lectura de títulos y resúmenes. Los estudios seleccionados fueron leídos en su integridad por dos revisores para verificar si estaban en conformidad con los criterios de elegibilidad. Aquellos que permanecieron siguieron hacia la etapa de extracción de datos, que también fue realizada por dos revisores. En los casos de discordancia, en cualquiera de las etapas, un tercer revisor evaluó el estudio. Todo el proceso de selección de los estudios fue documentado y presentado utilizando el flujograma recomendado en las guías con *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>14</sup>.

De los estudios seleccionados se extrajeron las siguientes informaciones: nombre del autor, fecha de publicación, países donde se realizaron los estudios, delineamiento del estudio, tamaño de la muestra, sexo y edad de los participantes, tipo de intervención (con dosificación, frecuencia, duración), datos de efectividad (SG y SLP), EA (frecuencia y tipos), tasas de compromiso con el tratamiento y CV relacionada con la salud.

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la lista de ítems para evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs para Estudios de Cohorte y para Estudios Transversales (*JBIC critical appraisal tools*)<sup>15</sup>. Dos revisores realizaron de forma independiente el análisis de la calidad metodológica de los estudios. Las discordancias fueron resueltas por un tercer revisor.

El metaanálisis fue planeado en el protocolo publicado, aunque, debido a la heterogeneidad de los estudios y datos recolectados, no fue posible realizarlo. Se procedió, entonces, a la síntesis narrativa, con resultados resumidos en análisis descriptivos.

## RESULTADOS

Fueron recuperadas 9765 publicaciones en las bases de datos. Tras la remoción de las publicaciones duplicadas,

7715 artículos pasaron por el triaje con lectura de título y resumen, etapa realizada por dos revisores, quedando 48 publicaciones para su lectura completa, resultando en la inclusión de diez estudios observacionales (Figura 1). El principal motivo para exclusión (60,5%) fue debido a la forma de presentación de los resultados. En los estudios excluidos, los autores informaron los resultados por grupo farmacológico, combinando los resultados de diferentes TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, entre otros).

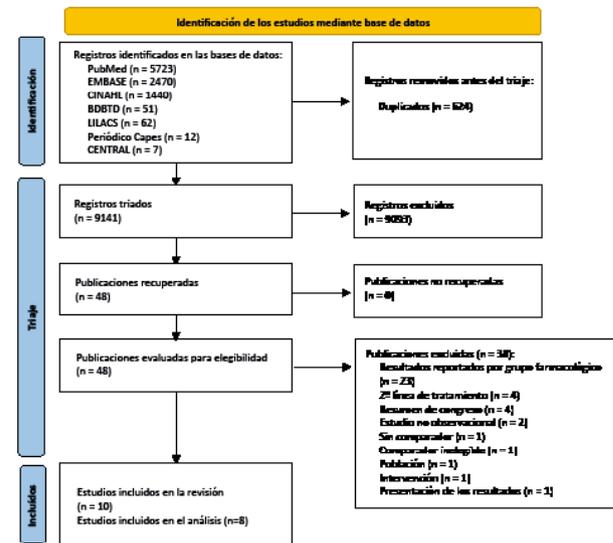


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios de la revisión sistemática

Fuente: Adaptado de PRISMA<sup>14</sup>.

De los diez estudios incluidos para extracción de datos, el de Rusdi et al.<sup>16</sup> fue excluido porque los datos de sobrevida del comparador divergieron entre dos tablas presentadas en el artículo. No fue posible el contacto con los autores. Frente a la incertidumbre de cuál sería el dato correcto, se eligió por su exclusión del estudio. El estudio de Jiang et al.<sup>17</sup> también fue excluido, pues los resultados de los EA en el grupo que recibió quimioterapia fueron obtenidos de la combinación de pacientes que recibieron primera o segunda línea de tratamiento, divergiendo de los criterios de elegibilidad de la revisión.

Se analizó un total de ocho estudios, siendo todos cohortes prospectivas (n = 6) o retrospectivas (n = 2) publicadas entre 2015 y 2020. Cinco estudios informaron datos de SG<sup>18-22</sup>, cuatro de SLP<sup>18,20-22</sup>, tres de EA<sup>18,20,21</sup>, dos de compromiso con el tratamiento<sup>23,24</sup> y uno reportó datos de CV<sup>25</sup> (Tabla 1).

El tamaño de las muestras varió de 62 a 38 100. Ni todos los estudios informaron edad y sexo biológico. Entre los cuatro que informaron, la edad varió de 46 a 80,8 años, con predominio masculino. Los participantes tenían resultado histológico de adenocarcinoma, carcinoma de



Tabla 1. Características de los estudios incluidos y analizados en la revisión sistemática

ID estudio	País	Delineamiento del estudio	Inhibidor de EGFR	Comparador	Tamaño de la muestra	Total (grupo intervención)	Desenlaces evaluados
Brat 2020 <sup>18</sup>	República Checa	Cohorte prospectiva	Gefitinib Erlotinib	Pemetrexed Bevacizumab	2157	325 62	SG SLP EA
Chung 2019 <sup>19</sup>	Taiwán	Cohorte retrospectiva	Gefitinib Erlotinib	Derivados de platino	38 100	5.638 1.433	SG
Schuette 2018 <sup>20</sup>	Alemania	Cohorte prospectiva	Gefitinib	Quimioterapia <sup>b</sup>	4243	176	SG SLP EA
Wang 2015 <sup>21</sup>	China	Cohorte prospectiva	Gefitinib	Docetaxel	120	74	SG SLP EA
Wu 2019 <sup>22</sup>	Taiwán	Cohorte prospectiva	Gefitinib	Pemetrexed + cisplatino	84	11	SG SLP
Hess 2017 <sup>23</sup>	EE. UU.	Cohorte retrospectiva	Gefitinib	Sin comparador	1452	729	Compromiso con el tratamiento
Timmers 2015 <sup>24</sup>	Holanda	Cohorte prospectiva	Erlotinib	Sin comparador	62	62	Compromiso con el tratamiento
Wei 2019 <sup>25</sup>	Taiwán	Cohorte prospectiva	Gefitinib Erlotinib	Sin comparador	346	54 02	CV

**Leyenda:** EA = eventos adversos; EGFR (sigla en inglés) = receptor del factor de crecimiento epidérmico; NI = no informado; CV = calidad de vida; SG = sobrevida global; SLP = sobrevida libre de progresión.

<sup>a</sup>En algunos estudios, solo una parte de la población fue analizada; <sup>b</sup>Quimioterapia combinada o monoterapia con los siguientes fármacos: bevacizumab, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, etopósido, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed, vinorelbina.

células escamosas y carcinoma de grandes células, estadio III o IV.

El uso de gefitinib predominó en los estudios incluidos que analizaron desenlaces de efectividad o seguridad, o ambos, sumando un poco más de 6200 participantes. Solo dos estudios<sup>18,19</sup> incluyeron resultados de participantes que recibieron erlotinib, totalizando cerca de 1500 participantes. El comparador varió entre derivados de platino (carboplatino, cisplatino), pemetrexed, bevacizumab, gemcitabina, vinorelbina y docetaxel.

En la evaluación del riesgo de sesgo (Figura 2), se notó que, en todos los estudios, existía algún tipo de sesgo o criterios de calidad no cumplidos. Los ítems que menos cumplieron con los criterios en el análisis de riesgo de sesgo fueron relacionados a la caracterización de la muestra para representar a la población objetivo; el detalle de los participantes del estudio; y si el análisis de datos se realizó en una proporción suficiente de la muestra identificada.

Para SG y SLP, todos los estudios presentaron la mediana de sobrevida en meses. Solo un estudio expresó el efecto del tratamiento como una *hazard ratio* (HR). En la comparación entre gefitinib y platino, la HR fue de 1,56 (IC 95% 1,50 a 1,62;  $p < 0,0001$ )<sup>19</sup>. Debido a la ausencia del número de eventos, el cual permitiría calcular las demás HR, no fue posible ejecutar el metaanálisis con los estudios que reportaron este desenlace.

En el estudio con el mayor número de participantes<sup>19</sup>, la mediana de SG fue de 19,4 meses (IC 95% 18,8 a 19,9 meses), 17,5 meses (IC 95% 16,3 a 18,6 meses) y 11,4 (IC 95% 11,1 a 11,7 meses) en los grupos gefitinib, erlotinib y quimioterapia con derivados de platino, respectivamente.

La mediana de SLP en el estudio con mayor número de participantes<sup>18</sup> fue de 10,4 meses (IC 95% 8,9 a 11,3 meses), 12,2 meses (IC 95% 9,1 a 17,3 meses), 5,6 meses (IC 95% 5,1 a 6,3 meses) y 4,9 meses (IC 95% 4,5 a 5,3 meses) en los grupos gefitinib, erlotinib, pemetrexed y bevacizumab, respectivamente.

Se observa en la Tabla 2 que el uso de gefitinib o erlotinib presentó mediana de SG superior al grupo comparador, en tres de los cinco estudios analizados. Sin embargo, Schuette et al.<sup>20</sup> identificaron una pequeña diferencia favoreciendo el uso de quimioterapia (18,1 meses; IC 95% 15,1 a 23,5 meses), cuando se compara con el gefitinib (17,4 meses; IC 95% 14,7 a 20,4 meses). En dicho estudio, predominó el uso de carboplatino (45,5%), cisplatino (33,9%), pemetrexed (28,2%), gemcitabina (22,9%), y vinorelbina (22,7%). Wang et al.<sup>21</sup> reportaron efecto favorable al uso de docetaxel (10,0 meses; IC 95% no informado) cuando se compara con los resultados del grupo que recibió gefitinib y había EGFR del tipo salvaje (7,0 meses; IC 95% no informado). Aunque este efecto no fue observado cuando se comparan los resultados del

Ítem evaluado	Identificación del Estudio							
	Timmers 2015	Wang 2015	Hess 2017	Schuetz 2018	Chung 2019	Wei 2019	Wu 2019	Brat 2020
¿Los dos grupos fueron semejantes y reclutados en la misma población?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se midieron las exposiciones de forma semejante para atribuir los participantes a los grupos expuestos o no expuestos?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se midió la exposición de forma válida y confiable?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se identificaron factores de confusión?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se establecieron estrategias para enfrentar factores de confusión?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Los grupos/participantes estaban libres del desenlace al inicio del estudio (o al momento de la exposición)?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Los desenlaces fueron medidos de forma válida y confiable?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿El tiempo de acompañamiento informado fue suficiente para que los resultados ocurriesen?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿El acompañamiento fue completo? y, si no, ¿las razones para la pérdida de acompañamiento fueron descritas y exploradas?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se utilizaron estrategias para enfrentar el acompañamiento incompleto?	■	■	■	■	■	■	■	■
¿Se utilizó análisis estadístico apropiado?	■	■	■	■	■	■	■	■

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Leyenda: ■ = Sí; ■ = No; ■ = Incierto; ■ = No aplicable.

Tabla 2. Sobrevida global y sobrevida libre de progresión de gefitinib y erlotinib en comparación con la quimioterapia, según los estudios incluidos en la revisión sistemática

ID estudio	Fármaco	n	SG (mediana en meses)	SLP (mediana en meses)	Tiempo de seguimiento
Brat 2020 <sup>18</sup>	Gefitinib	325	19,6	10,4	NI
	Erlotinib	62	23,0	12,2	
	Pemetrexed	1157	12,2	4,9	
	Bevacizumab	466	15,8	5,6	
Chung 2019 <sup>19</sup>	Gefitinib	5638	19,4	NA	60 meses
	Erlotinib	1433	17,5		
	Derivados de platino	8703	11,4		
Schuetz 2018 <sup>20</sup>	Gefitinib	176	17,4	9,6	NI
	Quimioterapia	100	18,1	8,7	
Wang 2015 <sup>21</sup>	Gefitinib (Grupo A) <sup>a</sup>	31	19,0	11,0	26 meses <sup>c</sup>
	Gefitinib (Grupo B) <sup>b</sup>	43	7,0	4,0	
	Docetaxel	43	10,0	6,0	
Wu 2019 <sup>22</sup>	Gefitinib	11	15,7	3,1	60 meses
	Pemetrexed + cisplatino	23	17,3	6,2	

Leyenda: SG = sobrevida global; SLP = sobrevida libre de progresión; NA = no evaluado; NI = no informado.

<sup>a</sup>Con mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, sigla en inglés); <sup>b</sup>EGFR tipo salvaje; <sup>c</sup>Mediana de seguimiento.

grupo que recibió docetaxel con los del grupo que recibió gefitinib y había mutación en EGFR (19,0 meses; IC 95% no informado). En el estudio de Wu et al.<sup>22</sup>, la SG fue ligeramente superior en el grupo que usó pemetrexed + cisplatino (17,3 meses; IC 95% no informado), comparado con el uso de gefitinib (15,7 meses; IC 95%

no informado). Aunque, hay que hacer la salvedad respecto al tamaño de la muestra (11 participantes en el grupo gefitinib y 23 en el grupo quimioterapia).

Entre los cuatro estudios que analizaron la SLP, se identificó en tres mejores resultados para gefitinib o erlotinib (Tabla 2). La única excepción fue observada en



el estudio de Wu et al.<sup>22</sup>, que tenía un tamaño muestral pequeño.

Con relación a los EA, Brat et al.<sup>18</sup> describieron el predominio de eventos entre los participantes que recibieron erlotinib (43,6%) o gefitinib (27,7%). No se informó la gravedad de los EA o el tipo de evento. Entre los participantes del estudio de Wang et al.<sup>21</sup> que recibieron gefitinib, el 25,7% presentó diarrea grado I y el 5,4% grado III, y el 9,5% desarrolló exantema grado III. En el grupo que recibió el docetaxel, fueron informados mielosupresión grado I (41,9%) y IV (16,3%), náusea, vómito o diarrea con gravedad no informada (51,2%). Ya en el estudio de Schuette et al.<sup>20</sup>, se informaron 239 EA en el grupo que recibió gefitinib, de los cuales 20 fueron clasificados como grado III, incluyendo isquemia cardíaca/infarto, diarrea y cistitis. Aunque los autores no informaron el número de EA en el grupo control.

La Tabla 3 presenta la síntesis de los resultados de los estudios que analizaron la tasa de compromiso con el tratamiento y la CV asociada al tratamiento con gefitinib y erlotinib. Los dos estudios que analizaron el compromiso con el tratamiento involucraron solo a pacientes utilizando erlotinib<sup>23,24</sup>. En ambos estudios, la tasa de compromiso fue considerada alta, según las metodologías utilizadas.

El único estudio que evaluó la CV<sup>25</sup> incluyó a pacientes que recibieron gefitinib y erlotinib. Los resultados del estudio señalaron mejores resultados en los usuarios bajo tratamiento con gefitinib tras cuatro y doce semanas de tratamiento.

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, solo se incluyeron estudios observacionales realizados a partir de 2014 con la finalidad de analizar la efectividad y la seguridad de gefitinib y erlotinib en comparación con los datos de los ECA, utilizados para sustentar la decisión de incorporación de dichos medicamentos en el SUS.

En 2013, la recomendación de incorporación de gefitinib se basó en datos de SLP obtenidos de dos ECA de fase III<sup>26,27</sup> y dos revisiones sistemáticas con metaanálisis<sup>28,29</sup>. Las medianas de SLP variaron de 9,2 meses<sup>26</sup> a 10,8 meses<sup>27</sup> en el grupo que recibió gefitinib, y 5,4 meses<sup>27</sup> a 6,3 meses<sup>26</sup> en el grupo que recibió quimioterapia. Resultados semejantes a los encontrados en esta revisión sistemática, cuyas medianas de SLP variaron de 9,6 meses a 11,0 meses en el grupo gefitinib y 4,9 meses a 8,7 meses en el grupo quimioterapia.

**Tabla 3.** Tasa de compromiso con el tratamiento y datos de calidad de vida asociada al tratamiento con gefitinib y erlotinib, según estudios incluidos en la revisión sistemática

ID estudio	Fármaco	Características analizadas	Resultados
Hess 2017 <sup>23</sup>	Erlotinib	Total de pacientes monitoreados	407
		Medication Possession Ratio – promedio	0,96 ± 0,17
		Tasa de no comprometidos con el tratamiento	14,3%
		Promedio de días sin terapia	47,0 ± 146,0
		Promedio de persistencia de tratamiento (días)	235,7 ± 300,4
Timmers 2015 <sup>24</sup>	Erlotinib	Porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento	8,6%
		Total de pacientes monitoreados	55
		Medication Event Monitoring System – tasa de compromiso con el tratamiento	92,7%
		Promedio de duración del tratamiento (días)	60,2 ± 38,8
Wei 2019 <sup>25</sup>	Erlotinib	Tiempo máximo de seguimiento (días)	120
		Total de pacientes monitoreados	54
		Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 2 semanas de tratamiento	51,9%
	Gefitinib	Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 4 semanas de tratamiento	37,0%
		Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 12 semanas de tratamiento	38,9%
		Total de pacientes monitoreados	202
		Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 2 semanas de tratamiento	44,6%
Gefitinib	Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 4 semanas de tratamiento	44,6%	
	Mejora de los síntomas relacionados a la enfermedad tras 12 semanas de tratamiento	46,5%	

<sup>a</sup>Instrumentos utilizados en la evaluación de la calidad: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung* (FACT-L) y *Questionnaire and Treatment Outcome Index* (TOI).

Para incorporación, solo fueron presentadas las medianas de SG en un estudio<sup>27</sup> siendo de 30,5 meses en el grupo gefitinib y 23,6 meses en el grupo quimioterapia, sin diferencia estadísticamente significativa. En esa época, los ECA de fase III de los medicamentos no habían sido finalizados y, por lo tanto, tales datos no fueron utilizados para evaluación. En la presente revisión sistemática, las medianas de SG variaron de 19,0 a 19,6 meses en el grupo gefitinib, muy por debajo del valor obtenido en el ECA, pero aún favoreciendo el uso de la tecnología en comparación con la quimioterapia normal.

Del mismo modo, la incorporación de erlotinib se basó en datos de SLP obtenidos de dos ECA fase III<sup>30,31</sup> y dos revisiones sistemáticas<sup>28,32</sup>. Las medianas de SLP variaron de 9,5 meses<sup>33</sup> a 13,7 meses (IC 95% 10,6 a 15,3)<sup>31</sup> en el grupo erlotinib, en comparación con 4,6 meses (IC 95% 4,2 a 5,4)<sup>29</sup> a 6,0 meses (IC 95% 5,4 a 6,7)<sup>32</sup> en el grupo quimioterapia, con reducción del 63% y del 84% del riesgo de ocurrir algún evento de progresión. Solo un estudio incluido en esta revisión sistemática analizó la SLP del uso de erlotinib y el resultado fue comparable con los de los ECA (12,2 meses en el grupo intervención contra 5,6 en el grupo control)<sup>18</sup>.

En la SG, el estudio EURTAC<sup>30</sup> no mostró diferencia significativa en el uso de erlotinib o quimioterapia (HR 1,04; IC 95% 0,65 a 1,68, p=0,87). Como en este estudio no fueron presentadas las medianas de SG, no fue posible realizar la comparación con los datos de la presente revisión sistemática.

Después de la incorporación de erlotinib y gefitinib en el SUS, otros ECA fueron publicados<sup>33-40</sup>. Un estudio encontró una mediana de SG de 34,9 meses para uso de gefitinib<sup>36</sup>. Los demás informaron resultados de SG menores en comparación con el utilizado en la decisión de incorporación del medicamento<sup>33,34,36,39</sup>. En ninguno de ellos se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos<sup>33,34,36,38,39</sup>. Con relación a la SLP, los resultados de los estudios que evaluaron gefitinib quedaron próximos a los utilizados en la decisión de incorporación, excepto en uno<sup>33</sup>, que obtuvo resultados inferiores a los del grupo que recibió gefitinib (mediana de 5,8 meses).

Fueron informados datos de SG en el uso de erlotinib en tres ECR<sup>35,37,40</sup>. En el estudio de Yue et al.<sup>40</sup>, los pacientes tuvieron acompañamiento durante cinco años, con medianas de SG superiores a las de los estudios observacionales incluidos en esta revisión sistemática, y con resultados mejores al estimado en el estudio de Rosell et al.<sup>30</sup>, utilizado en el momento de la incorporación.

En el estudio de Wu et al.<sup>37</sup>, la SLP se aproximó a los hallazgos previos. Aunque Lee et al.<sup>35</sup> encontraron resultados de SLP inferiores a los informados en los

ECA utilizados en la incorporación y en los estudios observacionales. No fueron identificados motivos para tal diferencia.

La frecuencia de EA y de EA graves asociados al erlotinib y gefitinib, en los estudios incluidos en la revisión sistemática, puede considerarse baja, especialmente cuando se compara con la quimioterapia. Los principales EA relatados en los estudios no pudieron ser comparados con los descritos en los informes de la Conitec, debido a la ausencia de control de los factores asociados en los estudios observacionales.

Considerando que dichos medicamentos funcionan por la misma vía molecular, pueden presentar EA similares cuando son administrados para el tratamiento de CPCNP EGFR positivo, y los diferentes perfiles de toxicidad de esos fármacos se deben a diferencias en su estructura química y farmacocinética<sup>41</sup>. Exantema y diarrea están entre los EA más frecuentes de esos medicamentos<sup>34-35,39</sup>, debido a su acción en la función de mantenimiento y del crecimiento de los tejidos epiteliales. Adicionalmente, los EA hepáticos ocurren por diferentes mecanismos<sup>42</sup>. Así, los resultados encontrados se asemejan a lo esperado.

Al momento de la incorporación, no estaban a disposición datos sobre la tasa de compromiso con el tratamiento y CV relacionada al tratamiento con gefitinib y erlotinib<sup>9-10</sup>. Comprender cómo ocurre el uso de los medicamentos es esencial para crear condiciones de tratamiento que proporcionarán beneficio clínico ideal. Los resultados informados por el paciente deben ser considerados cuando se dé el proceso de toma de decisión del tratamiento, pues reflejan mejor el estado de salud de los pacientes<sup>43</sup>.

A pesar de ser las metodologías distintas, la tasa de compromiso con el tratamiento de los estudios, incluidos en esta revisión sistemática, fue superior al 85%, siendo considerada alta<sup>44</sup>. El compromiso con el tratamiento es un importante *proxy* para el alcance de desenlaces favorables en oncología<sup>45</sup>. La ausencia de compromiso con el tratamiento, además de favorecer resultados negativos, promueve costos sociales y económicos para los individuos y sistemas de salud<sup>46</sup>. Joret et al.<sup>44</sup> señalan que la carga económica de no utilizar medicamentos orales del tipo TKI, para los pacientes con CPCNP, es bastante alta, y sugieren que la implementación de estrategias de intervención sistemáticas es necesaria para favorecer el compromiso y la continuidad del tratamiento.

En lo que respecta a la CV, los resultados obtenidos en esta revisión señalaron mejoría y mantenimiento prolongado del control de síntomas, traducándose en desenlaces adecuados informados por los pacientes. En general, se subestiman o subinforman datos de CV en ECA involucrando a pacientes con CPCNP<sup>47</sup>. La



comunicación adecuada de datos de CV es un importante instrumento para ayudar en la toma de decisión clínica y para dar sustento a procesos de evaluación de ciclos de vida de tecnologías incorporadas a los sistemas de salud<sup>48</sup>.

Esta revisión sistemática siguió una metodología rigurosa, y el protocolo fue registrado prospectivamente en la plataforma PROSPERO. La estrategia de búsqueda fue amplia y sensible, resultando en un gran número de referencias para ser clasificadas, minimizando el riesgo de no incluir estudios relevantes. Se investigó la literatura gris, y no se encontraron estudios adicionales o con la población brasileña, específicamente. La presente revisión sistemática presenta algunas limitaciones. La primera se refiere al grado de heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios, imposibilitando análisis comparados y la realización de metaanálisis. La segunda está relacionada al bajo número de eventos observados que contribuyeron para la imprecisión de las estimaciones de efecto. Como tercera limitación, se señala que los estudios observacionales presentan potenciales factores confundidores, necesitando de mayor rigor metodológico en su delimitamiento. De forma general, todos los estudios incluidos en esta revisión presentaron algún tipo de sesgo o criterios de calidad no que no se cumplieron. Sin embargo, el instrumento del Instituto Joanna Briggs no proporciona un resultado global del riesgo de sesgo, imposibilitando la realización de un análisis comparativo de los estudios incluidos.

El monitoreo de tecnologías incorporadas en cualquier sistema de salud es importante para el mantenimiento del proceso de evaluación de tecnologías en salud. Estudios observacionales asumen un papel considerable en ese monitoreo tanto para evaluación de efectividad y seguridad como para evaluación de compromiso con el tratamiento y CV.

## CONCLUSIÓN

La comparación entre los datos de los estudios observacionales con ECA publicados antes y después de la incorporación de los medicamentos demostró que ambos tienen beneficio clínico con relación a la SLP, aunque lo mismo no fue observado con la SG. La frecuencia de EA fue considerada baja y el perfil de seguridad fue semejante a lo mostrado en los ECA.

Los datos de compromiso con el tratamiento y de CV identificados en la presente revisión sistemática son relevantes, puesto que señalan una alta tasa de compromiso de los pacientes y mejora en la CV de los pacientes en uso de gefitinib, principalmente, de forma prolongada.

La presente revisión sistemática con estudios de mundo real mostró importantes cuestiones cuando se

compara con los datos presentados para la decisión de incorporación de las tecnologías, erlotinib y gefitinib por parte de la Conitec. Cabe destacar que, al momento de la incorporación, se presentaron solo datos parciales de la eficacia informada en los estudios incluidos, siendo sumamente relevante el presente análisis.

## APORTES

Annemeri Livinalli y Mario Jorge Sobreira da Silva contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica. Barbara Delano Cruz, Isabel Cristina Martins Emmerick, Isabela de Pinho Pestana, Juliana Machado Rugolo, Leticia Barbosa Teixeira y Mariana Michel Barbosa contribuyeron substancialmente en la obtención, análisis e interpretación de los datos; y en la redacción. Todos los autores aprobaron la versión final a publicarse.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Ministerio de Salud y Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico.

## REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Santos MO, Lima FCDS, Martins LFL, et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol* 2023;69(1):e-213700. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>
3. Bender E. Epidemiology: the dominant malignancy. *Nature.* 2014;513:S2-3. doi: <https://doi.org/10.1038/513S2a>
4. Valerio TS, Emmerick ICM, Sobreira da Silva MJ. Factors associated with late-stage diagnosis and overall survival for lung cancer: an analysis of patients treated in a Brazilian hospital and a US-hospital from 2009 to 2019. *Cancer Epidemiol.* 2023;86:102443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102443>
5. Lima VCCD, Baldotto C, Terra RM, et al. Year in review 2018: lung cancer. *Braz J Oncol.* 2018;14(49):e-20180007. doi: <https://doi.org/10.5935/2526-8732.20180007>



6. Abdelgalil AA, Al-Kahtani HM, Al-Jenoobi FI. Erlotinib. In: Brittain H, editor. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. London: Academic Press; 2020. p. 93-117. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.004>
7. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):495-509. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0179-8>
8. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, et al. Lung cancer in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):170-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.028>
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas em primeira linha. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013.
11. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria nº 957, de 26 de setembro de 2014. aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do câncer de pulmão [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2014 set 29 [acesso 2022 set 20]; Seção 1:59. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957\\_26\\_09\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0957_26_09_2014.html)
12. Kirwin E, Round J, Bond K, et al. A conceptual framework for life-cycle health technology assessment. *Value Health*. 2022;25(7):1116-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1373>
13. University of York. Centre for Reviews and Dissemination. New York: University of York; 2019. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. 2023. [acesso 2023 ago 31]. Disponível em: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022337969](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022337969)
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-42. doi: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
15. Munn Z, Moola S, Lisy K, et al. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147-53. doi: <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000054>
16. Rusdi F, Iskandar H, Hardjianti T, et al. The one year survival rate of lung adenocarcinoma patients treated with chemotherapy or targeted therapy. *Enferm Clin*. 2020;30(Supl. 4):456-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.10.120>
17. Jiang SX, Walton RN, Hueniken K, et al. Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 2019;8(18):7542-55. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.2603>
18. Brat K, Bratova M, Skrickova J, et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: data from the Czech TULUNG Registry. *Thorac Cancer* 2020;11(11):3346-56. doi: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13679>
19. Chung CH. EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy for lung cancer treatments and their clinical outcomes: a cohort study in Taiwan. *Oncol Lett*. 2019;18(6):6090-100. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10942>
20. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):135. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4032-3>
21. Wang XY, Zhou EX. Translational research on epidermal growth factor receptor gene mutations in targeted therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Int Trans Med*. 2015;3(4):248-52. doi: <https://doi.org/10.11910/2227-6394.2015.03.04.04>
22. Wu JY, Yu CJ, Shih JY. Effectiveness of treatments for advanced non-small-cell lung cancer with exon 20 insertion epidermal growth factor receptor mutations. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(6):e620-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.06.018>
23. Hess LM, Louder A, Winfree K, et al. Factors associated with adherence to and treatment duration of erlotinib among patients with non-small cell lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):643-52. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.16389>
24. Timmers L, Boons CC, Moes-Ten Hove J, et al. Adherence, exposure and patients' experiences with the use of erlotinib in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2015;141(8):1481-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1935-0>
25. Wei YF, Huang WT, Liu TC, et al. Factors associated with improvement in symptoms and quality of life for first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a multicenter prospective SMILE study. *J Cancer*. 2019;10(17):4151-8. doi: <https://doi.org/10.7150/jca.30507>
26. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70364-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70364-X)



27. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>
28. Gao G, Ren S, Li A, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosinekinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* 2012;131(5):e822-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.27396>
29. Wang F, Wang LD, Li B, et al. Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(6):396-401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.09.013>
30. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
31. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
32. Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med.* 2010;14(1-2):51-69. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00991.x>
33. Han JY, Park K, Kim SW, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-8. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8456>
34. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds214>
35. Lee SM, Khan I, Upadhyay S, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1161-70. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70412-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70412-6)
36. Patil VM, Noronha V, Joshi A, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO Open.* 2017;2(1):e000168. doi: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000168>
37. Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv270>
38. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1978-84. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz399>
39. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, et al. Randomized phase III study of gefitinib versus cisplatin plus vinorelbine for patients with resected stage II-III non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (IMPACT). *J Clin Oncol.* 2022;40(3):231-41. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01729>
40. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Updated overall survival and exploratory analysis from randomized, phase II EVAN study of erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin adjuvant therapy in stage IIIA epidermal growth factor receptor+ non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3912-7. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00428>
41. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:917-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.010>
42. Takeda M, Okamoto I, Fukuoka M, et al. Successful treatment with erlotinib after gefitinib related severe hepatotoxicity. *J Clin Oncol.* 2010;28:e273-4. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.5496>
43. Anatchkova M, Donelson SM, Skalicky AM, et al. Exploring the implementation of patient-reported outcome measures in cancer care: need for more real-world evidence results in the peer reviewed literature. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0091-0>
44. Joret R, Matti N, Beck M, et al. Medication adherence and persistence among patients with non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitors and estimation of the economic burden associated with the unused medicines. *J Oncol Pharm Pract.* 2022;28(5):1120-9. doi: <https://doi.org/10.1177/10781552211012452>



45. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, et al. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(6):610-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.12.014>
46. Ghiggia A, Bianco A, Castelli L, et al. Adherence to oral chemotherapy: evidence from a randomised clinical trial. *Eur J Cancer Care.* 2021;30(1):e13336. doi: <https://doi.org/10.1111/ecc.13336>
47. Salomone F, Di Costanzo F, Pecoraro G, et al. Health-related quality of life is underestimated and underreported in phase III clinical trials in NSCLC. *Lung Cancer.* 2022;174:36-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.10.003>
48. Van Der Weijst L, Lievens Y, Schrauwen W, et al. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: a methodological appraisal based on a systematic literature review. *Front Oncol.* 2019;9:715. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00715>

Recebido em 27/3/2024

Aprovado em 14/8/2024

