

OSIMERTINIBE COMPARADO A ERLOTINIBE, GEFITINIBE OU QUIMIOTERAPIA PARA TRATAMENTO DE CARCINOMA PUMONAR DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS COM MUTAÇÃO DO GENE DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO (EFGR): REVISÃO RÁPIDA

OSIMERTINIB COMPARED TO ERLOTINIB, GEFITINIB OR CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL PUMONARY CARCINOMA WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EFGR) GENE MUTATION: RAPID REVIEW

BARBOSA, Aurélio de Melo¹
FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha²
ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de³

1. Fisioterapeuta, Mestre, doutorando na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.
2. Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Universidade de São Paulo, pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
3. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), Goiânia, Goiás, Brasil, wattusy.araujo@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Mesilato de osimertinibe, gefitinibe, erlotinibe, quimioterapia padrão. **Indicação:** Câncer de pulmão de células não pequenas com mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). **Pergunta:** Mesilato de osimertinibe é mais eficaz e seguro que gefitinibe, erlotinibe ou quimioterapia para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e de segurança no tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas com mutação do EGFR? **Métodos:** Levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PUBMED e EPISTEMONIKOS, seguindo estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas com a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). **Resultados:** Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade. **Conclusão:** Mesilato de osimertinibe é mais eficaz do que gefitinibe ou erlotinibe na melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão em pacientes virgens de tratamento. Em pacientes previamente tratados, o mesilato de osimertinibe não é superior à quimioterapia padrão à base de platina no prolongamento da sobrevida global, mas é mais eficaz no aumento

da sobrevida livre de progressão. Para câncer avançado, mesilato de osimertinibe não é mais eficaz do que a quimioterapia com ou sem pemetrexede para prolongar a sobrevida global, mas é mais eficaz em melhorar a sobrevida livre de progressão. Gefitinibe combinado com quimioterapia à base de pemetrexede foi superior à quimioterapia com ou sem pemetrexede na melhora da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.

PALAVRAS CHAVE: Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas; Antineoplásicos; Osimertinibe; Cloridrato de Erlotinib; Gefitinibe; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Osimertinib mesylate, gefitinib, erlotinib, standard chemotherapy. **Indication:** Non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. **Question:** Is osimertinib mesylate more effective and safer than gefitinib, erlotinib or chemotherapy for overall survival, progression-free survival and safety outcomes in the treatment of non-small cell lung cancer with EGFR mutation? **Methods:** A bibliographic search was done in the PUBMED and EPISTEMONIKOS database, following predefined search strategies. The methodological quality of systematic reviews was evaluated using the Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2 tool. **Results:** Two systematic reviews were selected because they met the eligibility criteria. **Conclusion:** Osimertinib mesylate is more effective than gefitinib or erlotinib in improving overall survival and progression-free survival in treatment-naive patients. In previously treated patients, osimertinib mesylate is not superior to standard platinum-based chemotherapy in prolonging overall survival, but it is more effective in increasing progression-free survival. For advanced cancer, osimertinib mesylate is not more effective than chemotherapy with or without pemetrexed in prolonging overall survival, but it is more effective in improving progression-free survival. Gefitinib combined with pemetrexed-based chemotherapy was superior to chemotherapy with or without pemetrexed in improving overall survival and progression-free survival.

KEYWORDS: Non-Small-Cell Lung Carcinoma; Antineoplastic Agents; Osimertinib; Erlotinib Hydrochloride; Gefitinib; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

<p>AMSTAR-2: “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews” versão 2.</p> <p>ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.</p> <p>ATS: avaliação de tecnologias em saúde.</p> <p>CiNeMa: <i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>, ferramenta para avaliação da qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde em meta-análises de rede.</p> <p>CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.</p> <p>DDT: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.</p> <p>EAGs: Eventos adversos graves.</p> <p>ECRs: Ensaios clínicos randomizados.</p> <p>EGFR: <i>Epidermal growth factor receptor</i> ou receptor de fator de crescimento epidérmico humano.</p> <p>EGFR-TKIs: Inibidores de tirosina quinase do EGFR.</p> <p>GRADE: <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.</p>	<p>NICE: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>.</p> <p>OR: <i>Odds ratio</i> ou razão de chances.</p> <p>OS: <i>Overall survival</i> ou sobrevida global.</p> <p>PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).</p> <p>PFS: <i>Progression free survival</i> ou sobrevida livre de progressão.</p> <p>PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE – <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>.</p> <p>RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.</p> <p>RoB: <i>Risk of Bias</i>, ferramenta de avaliação de risco de vies de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.</p> <p>RR: razão de risco ou risco relativo.</p> <p>RSs: Revisões sistemáticas.</p> <p>SUS: Sistema Único de Saúde.</p>
--	---

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. Cerca de 85% dos casos de câncer pulmonar relatados são de células não pequenas. Um número significativo de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas tem mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), especialmente mulheres, não fumantes, de etnia do leste-asiático e com adenocarcinoma. Nas últimas décadas, o tratamento para esses pacientes em estágio avançado evoluiu do uso empírico de tratamentos citotóxicos para regimes-alvo conhecidos como inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKIs), devido aos seus benefícios clínicos. Até agora, várias gerações de EGFR-TKIs foram desenvolvidas, incluindo erlotinibe, gefitinibe e icotinibe (primeira geração), dacomitinibe e afatinibe (segunda geração) e mesilato de

osimertinibe (terceira geração). A maioria desses EGFR-TKIs foi estabelecida como tratamento padrão de primeira linha. No entanto, respostas duráveis de EGFR-TKIs ainda são um desafio persistente devido ao desenvolvimento inevitável de resistência adquirida. Combinações biologicamente sinérgicas de EGFR-TKIs com outros tratamentos em diferentes mecanismos de ação, incluindo quimioterapias, anticorpos monoclonais, imunoterapias e alguns inibidores de vias metabólicas, foram investigadas como opções de primeira linha para superar a resistência e prolongar a sobrevida¹.

Para pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas que apresentam mutações ativadoras de EGFR, diversos estudos indicam que o tratamento com os inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKIs), como gefitinibe, erlotinibe e afatinibe, é melhor tolerado do que a quimioterapia à base de platina. Além disso, a sobrevida livre de progressão (PFS) e as taxas de resposta objetiva associadas aos EGFR-TKIs são superiores às observadas com a quimioterapia à base de platina. Como resultado, os EGFR-TKIs se tornaram o tratamento padrão de primeira linha para esses pacientes, substituindo a quimioterapia. No entanto, apesar das respostas iniciais impressionantes, essas terapias falharam em demonstrar melhora na sobrevida global (OS) em ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III.² Ou seja, gefitinibe, erlotinibe e afatinibe não são superiores à quimioterapia à base de platina para aumentar a sobrevida do paciente após o diagnóstico.

Uma importante revisão sistemática³ elaborada pela Colaboração Cochrane revisou os ECRs que comparavam gefitinibe, erlotinibe e afatinibe à quimioterapia padrão e encontrou que gefitinibe (comparado a paclitaxel associado a carboplatina, HR= 0,39 [0,32; 0,48] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE; comparado a pemetrexede associado a carboplatina com manutenção com pemetrexede, HR= 0,59 [0,46; 0,74] IC95%, moderada certeza de evidência no GRADE), erlotinibe (comparado a quimioterapia citotóxica, HR= 0,31 [0,25; 0,39] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE) e afatinibe (comparado a quimioterapia citotóxica, HR= 0,42 [0,34; 0,53] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE) são mais eficazes que a quimioterapia para o desfecho de sobrevida livre de progressão (PFS)³.

Entretanto, gefitinibe (comparado a paclitaxel associado a carboplatina, HR= 0,95 [0,77; 1,18]

IC95%, alta certeza de evidência no GRADE; comparado a pemetrexede associado a carboplatina com manutenção com pemetrexede, HR= 0,84 [0,63; 1,11] IC95%, moderada certeza de evidência no GRADE), erlotinibe (comparado a quimioterapia citotóxica, HR= 0,95 [0,75; 1,22] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE) e afatinibe (comparado a quimioterapia citotóxica, HR= 0,91 [0,75; 1,10] IC95%, alta certeza de evidência no GRADE) não são mais eficazes que a quimioterapia padrão no desfecho de sobrevida global (OS)³.

As informações provenientes das meta-análises disponíveis na revisão sistemática da Colaboração Cochrane³ podem ser consideradas de Nível 1 de Evidências Científicas, conforme classificação da *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*⁴, pois trata-se de uma RS de ECRs de alta qualidade metodológica.

Salienta-se que o principal desfecho no tratamento de câncer é a sobrevida global, pois deseja-se que o paciente alcance maior tempo de vida e que o óbito causado pelo câncer seja postergado.

Registro da tecnologia na ANVISA

Mesilato de osimertinibe tem registro válido na ANVISA sob o nome comercial Tagrisso®, sob os registros de número 1161802540019 e 1161802540027. É produzido pela Astrazeneca do Brasil. A forma de apresentação é de blister com 30 comprimidos de 40 mg ou 80 mg, cada. A via de administração é oral.

No mês de março de 2023, mesilato de osimertinibe tem um preço máximo de venda ao governo de R\$ 28.993,96 por blister de 30 comprimidos, seja na dose de 40 mg ou de 80 mg, sendo esse o custo mensal máximo por paciente tratado.

Estágio de incorporação ao SUS

Mesilato de osimertinibe não foi padronizado no SUS. Também não foi avaliado pela CONITEC para incorporação.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

As diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT)⁵ de carcinoma pulmonar do Ministério da Saúde recomenda que, para os pacientes com câncer metastático de pulmão de células não-pequenas com alteração do gene EGFR, pode ser usado erlotinibe ou gefitinibe no tratamento de primeira linha (paciente ainda não fez uso de nenhuma quimioterapia para tratar a metástase) ou mesmo segunda e terceira linha terapêuticas, quando há progressão da doença⁵.

Essas DDT afirmam que “muitos esquemas de quimioterapia sistêmica podem ser usados com finalidade paliativa, contendo medicamentos tais como cisplatina, carboplatina, etoposídeo, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associações, por até três linhas de tratamento”⁵.

Erlotinibe, gefitinibe e os outros medicamentos supracitados não fazem parte da RENAME. Os tratamentos de câncer são pagos por procedimento realizado (códigos SIGTAP), em vez de serem pagos por unidades (caixa, frasco, ampola, blister etc.) de medicamento dispensadas:

- 03.04.02.021-4 – *quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas avançado*: R\$ 1.100,00 — quimioterapia paliativa do carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio III com derrame pleural maligno ou estágio IV ou doença recidivada - performance status de 0 até 2, em caso de quimioterapia de 1ª linha, e de 0 a 1, em caso de quimioterapia de 2ª ou de 3ª linha.
- 03.04.04.009-6 – *quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (prévia)*: R\$ 1.100,00 — quimioterapia prévia a cirurgia ou concomitante a radioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio III.
- 03.04.05.017-2 – *quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante)*: R\$ 1.100,00 — quimioterapia adjuvante do carcinoma pulmonar de células não pequenas em estágio de II ou III.

Os códigos nos quais se enquadraria o tratamento de mesilato de osimertinibe para câncer de

pulmão de células não pequenas com mutações do EGFR são o código 03.04.02.021-4 (quimioterapia do carcinoma pulmonar avançado de células não pequenas, R\$ 1.100,00) ou o código 03.04.05.017-2 (quimioterapia do carcinoma pulmonar de células não pequenas (adjuvante), R\$ 1.100,00), a depender do estágio da doença. Entretanto esse valor não é suficiente, nem para cobrir tratamento com osimertinibe que custa de 30 a 40 mil reais por mês, nem com erlotinibe ou gefitinibe, que custa de 3 a 4 mil reais por mês. Esse valor custeia apenas a quimioterapia com carboplatina e etoposídeo, a combinação mais comumente usada⁵.

Objetivo:

Avaliar a eficácia e segurança de mesilato de osimertinibe comparado a gefitinibe, erlotinibe ou quimioterapia para o tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas com mutação do EGFR.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Mesilato de osimertinibe é mais eficaz e seguro que gefitinibe, erlotinibe ou quimioterapia para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e de segurança no tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas com mutação do EGFR?

P: Pessoas com câncer pulmonar de células não pequenas com mutação do gene de EGFR.

I: Mesilato de osimertinibe.

C: Erlotinibe, gefitinibe ou quimioterapia padrão disponível no SUS.

O: Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão) e segurança (eventos adversos graves).

S: Revisões sistemáticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. É uma de *overview* de revisões sistemáticas, que

segiu o protocolo proposto por Silva⁶.

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RSs sobre eficácia e segurança de mesilato de osimertinibe comparado a gefitinibe, erlotinibe ou quimioterapia para tratamento pessoas com câncer pulmonar de células não pequenas com mutação do gene de EGFR; RSs que incluíssem o maior número possível de ensaios clínicos disponíveis na literatura; RSs com meta-análise, resumizando os dados dos desfechos. Não houve restrições em relação a dosagem, placebo ou comparador ativo.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi realizada nas bases PUBMED e EPISTEMONIKOS no mês de março de 2023, utilizando estratégias descritas no quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(osimertinib) AND ((MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]))	60
Estratégia na base EPISTEMONIKOS	Resultados
osimertinib	153

Fonte: próprios autores

Seleção das evidências

A busca recuperou 213 estudos, no total. Foram selecionadas quatro RSs para triagem e posterior leitura completa. Ao final, dois estudos^{1,7} foram elegíveis para compor a amostra, considerando os critérios de inclusão estabelecidos.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2⁸

para revisões sistemáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências selecionadas

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da revisão sistemática incluída. A avaliação da qualidade dos estudos é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Zhao et al. ¹
Objetivo	Comparar a eficácia e a segurança dos tratamentos de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas com mutação do gene de EGFR.
Métodos	RS de 18 ECRs (n= 4628 participantes) avaliando 12 regimes de tratamento. Usou a ferramenta RoB para avaliar o risco de viés. Fez meta-análise de rede frequentista com modelo de efeitos fixos e avaliou a heterogeneidade. Também usou modelo bayesiano com simulação de Monte Carlo em Cadeias de Markov.
Conclusões	Osimertinibe foi associado a sobrevida livre de progressão significativamente mais longa e sobrevida global mais longa em comparação com outros tratamentos. No entanto, não houve diferenças significativas na taxa de resposta objetiva ou eventos adversos entre os diferentes tratamentos.
Limitações	O estudo tem várias limitações, incluindo fatores de confusão inevitáveis devido à sua natureza observacional, publicação potencial e viés de seleção e heterogeneidade metodológica entre os estudos. O estudo também não incluiu dados sobre a sobrevida global para todos os tratamentos e não estratificou os pacientes de acordo com fatores como tabagismo ou sexo, o que pode modificar os benefícios do tratamento. Além disso, questões sobre a eficácia dos tratamentos em uso sequencial ou de manutenção não foram investigadas. Finalmente, as estimativas imprecisas provavelmente foram devido a limitações do desenho do estudo FLAURA, alguns ensaios não tendo desfechos específicos e pacientes estratificados por deleção do exon 19 e mutações Leu858Arg não sendo estudados aleatoriamente nos ensaios.
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 ⁸).

Continua na próxima página...

Quadro 2. Continuação...

Estudo	Yang et al.⁷
Objetivo	Determinar os regimes terapêuticos ideais para câncer de pulmão de células não pequenas com mutação do gene de EGFR.
Métodos	RS de 25 ECRs (n= 6.965 participantes), avaliando 14 regimes de tratamento. Usou a ferramenta RoB para avaliar o risco de viés. Fez meta-análise de rede com modelo de efeitos aleatórios.
Conclusões	<p>Entre todos os tratamentos, mesilato de osimertinibe e gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede provavelmente eram os regimes mais eficazes.</p> <p>Mesilato de osimertinibe não é mais eficaz que quimioterapia sem pemetrexede ou quimioterapia baseada em pemetrexede para melhorar o desfecho de sobrevida global, mas é mais eficaz para melhorar o desfecho de sobrevida livre de progressão.</p> <p>Gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede era superior à quimioterapia, tanto para o desfecho de sobrevida global, quanto para o desfecho de sobrevida livre de progressão.</p>
Limitações	<p>Dificuldades em aplicar os achados à prática clínica devido ao desafio de integrar as características individuais do paciente na tomada de decisão do tratamento.</p> <p>Número limitado de ensaios clínicos randomizados para alguns regimes, especialmente entre análises de subgrupos, o que pode afetar a confiabilidade das análises.</p> <p>A fusão de múltiplas monoterapias de EGFR-TKIs de primeira geração na análise resultou na impossibilidade de comparar cada monoterapia de EGFR-TKIs de primeira geração com os outros regimes, o que pode produzir viés para meta-análises de rede.</p> <p>O desfecho primário para todos os estudos incluídos foi PFS, enquanto OS foi um desfecho secundário, resultando em menor confiabilidade dos resultados para OS em comparação com PFS. Os médicos e os pacientes geralmente se concentram mais no prolongamento da sobrevida global pelos medicamentos.</p> <p>Alguns resumos de conferências incluídos no estudo não forneceram informações relacionadas a algumas características clínicas, dificultando a análise de subgrupos.</p>
Evidência	Qualidade baixa (conforme AMSTAR-2 ⁸).

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2															Confia- bilidade	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		16
Yang et al. ⁷	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente Baixa
Zhao et al. ¹	S	S	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Criticamente Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A revisão sistemática de Yang et al.⁷ incluiu 25 ECRs (n= 6.965 participantes) e analisou os efeitos de 14 regimes terapêuticos para tratamento de câncer pulmonar de células não pequenas avançado com mutações ativadoras de EGFR. Para investigar o risco de viés de cada estudo revisado, usou a ferramenta RoB da Colaboração Cochrane. Fez meta-análise de rede com modelo de efeitos aleatórios, para comparar os resultados dos diversos regimes de tratamento. Não houve avaliação da qualidade do corpo das evidências por meio das ferramentas CiNeMa ou GRADE. Essa RS⁷ foi considerada como tendo criticamente baixa qualidade ou confiabilidade na avaliação pela ferramenta AMSTAR-2⁸.

A RS de Yang et al.⁷ encontrou que, na meta-análise indireta, mesilato de osimertinibe não é mais eficaz que quimioterapia sem pemetrexede (HR= 0,82 [0,59; 1,15] IC95%) ou quimioterapia baseada em pemetrexede (HR= 0,75 [0,52; 1,09] IC95%) para melhorar o desfecho de sobrevida global, mas é mais eficaz para melhorar o desfecho de sobrevida livre de progressão (quimioterapia sem pemetrexede, HR= 0,17 [0,09; 0,28] IC95%; quimioterapia baseada em pemetrexede, HR= 0,26 [0,13; 0,46] IC95%)⁷.

A revisão sistemática de Yang et al.⁷ ainda aponta que mesilato de osimertinibe não era superior a:

- gefitinibe associado a pemetrexede, na sobrevida global (HR= 0,88 [0,61; 1,28] IC95%) e na sobrevida livre de progressão (HR= 0,68 [0,32; 1,44] IC95%)⁷;

- gefitinibe associado apatinibe, na sobrevida global (HR= 1,04 [0,60; 1,78] IC95%) e na sobrevida livre de progressão (HR= 0,65 [0,31; 1,35] IC95%)⁷;
- erlotinibe associado a ramucirabe, na sobrevida global (HR= 0,96 [0,54; 1,70] IC95%) e na sobrevida livre de progressão (HR= 0,78 [0,38; 1,60] IC95%)⁷;
- erlotinibe associado a bevacizumabe, na sobrevida global (HR= 0,84 [0,58; 1,24] IC95%) e na sobrevida livre de progressão (HR= 0,77 [0,43; 1,37] IC95%)⁷.

Por outro lado, uma das publicações⁹ do estudo FLAURA indica que mesilato de osimertinibe (sobrevida global de 38,6 meses [34,5; 41,8] IC95%) é superior a gefitinibe ou erlotinibe (sobrevida global de 31,8 meses [26,6; 36,0] IC95%) para prolongar a sobrevida (HR= 0,79 [0,63; 0,98] IC95%), além de ter maior sobrevida livre de progressão. Esses medicamentos têm o mesmo perfil de segurança, mas mesilato de osimertinibe tem menor taxa de EAGs^{9,10}.

A RS de Yang et al.⁷ sugere que gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede era superior à quimioterapia, tanto para o desfecho de sobrevida global (comparação com quimioterapia baseada em pemetrexede, HR= 0,53 [0,40; 0,70] IC95%; comparação com quimioterapia sem pemetrexede, HR= 0,58 [0,44; 0,76] IC95%), quanto para o desfecho de sobrevida livre de progressão (comparação com quimioterapia baseada em pemetrexede, HR= 0,27 [0,16; 0,40] IC95%; comparação com quimioterapia sem pemetrexede, HR= 0,17 [0,09; 0,28] IC95%),⁷ o que faz com que essa associação de gefitinibe a quimioterapia baseada e pemetrexede seja preferível, em vez de mesilato de osimertinibe, para tratamento de pacientes com carcinoma pulmonar avançado com mutação de EGFR. Enfatiza-se que a comparação entre o tratamento de gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede e o tratamento de quimioterapia baseada em pemetrexede era baseada em ECR de comparação direta (*head-to-head*) entre os tratamentos, o que garante maior certeza nos resultados.

A RS de Zhao et al.¹ revisou 18 ECRs (n= 4628 participantes) avaliando 12 terapias para de câncer pulmonar de células não pequenas com mutações ativadoras de EGFR. Para avaliar o risco de viés de cada ECR incluído utilizou a ferramenta RoB da Colaboração Cochrane. Fez

meta-análise de rede frequentista com modelo de efeitos fixos e avaliou a heterogeneidade. Também usou modelo bayesiano com simulação de Monte Carlo em Cadeias de Markov. Não houve análise da qualidade do corpo das evidências através das ferramentas CiNeMa ou GRADE. A RS¹ foi classificada como sendo de criticamente baixa qualidade ou confiabilidade na análise pela ferramenta AMSTAR-2⁸.

A RS de Zhao et al.¹ sugeriu que, na meta-análise indireta, mesilato de osimertinibe é mais eficaz que quimioterapia sem pemetrexede (HR= 1,54 [1,17; 2,04] IC95%) ou quimioterapia baseada em pemetrexede (HR= 1,71 [1,18; 2,48] IC95%) para melhorar o desfecho de sobrevida global, bem como é mais eficaz para melhorar o desfecho de sobrevida livre de progressão (quimioterapia sem pemetrexede, HR= 0,24 [0,17; 0,33] IC95%; quimioterapia baseada em pemetrexede, HR= 0,16 [0,13; 0,20] IC95%)¹.

Ressalta-se que as revisões sistemática de Yang et al.⁷ e de Zhao et al.¹ tem resultados conflitantes entre si, quanto à superioridade de eficácia de mesilato de osimertinibe frente à quimioterapia sem pemetrexede ou baseada em pemetrexede no desfecho de sobrevida global. Ambas utilizam métodos de meta-análise de rede e fazer comparação indireta entre mesilato de osimertinibe e a quimioterapia. Ou seja, não foi baseada em ECR que fazia comparação direta (*head-to-head*) entre mesilato de osimertinibe e a quimioterapia, mas foi baseada nos resultados da comparação entre mesilato de osimertinibe com gefitinibe ou erlotinibe. Face a esse conflito e à característica de comparação indireta, há pouca confiança nessa conclusão de superioridade de mesilato de osimertinibe sobre quimioterapia com ou sem pemetrexede para aumentar a sobrevida global.

A revisão sistemática de Zhao et al.¹ ainda aponta que mesilato de osimertinibe é superior a gefitinibe (HR= 0,44 [0,37; 0,52] IC95%) e a erlotinibe (HR= 0,48 [0,40; 0,57] IC95%) nos desfechos de sobrevida livre de progressão, bem como no desfecho de sobrevida total (gefitinibe, HR= 1,58 [1,22; 2,04] IC95%; erlotinibe, HR= 1,59 [1,23; 2,06] IC95%).

O estudo AURA3¹¹ é um ECR no qual 419 pacientes que tinham falhado ao tratamento prévio com uma droga EGFR-TKIs e que apresentavam a mutação T790M em seus tumores foram randomizados a mesilato de osimertinibe ou tratamento com quimioterapia padrão (platina e

pemetrexede). O grupo mesilato de osimertinibe teve ganho de sobrevida livre de progressão (10,1 versus 4,4 meses) e, embora os pacientes do grupo quimioterapia tenham recebido mesilato de osimertinibe em linhas subsequentes de tratamento, o grupo que recebeu a droga-alvo de forma precoce aparentemente teve ganho de sobrevida total (26,8 versus 22,5 meses), todavia essa diferença não é estatisticamente significativa (HR= 0,87 [0,67; 1,12])¹¹. Assim, mesilato de osimertinibe não é superior à quimioterapia padrão usualmente disponível no SUS para prolongar a vida dos pacientes quando se aplica a segunda linha terapêutica.

Frente a todos esses dados supracitados, parece que gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede é uma opção preferível ao mesilato de osimertinibe para o desfecho primário de aumentar a sobrevida global, pois existe incerteza científica sobre a superioridade de mesilato de osimertinibe frente à quimioterapia, vistos os dados de conflitantes de meta-análise indiretas e ausência de ECR de comparação direta, mas há maior certeza sobre a superioridade do tratamento de gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede, já que há ECR comparando-o ao tratamento de quimioterapia baseada em pemetrexede.

Mesilato de osimertinibe é superior às duas opções terapêuticas recomendadas pelo SUS (gefitinibe e erlotinibe) para melhorar o desfecho primário de sobrevida global, bem como o desfecho secundário de sobrevida livre de progressão¹.

Por outro lado, mesilato de osimertinibe falhou em demonstrar superioridade à quimioterapia padrão para obter aumento da sobrevida global, conforme o dado do ECR AURA3¹¹. Já gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede é uma opção de tratamento também recomendada no SUS e é mais eficaz que a quimioterapia padrão (com ou sem pemetrexede). Por isto, gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede deve ser o tratamento de preferência a ser utilizado nos centros de referência oncológicos, visto que aumenta a sobrevida global.

Este estudo de revisão rápida apresenta algumas limitações: as RSs^{1,7} incluídas no presente estudo foram consideradas como sendo de baixa qualidade metodológica através da ferramenta AMSTAR-2⁸. Isto pode diminuir a confiabilidade das evidências apresentadas pelas RSs^{1,7}. Os ECRs disponíveis na literatura científica, incluídos na RSs^{1,7}, não tinham

amostras com número amostral de mega-ensaios (mais de mil participantes), o que pode ter induzido erro beta nas interpretações de algumas meta-análises de rede. Talvez isso induziu a interpretações errôneas sobre eficácia ou segurança dos medicamentos avaliados.

CONCLUSÃO

As evidências sugerem que mesilato de osimertinibe, em monoterapia, é mais eficaz que a monoterapia de gefitinibe ou de erlotinibe nos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas com mutação EGFR que não foram previamente tratados. Também mesilato de osimertinibe tem menor taxa de eventos adversos graves, apesar de tem o mesmo perfil de segurança que gefitinibe e erlotinibe.

Ainda, as evidências indicam que, em pacientes com câncer pulmonar de células não pequenas com mutação EGFR que tiveram falha em tratamento prévio com medicamentos EGFR-TKIs (gefitinibe, erlotinibe ou outros), mesilato de osimertinibe não é superior à quimioterapia padrão (platina e pemetrexede) para prolongar a sobrevida global, mas é mais eficaz para aumentar a sobrevida livre de progressão.

Para o tratamento de câncer pulmonar de células não pequenas avançado com mutação de EGFR, mesilato de osimertinibe não é mais eficaz que quimioterapia sem pemetrexede ou quimioterapia baseada em pemetrexede para melhorar o desfecho de sobrevida global, mas é mais eficaz para melhorar o desfecho de sobrevida livre de progressão. Já gefitinibe associado a quimioterapia baseada em pemetrexede era superior à quimioterapia baseada em pemetrexede ou sem pemetrexede, tanto para o desfecho de sobrevida global, quanto para o desfecho de sobrevida livre de progressão.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Aurélio, Maria Helha e Wattusy não têm vínculo com indústria farmacêutica. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não relatam outras fontes de potencial conflito de interesse.

Aprovação Ética

Não aplicável.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2019 Oct;367:15460. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.15460>.
2. Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* [Internet]. 2019 Aug;15(24):2857–71. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0270>.
3. Greenhalgh J, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Chaplin M, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Mar 18;2021(3). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010383.pub3>.
4. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>.
5. Ministério da Saúde (BR). Carcinoma de pulmão. In: *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2014. p. 171–82. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf.
6. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8;18(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>.
7. Yang F, Zhang W, Shang X, Liu N, Ma X, Qin J, et al. Comparison of the efficacy

and safety of first-line treatments based on clinicopathological characteristics for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2022;177:103760. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103760>.

8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku I M, Hamel C, Moran 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* [Internet]. 2017;358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

9. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(1):41–50. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.

10. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan;378(2):113–25. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1713137>.

11. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum–pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Nov;31(11):1536–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2100>.