

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VIZIMPRO (DACOMITINIB)

no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/07/2020

Vizimpro (dacomitinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): dacomitinib

Nome do medicamento: Vizimpro

Apresentações: 30 comprimidos revestidos por película, doseados a 15 mg, n.º registo 5770904; 30 comprimidos revestidos por película por 30 mg, n.º registo 5770912; 30 comprimidos revestidos por película doseados a 45 mg, n.º registo 5770920.

Titular da AIM: Laboratórios Pfizer, Lda

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vizimpro (dacomitinib) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico.

Face ao comparador gefitinib, o medicamento dacomitinib demonstrou superioridade em termos de eficácia, apesar de um aumento da toxicidade.

Face aos comparadores afatinib e erlotinib, o medicamento dacomitinib foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com dacomitinib é inferior ao custo da terapêutica com afatinib, erlotinib e gefitinib.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica.

A OMS estima que em Portugal serão diagnosticados em 2018, casos de cancro do pulmão, representado a terceira neoplasia mais frequente no País (quarta nas mulheres). O cancro do pulmão é em Portugal a principal causa de morte por doença oncológica, estimando-se 4 671 mortes pela doença em 2018 (17% de todas as mortes por doença oncológica). A prevalência estimada da doença num período de 5 anos é de 5 304 casos. Globalmente, apenas 18% dos doentes estão vivos ≥ 5 anos após o diagnóstico da doença. A maioria dos doentes são diagnosticados em estadios avançados (não curáveis), pelo que os números de incidência e mortalidade são muito semelhantes.

O cancro do pulmão é diagnosticado sobretudo após os 65 anos de idade, sendo a idade mediana de diagnóstico próxima dos 70 anos (1). O tabaco é ainda o principal fator de risco, causando 85 a 90% dos casos de cancro do pulmão (2). Em países que implementaram medidas antitabágicas eficazes, a incidência de novos casos de cancro do pulmão está a diminuir sobretudo no sexo masculino (assistindo-se a uma diminuição da incidência do carcinoma de tipo escamoso) e atingiu um plateau nas mulheres (3,4). Em Portugal assiste-se ainda ao aumento do número de novos casos no sexo feminino (5). Um estudo, realizado no Norte do País revelou que a maioria dos casos de cancro do pulmão em Portugal são diagnosticados em estadios avançados (25,2% dos doentes foram diagnosticados no estadio 3B e 48,6% no estadio IV) e que 22,9% dos doentes não tinham performance status para qualquer tratamento na altura do diagnóstico (5).

Devido ao elevado número de doentes com apresentação em estadios avançados e à má resposta à quimioterapia desta doença a sobrevivência do cancro do pulmão é de 17% aos 5 anos.

Vizimpro (dacomitinib)

Os carcinomas de células não pequenas (CPCNP) representam 85 a 90% dos carcinomas do pulmão sendo dois os subtipos principais: adenocarcinoma, o mais comum e carcinoma escamoso (ou epidermóide) (25-30%) (6) (8). Aproximadamente 57% dos doentes com CPCNP apresentam doença metastática no diagnóstico inicial, consistindo a terapêutica sistémica a base do tratamento.

Destes 75% serão adenocarcinomas e 16% têm MUTAÇÃO EGFR sensibilizadora aos ITK. Cerca de 65% dos doentes apresenta-se em estado avançado. Calcula-se cerca de 280 doentes novos por anos com CPNPC com MUTAÇÃO EGFR sensibilizadora aos ITK em estágio avançado.

O cancro do pulmão é a doença oncológica mais diagnosticada em todo o mundo (excluindo as neoplasias cutâneas não-melanocíticas) e a principal causa de morte por doença oncológica e também a com maior letalidade com uma sobrevivência de 15 a 17% aos cinco anos em todos os estadios

O elevado número de mortos abaixo dos 65 anos faz com que este seja o cancro com maior número de anos vida perdidos e também um dos cancros com maior número de anos de vida útil perdidos (7).

A mortalidade ronda 4000 casos/ano, dos quais 80%-85% são CPNPC. Destes 75% serão adenocarcinomas e destes 16% têm MUTAÇÃO EGFR sensibilizadora aos ITK.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O dacomitinib é um inibidor da cinase EGFR, que restringe certas mutações ativadoras do EGFR, como as substituições do exão 19 e do exão 21 L858R. Demonstrou também inibição da autofosforilação do EGFR e HER2, bem como inibição do crescimento tumoral.

Dacomitinib está disponível em comprimidos biconvexos redondos, azuis, revestidos por película, de 15 mg, 30 mg e 45 mg. A posologia recomendada é de 45mg por via oral, uma vez ao dia. Em caso de reação adversa a redução da dose diária deve ser feita para 30mg e posteriormente para 15mg se necessário.

Para a indicação terapêutica em avaliação, “tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não-pequenas (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)” já existem 3 medicamentos no mercado, com avaliação económica favorável. São eles o erlotinib, o gefitinib e o afatinib. O osimertinib é um ITK de 3.ª geração, oral, potente e irreversível. Está também indicado no tratamento de primeira linha no CPNPC metastático, em cujo tumor haja a deleção do exão 19 ou exão 21, L858R do EGFR e da T790M.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)	Dacomitinib	Erlotinib Gefitinib Afatinib*	Utilizados na prática clínica, com validação científica e com AIM aprovada

*Apenas adenocarcinomas

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela II. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

Tabela II - *Outcomes e classificação da sua importância.*

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	6	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
<i>Medidas de Segurança</i>		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Ensaio ARCHER 1050

Desenho de estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, multicêntrico e sem ocultação que comparou a eficácia e segurança no tratamento em primeira linha de dacomitinib vs. gefitinib em 452 doentes (de 71 centros) recém-diagnosticados com CPNPC localmente avançado, não candidato a cirurgia ou radioterapia curativa, ou CPNPC metastático, com mutações ativadoras do EGFR.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos (≥ 20 anos no Japão ou Coreia do Sul) com confirmação histológica ou patológica de CPNPC no estadio IIIB/IV ou recidivante (com um período livre de doença de, pelo menos, 12 meses entre conclusão da terapêutica adjuvante ou neoadjuvante e recidiva), com pelo menos uma lesão alvo sem irradiação prévia e mensurável de acordo com os critérios RECIST 1.1, com presença documentada de pelo menos uma mutação EGFR (deleção no exão 19 ou mutação Leu858Arg [L858R], com ou sem mutação Thr790Met [T790M]). A confirmação histológica e/ou citopatológica de adenocarcinoma (ou variantes) foi requerida antes do rastreio e o estado mutacional do EGFR foi determinado antes da aleatorização.

Os critérios de exclusão foram: evidência de histologia ou citologia mista, ou ambas, que incluísse elementos tumorais de pequenas células ou carcinóide, mutações EGFR atípicas, história de metástases cerebrais ou leptomeníngeas, história ou suspeita de pneumonite não infecciosa difusa ou doença pulmonar intersticial, qualquer tratamento sistémico prévio para doença avançada ou metastática, tratamento prévio com um EGFR-ITK ou outro ITK, e doença cardiovascular considerável ou não controlada.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1 para tratamento com dacomitinib 45 mg uma vez por dia e para tratamento com gefitinib 250 mg uma vez por dia e estratificados de acordo

Vizimpro (dacomitinib)

com a raça (Japoneses vs. Chineses vs. Asiáticos do Leste vs. não- Asiáticos) e com o estado mutacional EGFR (del19 vs. L858R).

A aleatorização foi realizada por um código gerado por computador, e a alocação atribuída por um sistema de voz interativo.

O estudo foi *open-label*, sendo que os doentes e os investigadores não estavam cegos para o braço de estudo.

Procedimentos

Os doentes no grupo de intervenção receberam dacomitinib oral 45mg/dia em ciclos de 28 dias. Os doentes no grupo controlo receberam gefitinib oral 250mg/dia em ciclos de 28 dias. Eram permitidas reduções de dose de dacomitinib e de gefitinib, como forma de gestão da toxicidade relacionada com o tratamento.

Em ambos os grupos, o tratamento era descontinuado se se verificasse progressão da doença, início de outra terapia oncológica, toxicidade inaceitável, ausência de adesão, retirada do consentimento ou morte.

As avaliações imagiológicas (TC ou RMN) foram realizadas no período de *screening*, no fim dos ciclos 1 e 2 e no final de ciclos alternados até ao final do tratamento.

Outcomes

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS), determinada por revisão independente com ocultação e definida como o tempo entre aleatorização e progressão da doença ou morte por qualquer causa, na população por intenção de tratar (ITT).

Os objetivos secundários incluíram PFS por avaliação do investigador, taxa de resposta objetiva (ORR, definida como a melhor resposta global, quer resposta completa ou resposta parcial, onde melhor resposta global é a melhor resposta registada desde o início do tratamento até progressão da doença) por avaliação independente e pelo investigador, duração de resposta por avaliação independente e pelo investigador (DoR; definida como o tempo desde a primeira documentação de resposta objetiva até data de progressão da doença ou morte por qualquer causa), sobrevivência global (OS, definida como o tempo desde aleatorização até morte por

Vizimpro (dacomitinib)

qualquer causa) e sobrevivência global aos 30 meses (definida pela probabilidade de um doente estar vivo aos 30 meses a partir da data de aleatorização).

Outros objetivos secundários foram a segurança e os resultados reportados pelos doentes (PROs), sendo que os PROs incluíram a variação global desde a linha de base e tempo até deterioração na dor, dispneia, fadiga ou tosse, de acordo com as escalas *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) e módulo correspondente ao cancro do pulmão (QLQ-L13) e questionário *EuroQoL 5-Dimension* (EQ-5D).

Análise estatística

Para detetar uma melhoria igual ou superior a 50% na PFS no grupo dacomitinib vs. grupo gefitinib na população ITT, com um poder de 90% e um nível de significância unicaudal de 0,025, foi estimado ser necessária uma dimensão amostral de 440 doentes com um mínimo de 256 eventos (PFS). De acordo com o plano de análise estatística, a análise final de OS ocorrerá após, pelo menos, 201 mortes.

Os subgrupos pré-especificados para a análise de subgrupos foram idade (<65 anos vs. ≥65 anos), sexo, ECOG PS (0 vs. 1), raça (Asiáticos vs. não-Asiáticos), história de tabagismo (não-fumador vs. ex- ou atual fumador), e tipo de mutação EGFR na aleatorização (deleção no exão 19 vs. mutação Leu858R). Foi também conduzida uma análise exploratória *post-hoc* da PFS nos doentes respondedores do subgrupo Asiáticos e do subgrupo não-Asiáticos.

A OS foi avaliada desde a data de aleatorização até à data da morte por qualquer causa. Na ausência de morte confirmada, o tempo de sobrevivência foi censurado pela última data conhecida em que o doente se encontrava vivo. A OS aos 30 meses foi definida como a probabilidade do doente estar vivo aos 30 meses desde a aleatorização e estimada pelo método Kaplan-Meier com um IC 95% bicaudal.

Resultados

Fluxo de doentes

De maio de 2013 a março de 2015 foram aleatorizados 452 doentes para um dos grupos de tratamento: dacomitinib (n=227) ou gefitinib (n=225). A duração mediana do tratamento à data de *cut-off* (29 de julho 2016) era de 15,3 meses (IQR 6,9–20,9) no grupo

intervenção e de 12,0 meses (IQR 7,3–18,4) no grupo controlo. À data de *cut-off*, 29% dos doentes no grupo de intervenção estavam ainda a ser tratados e 17% no grupo de controlo.

A Figura 2 descreve o fluxo global de doentes.

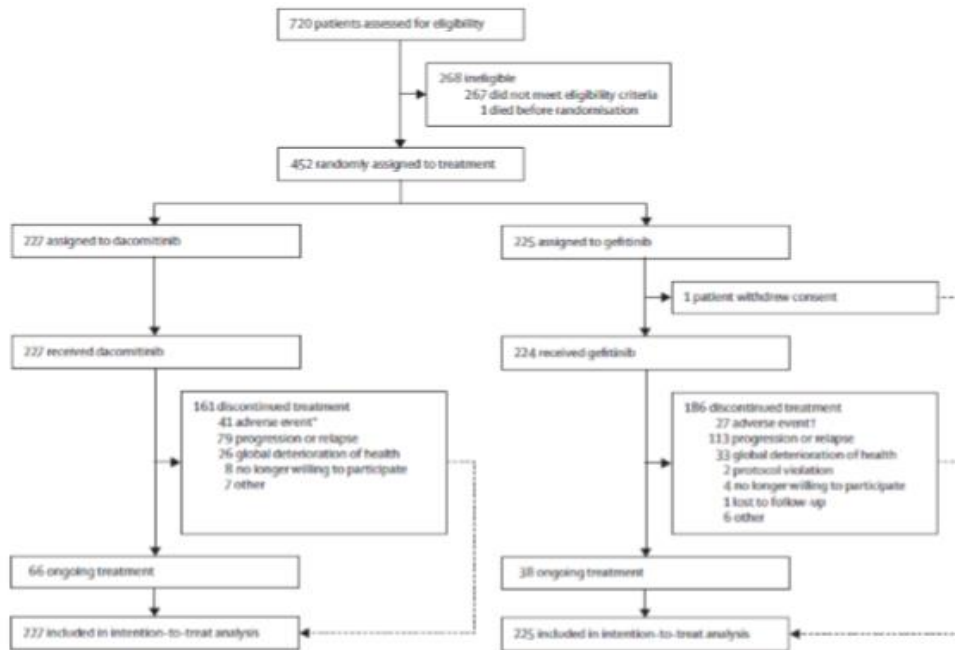


Figura 1 - Fluxo de doentes do ensaio ARCHER (fonte: extraído da referência 1).

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes estão representadas na tabela III, e são equilibradas entre os dois braços do ensaio.

Tabela III - Características basais dos doentes incluídos (fonte: extraído da referência 1).

	Dacomitinib (n=227)	Gefitinib (n=225)
Age, years		
Median	62 (53-68)	61 (54-68)
<65	133 (59%)	140 (62%)
≥65	94 (41%)	85 (38%)
Sex		
Male	81 (36%)	100 (44%)
Female	146 (64%)	125 (56%)
Race (self-identified)		
White	56 (25%)	49 (22%)
Black	1 (<1%)	0
Asian	170 (75%)	176 (78%)
Japanese	40 (18%)	41 (18%)
Chinese	114 (50%)	117 (52%)
Other east Asian	16 (7%)	18 (8%)
ECOG performance status		
0	75 (33%)	62 (28%)
1	152 (67%)	163 (72%)
Disease stage at screening		
Stage IIIB	18 (8%)	16 (7%)
Stage IV	184 (81%)	183 (81%)
Unknown*	25 (11%)	26 (12%)
Smoking status		
Never	147 (65%)	144 (64%)
Former	65 (29%)	62 (28%)
Current	15 (7%)	19 (8%)
Type of EGFR mutation†		
Exon 19 deletion‡	134 (59%)	133 (59%)
Leu858Arg§	93 (41%)	92 (41%)

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
 *Newly diagnosed with stage IV at time of study entry. †EGFR mutations (at randomisation) were identified from tumour specimens. ‡At randomisation, two patients in the gefitinib group (and none in the dacomitinib group) had the Thr790Met mutation. §At randomisation, two patients in the dacomitinib group (and none in the gefitinib group) had the Thr790Met mutation.

Eficácia

Sobrevida livre de progressão (PFS)

A duração mediana de seguimento para a PFS, na população ITT, foi de 22,1 meses (IC 95%: 20,3-23,9). De acordo com a revisão independente, 136/227 doentes (60%) no grupo dacomitinib e 179/225 doentes (80%) no grupo gefitinib progrediram. A PFS mediana foi de 14,7 meses (IC 95%: 11,1-16,6) no grupo dacomitinib e de 9,2 meses (IC 95%: 9,1-11,0) no grupo gefitinib (HR 0,59 [IC 95%: 0,47-0,74]; $p < 0,0001$). O objetivo primário foi alcançado e dacomitinib apresentou uma PFS significativamente mais longa (5,5 meses) vs. gefitinib, com uma redução do risco de progressão ou morte de 41%. A PFS estimada aos 24 meses, por revisão independente, foi de 30,6% (IC 95%: 23,8-37,5) no grupo dacomitinib e 9,6% (IC 95%: 5,6-15,0) no grupo gefitinib.

Vizimpro (dacomitinib)

A PFS por avaliação do investigador foi consistente com a PFS por avaliação independente: a PFS mediana nos grupos dacomitinib e gefitinib foi de 16,6 meses (IC 95%: 12,9-18,4) e 11,0 meses (IC 95%: 9,4-12,1), respetivamente (HR 0,62 [IC 95%: 0,50- 0,78]).

A análise por subgrupos da PFS (avaliação independente) em função das características basais pré-especificadas mostrou resultados consistentes com os da análise principal, com uma redução do risco de progressão ou morte em todos os subgrupos analisados (Figura 3).

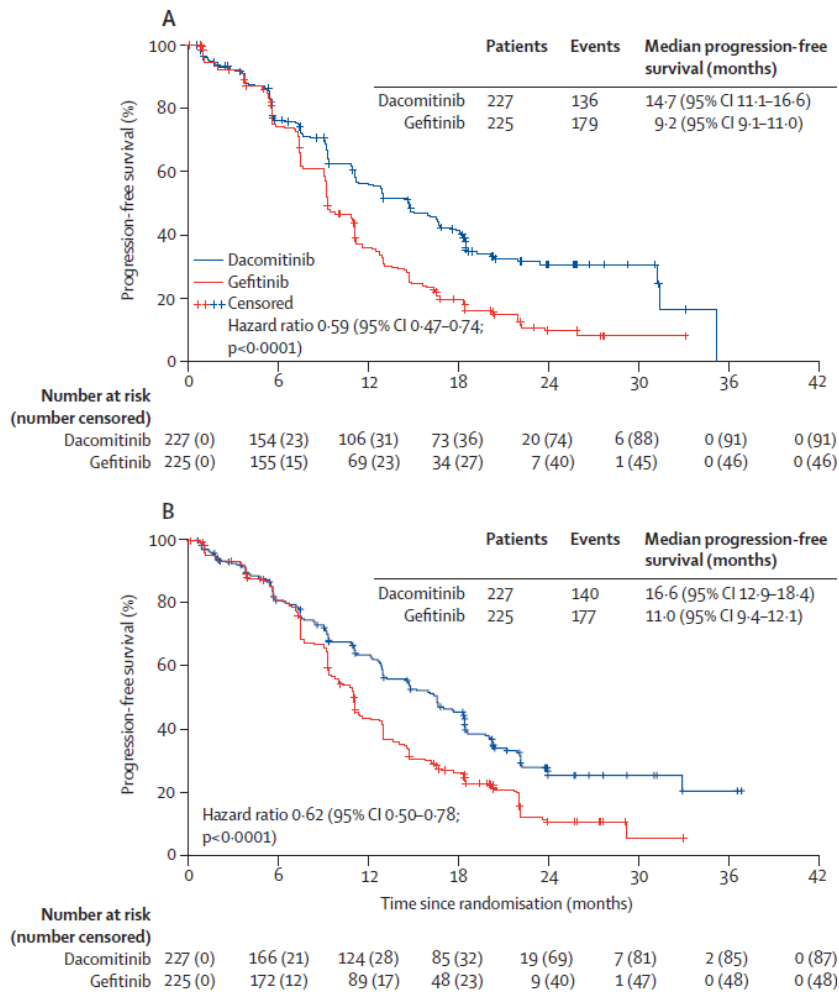


Figura 2 - Análise de subgrupos - PFS (fonte: referência 1).

Taxa de resposta

A proporção de doentes que alcançou uma resposta objetiva (avaliação independente) foi elevada nos dois grupos (grupo dacomitinib: 75% [IC 95%: 69-80]; grupo gefitinib: 72% [IC 95%: 65-77]) (Tabela IV).

Tabela IV - Taxa de resposta (extraído da referência 1).

	Dacomitinib (n=227)	Gefitinib (n=225)	p value
Type of response			
Complete response	12 (5%)	4 (2%)	..
Partial response	158 (70%)	157 (70%)	..
Stable disease	30 (13%)	27 (12%)	..
Progressive disease	12 (5%)	15 (7%)	..
Could not be evaluated	15 (7%)	22 (10%)	..
Objective response	170 (75%; 69-80)	161 (72%; 65-77)	0.4234*
Median duration of response, months†	14.8 (12.0-17.4)	8.3 (7.4-9.2)	<0.0001‡

Data are n (%; 95% CI) or median (95% CI). *Two-sided Pearson's χ^2 test. †Calculated with the Kaplan-Meier method from time of the first documented response until date of progression or the last Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) assessment for patients who did not have disease progression. ‡Two-sided Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by EGFR mutation status at randomisation (exon 19 deletion vs Leu858Arg mutation) and by race (Japanese vs Chinese and other east Asian vs non-Asian).

Nos doentes respondedores, a duração da resposta (avaliação independente) foi mais longa no grupo dacomitinib comparativamente ao grupo gefitinib (HR 0,40 [IC 95%: 0,31-0,53]; $p < 0,0001$). A duração mediana de resposta no grupo dacomitinib foi de 14,8 meses (IC 95%: 12,0-17,4) e de 8,3 meses (IC 95%: 7,4-9,2) no grupo gefitinib.

Os resultados por avaliação do investigador foram consistentes com os da revisão independente: 75% vs. 70% dos doentes apresentaram uma resposta objetiva e a duração mediana de resposta foi de 15,9 meses (IC 95%: 13,8-17,6) vs. 9,2 meses (IC 95%: 0,42- 0,71) nos grupos dacomitinib e gefitinib, respetivamente (HR 0,55 [IC 95%: 0,42-0,71]). Nos doentes cuja dose foi reduzida, a ORR foi similar à de todos os doentes tratados com dacomitinib (79,3% [IC 95%: 72,0-85,5] e 74,9% [IC 95%: 68,7-80,4], respetivamente).

Sobrevida global

À data de corte dos dados (29 julho 2016), os dados de OS não estavam maduros, registando-se apenas 167 eventos (76/227 [33%] no grupo dacomitinib e 91/225 [40%] no grupo gefitinib.

À nova data de corte de dados (17 julho 2017), o tempo mediano de seguimento para a OS foi de 31,1 meses para dacomitinib e 31,4 meses para gefitinib, tendo ocorrido 220 mortes: 103 (45,4%) no grupo dacomitinib e 117 (52,0%) no grupo gefitinib.

Vizimpro (dacomitinib)

A OS foi significativamente mais longa com dacomitinib comparativamente a gefitinib (HR 0,76 [IC 95%: 0,58-0,99]); a OS mediana com dacomitinib foi de 34,1 meses (IC 95%:29,5- 37,7) e com gefitinib 26,8 meses (IC 95%: 23,7-32,1). Nos doentes tratados com dacomitinib, verificou-se uma redução do risco de morte de 24% (HR 0,76 [IC 95%: 0,58- 0,99]) (Figura 3).

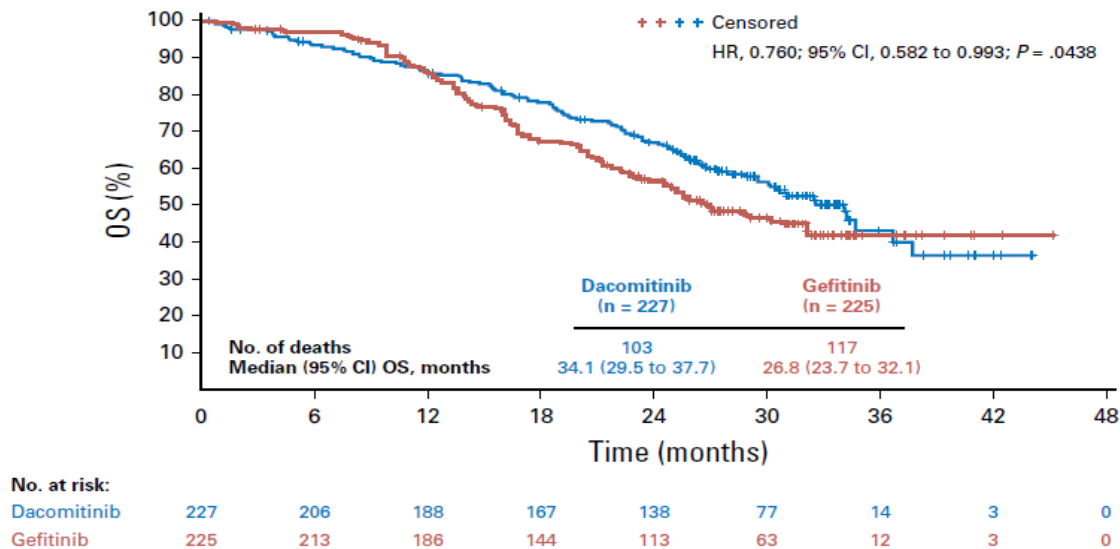


Figura 3 - Sobrevida global (extraído da referência 1).

A OS aos 30 meses foi também mais elevada no grupo dacomitinib vs. grupo gefitinib (56,2% [IC 95%: 49,0%-62,8%] vs. 46,3% [IC 95%:39,3%-53,1%], respetivamente).

Apesar do estudo não ter sido desenhado para testar interações entre os dois tratamentos, a análise de subgrupos com base nas características basais pré-determinadas foi, na generalidade, consistente com a análise primária de OS.

Segurança

Eventos adversos

Foram reportados eventos adversos (EAs) por qualquer causa em 99% e 98% dos doentes dos grupos dacomitinib e gefitinib. Os EAs mais comuns nos doentes do grupo dacomitinib foram diarreia (87%), paroníquia (62%), dermatite acneiforme (49%) e estomatite (44%), enquanto os EAs mais comuns nos doentes do grupo gefitinib foram diarreia (56%) e aumento da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (39% e 36%). Os EAs de grau 3/4 mais frequentemente reportados foram dermatite acneiforme (14% dacomitinib vs. 0%

Vizimpro (dacomitinib)

gefitinib), diarreia (8% vs. 1%) e aumento da ALT (1% vs. 8%). A frequência de EAs de grau 4 foi similar em ambos os grupos (2% em cada).

Tabela V - Efeitos adversos (extraído da referência 1).

	Dacomitinib (n=227)				Gefitinib (n=224)			
	Grades 3-5	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3-5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any adverse event	83 (37%)	116 (51%)	5 (2%)	22 (10%)	128 (57%)	92 (41%)	5 (2%)	20 (9%)
Diarhoea	178 (78%)	19 (8%)	0	1 (-1%)	121 (55%)	2 (1%)	0	0
Paronychia	121 (54%)	17 (7%)	0	0	42 (19%)	3 (1%)	0	0
Dermatitis acneiform	80 (35%)	31 (14%)	0	0	64 (29%)	0	0	0
Stomatitis	91 (40%)	8 (4%)	0	0	39 (17%)	1 (-1%)	0	0
Decreased appetite	61 (28%)	7 (3%)	0	0	54 (24%)	1 (-1%)	0	0
Dry skin	60 (28%)	3 (1%)	0	0	38 (17%)	0	0	0
Weight decreased	53 (23%)	5 (2%)	0	0	36 (16%)	1 (-1%)	0	0
Alopecia	52 (23%)	1 (-1%)	0	0	28 (12%)	0	0	0
Cough	48 (21%)	0	0	0	41 (18%)	1 (-1%)	0	0
Pruritus	44 (19%)	1 (-1%)	0	0	28 (13%)	3 (1%)	0	0
ALT increased	42 (19%)	2 (1%)	0	0	69 (31%)	19 (8%)	0	0
Corjunctivitis	43 (19%)	0	0	0	9 (4%)	0	0	0
Nausea	40 (18%)	3 (1%)	0	0	48 (21%)	1 (-1%)	0	0
AST increased	42 (19%)	0	0	0	72 (32%)	9 (4%)	0	0
Rash	30 (13%)	10 (4%)	0	0	14 (6%)	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	31 (14%)	2 (1%)	0	0	7 (3%)	0	0	0
Pain in extremity	31 (14%)	0	0	0	26 (12%)	0	0	0
Dyspnoea	25 (11%)	4 (2%)	1 (-1%)	0	24 (11%)	4 (2%)	0	2 (1%)
Asthenia	24 (11%)	5 (2%)	0	0	25 (11%)	3 (1%)	0	0
Constipation	29 (13%)	0	0	0	35 (16%)	0	0	0
Mouth ulceration	28 (12%)	0	0	0	13 (6%)	0	0	0
Maculopapular rash	18 (8%)	10 (4%)	0	0	26 (12%)	1 (-1%)	0	0
Upper respiratory tract infection	25 (11%)	3 (1%)	0	0	28 (13%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	24 (11%)	2 (1%)	0	0	28 (13%)	0	0	0
Dermatitis	21 (9%)	4 (2%)	0	0	8 (4%)	1 (-1%)	0	0
Insomnia	23 (10%)	1 (-1%)	0	0	31 (15%)	0	0	0
Anaemia	20 (9%)	2 (1%)	0	0	11 (5%)	5 (2%)	0	0
Chest pain	22 (10%)	0	0	0	32 (14%)	0	0	0
Hypokalaemia	11 (5%)	9 (4%)	2 (1%)	0	9 (4%)	4 (2%)	0	0
Vertigo	18 (8%)	2 (1%)	0	0	29 (13%)	0	0	0
Back pain	18 (8%)	0	0	0	14 (6%)	1 (-1%)	0	0
Periocular rash	6 (3%)	8 (4%)	0	0	3 (1%)	0	0	0
Hypertension	10 (4%)	1 (1%)	0	0	6 (3%)	4 (2%)	0	0
Disease progression	0	0	0	8 (4%)	0	0	0	11 (5%)
Pleural effusion	1 (-1%)	5 (2%)	0	0	4 (2%)	1 (-1%)	0	1 (-1%)
Lymphocyte count decreased	0	5 (2%)	0	0	2 (1%)	0	0	0
Abnormal hepatic function	2 (1%)	0	0	0	3 (1%)	4 (2%)	0	0

Data are n (%). ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase. The table lists all cases, maximum grade adverse events reported in at least 10% of patients in either treatment group at grades 3-5, and adverse events reported at grade 3-5 in at least 2% of patients in either treatment group. Appendix 6 shows all cases, maximum grade adverse events reported in at least 10% of patients in either treatment group at grades 3-5 and all adverse events reported at grade 3-5.

Em cerca de 27% e 22% dos doentes do grupo dacomitinib e gefitinib, respetivamente, foram reportados EAs graves. Os EAs graves relacionados com o tratamento foram notificados em 9% dos doentes em dacomitinib e em 4% dos doentes em gefitinib. Foram notificadas 22 mortes (10%) no grupo dacomitinib e 20 mortes (9%) no grupo gefitinib.

Durante o período em tratamento e até 28 dias após a última dose, 3 doentes morreram por toxicidade da medicação em estudo (2 doentes do grupo dacomitinib e 1 doente do grupo gefitinib). A descontinuação permanente do tratamento por EAs relacionados com o tratamento ocorreu em 10% dos doentes do grupo dacomitinib e em 7% dos doentes do grupo gefitinib. As descontinuações temporárias ocorreram em 78% dos doentes do grupo com dacomitinib

Vizimpro (dacomitinib)

(duração mediana de 0,5 meses [intervalo interquartil: 0,2-0,9]) e em 54% dos doentes do grupo gefitinib (duração mediana 0,2 meses [IIQ: 0,1-0,5]). Houve reduções de dose em 66% dos doentes do grupo dacomitinib, sendo permitida a redução para 30 mg e 15 mg por dia; o tempo mediano até à primeira redução foi de 2,8 meses (1,3-4,2) e a duração mediana da redução de dose foi de 11,3 meses (IIQ: 4,8-18,9). No grupo gefitinib, houve reduções de dose em 8% dos doentes; o tempo mediano até à primeira redução foi de 3,3 meses (2,4-4,2).

Qualidade de vida

Os resultados basais reportados pelo doente para os questionários QLQ-C30, QLQ-LC13 e EQ-5D foram similares entre os grupos de tratamento. A pontuação máxima possível é de 100, sendo que pontuações mais elevadas indicam melhor qualidade de vida (QdV). As pontuações das escalas funcionais variaram entre 79,0 e 87,4 nos doentes tratados com dacomitinib e entre 79,5 e 87,3 no grupo gefitinib. As pontuações nas escalas de sintomas também foram similares entre grupos de tratamento na *baseline*; as pontuações mais elevadas (indicando sintomas mais graves) foram tosse, dispneia e dor em ambos os grupos.

Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida global observada entre os dois grupos de tratamento, favorecendo o gefitinib (0,20 para o dacomitinib vs. 4.94 para gefitinib, $p=0,0002$).

Meta-análise em rede realizada pelo titular

Desenho de estudo

A empresa submeteu uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (NMA) que teve por objetivo comparar a eficácia e segurança de dacomitinib vs. TKIs comparadores, no tratamento de primeira linha do CPNPC EGFR-positivo. De forma a não quebrar a aleatorização de ensaios que incluíram doentes com EGFR-positivo e EGFR-negativo, esta NMA incluiu apenas ensaios em que doentes com mutação EGFR-positiva foram molecularmente seleccionados a priori da aleatorização.

Métodos

A meta-análise em rede (NMA) foi baseada numa revisão sistemática, que foi realizada de acordo com as *guidelines* publicadas pela Universidade de York (referenciadas pelo National Institute for Health and Care Excellence in the UK - NICE).

Não são mencionadas as bases de dados em que foi realizada a pesquisa.

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta e das listas de referências dos artigos incluídos.

A pesquisa e seleção de estudos foi realizada por dois autores de forma independente.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com a *NICE Quality Appraisal Checklist*.

Foram incluídos ensaios aleatorizados e controlados e estudos observacionais que cumprissem os critérios de inclusão apresentados na tabela VI.

Tabela VI - Critérios de inclusão dos estudos na revisão (fonte: referência 2).

PICOS	Inclusion	Exclusion
Population	Adults (≥18) with locally advanced (stage IIIb) or metastatic (stage IV) EGFR mutation positive NSCLC previously untreated with systemic cancer therapies (i.e., receiving first-line therapy)	<ul style="list-style-type: none"> Mixed populations with less than 80% of adult patients diagnosed with locally advanced/metastatic EGFR mutation positive NSCLC^a Populations receiving first-line maintenance therapy only Populations with recurrent cancers (i.e., those receiving 2L+ treatments) <p>Note: Subgroups must entirely compose a population of interest to be included.</p>
Interventions ^b	Targeted therapies <ul style="list-style-type: none"> dacomitinib erlotinib gefitinib icotinib afatinib osimertinib olmutinib erlotinib in combination with bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Chemotherapies not compared to a targeted therapy TKI + chemotherapy
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> Any of the included interventions Chemotherapy (if compared to one of the included interventions) Best supportive care/placebo Radiotherapy in combination with TKI or chemotherapy (not as monotherapy) 	<ul style="list-style-type: none"> TKI + chemotherapy
Outcomes	Efficacy <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival (including restricted mean survival time) Overall survival (including restricted mean survival time) 	
Study design	<ul style="list-style-type: none"> RCTs Systematic reviews of RCTs Meta-analyses of SLR of RCTs 	<ul style="list-style-type: none"> Case reports/series or cross-sectional studies Non-systematic (narrative) reviews Letters/commentaries/editorials Studies with sample size < 20 patients (or at least 10 per arm) Non-randomised studies (trials or observational studies)
Language restrictions	English language publications	Non-English language publications

Os *outcomes* de interesse selecionados para a meta-análise em rede foram: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP).

Análise estatística

Foi feita uma análise de exequibilidade, em que foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, proporção de doentes em estadio IV, hábitos tabágicos, proporção de doentes com deleção 19 e mutação L858R. Foi considerado que as características dos doentes estavam equilibradas entre estudos, e que não havia evidência de interações nos ensaios que reportaram potenciais modificadores de efeito (embora poucos reportassem).

Com base nestes resultados, foi realizada uma NMA bayesiana tradicional, de acordo com as *guidelines* “NICE Decision Support Unit recommendations for evidence synthesis and NMA”.

Foram realizados modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios, e selecionado o modelo mais adequado de acordo com o *deviance information criterion* (DIC).

Foram usados modelos de riscos proporcionais de Cox (e respetivos intervalos credíveis) como estimativa de efeito relativo do tratamento.

A análise foi realizada pelo software R versão 3.4.3.

Resultados

Foram identificados 19.852 artigos, dos quais foram incluídos 15 ensaios clínicos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. Destes, apenas 11 foram incluídos na rede de evidência.

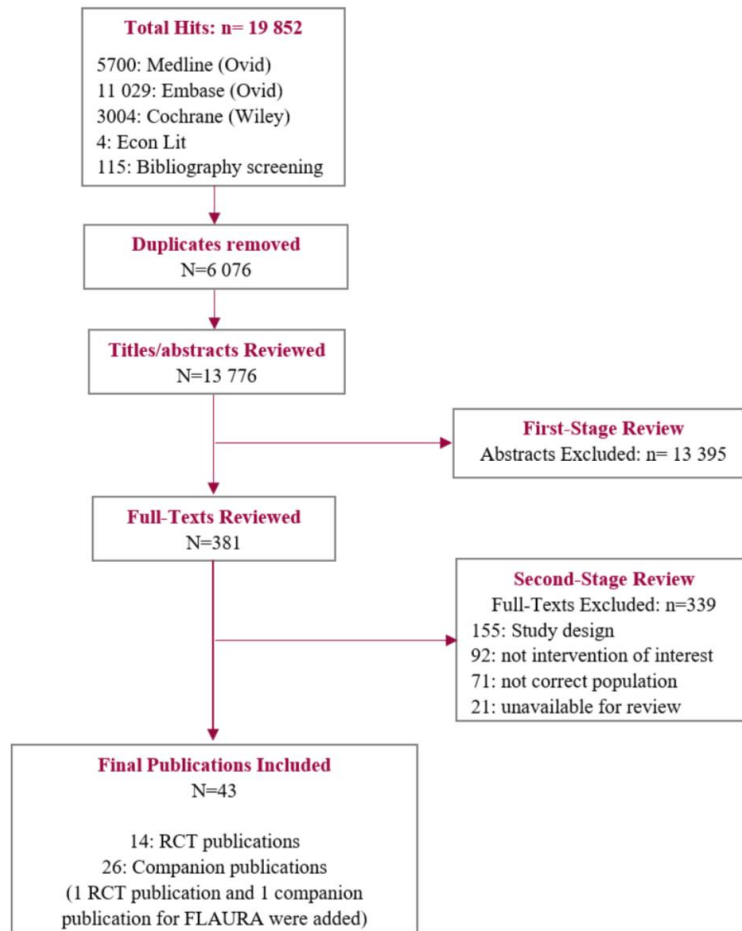


Figura 4 - Fluxograma da pesquisa (fonte: referência 2).

Tabela VII - Ensaios incluídos na NMA (fonte: referência 2).

Trial Name	Author	Date of Publication	TKI A	TKI B	Chemotherapy	Primary Publication Source	Included in NMA
ARCHER 1050	Wu	September 2017	Dacomitinib	Gefitinib	-	Journal article	Yes
CONVINCE	Shi	August 2017	Icotinib	-	Cisplatin + Pemetrexed	Journal article	Yes
CTONG-1201	Wu	2017	Icotinib	-	Whole Brain Irradiation + Chemotherapy	Conference abstract	No
ENSURE	Wu	June 2015	Erlotinib	-	Cisplatin + Gemcitabine	Journal article	Yes
EURTAC	Rossell	January 2012	Erlotinib	-	Cisplatin + Docetaxel/Cisplatin + Gemcitabine/ Carboplatin + Docetaxel + Gemcitabine	Journal article	No
FLAURA	Soria	November 2017	Osimertinib	Erlotinib or Gefitinib	-	Journal article	Yes
Han 2017	Han	May 2017	Gefitinib	-	Carboplatin + Pemetrexed	Journal article	Yes
JO25567	Seto	August 2014	Erlotinib	Erlotinib + Bevacizumab	-	Journal article	Yes
LUX-Lung 3	Sequist	September 2013	Afatinib	-	Cisplatin + Pemetrexed	Journal article	Yes
LUX-Lung 6	Wu	January 2014	Afatinib	-	Cisplatin + Gemcitabine	Journal article	Yes
LUX-Lung 7	Park	May 2016	Afatinib	Gefitinib	-	Journal article	Yes
NEJ002	Maemondo	January 2010	Gefitinib	-	Carboplatin + Paclitaxel	Journal article	No
OPTIMAL	Zhou	August 2011	Erlotinib	-	Carboplatin + Gemcitabine	Journal article	Yes
Patil 2017	Patil	January 2017	Gefitinib	-	Carboplatin + Pemetrexed	Journal article	Yes
WJTOG3405	Mitsudomi	February 2010	Gefitinib	-	Cisplatin + Docetaxel	Journal article	No

Tabela VIII - Características dos doentes dos ensaios incluídos (fonte: referência 2).

Trial Name	Arm	Number of participants randomised	Median Age, yrs	Males, %	Asian, %	ECOG 0, %	ECOG 1, %	Presence of Brain Metastases, %	Stage IV, %	Never smoker, %	Del 19, %	L858R, %	Networks
ARCHER 1050	DAC	227	62	36%	75%	33%	67%	0%	81%	65%	59%	41%	All
	GEF	225	61	44%	78%	28%	72%	0%	81%	64%	59%	41%	
CONVINCE	ICO	148	56	29%	100% ^a	95% ^c	NR	28%	91%	78%	54%	46%	Regional
	CIS + PEM	137	56	31%	100% ^a	95% ^c	NR	29%	89%	79%	54%	46%	
ENSURE	ERL	110	58	38%	100% ^a	14%	78%	0%	91%	72%	52%	48%	All
	CIS + GEM	107	56	39%	100% ^a	15%	78%	0%	93%	69%	57%	43%	
FLAURA	OSI	279	64	36%	62%	40%	60%	19%	95%	65%	NR	NR	BC
	ERL/GEF	277	64	38%	62%	42%	58%	23%	95%	64%	NR	NR	
Han, 2017	GEF	41	NR	44%	100% ^a	22%	78%	0%	88%	66%	51%	49%	Combined
	CAR + PEM	40	NR	43%	100% ^a	25%	75%	0%	83%	73%	50%	50%	
JO25567	ERL	77	67	34%	100% ^a	53%	47%	0%	81%	58%	52%	48%	Regional
	ERL + BEV	75	67	40%	100% ^a	57%	43%	0%	80%	56%	53%	47%	
LUX-Lung 3	AFA	230	62	36%	72%	40%	60%	19%	91%	67%	49% ^d	40% ^d	Combined
	CIS + PEM	115	61	33%	72%	36%	63%	24%	85%	70%	50% ^d	41% ^d	
LUX-Lung 6	AFA	242	58	36%	100%	20%*	80%*	NR	93%	75%	51% ^d	38% ^d	All
	CIS + GEM	122	58	32%	100%	34%*	66%*	NR	95%	81%	51% ^d	38% ^d	
LUX-Lung 7	AFA	160	63	43%	59%	32%	68%	16%	95%	66%	58%	42%	All
	GEF	159	63	33%	55%	30%	70%	15%	98%	67%	58%	42%	
OPTIMAL	ERL	83	57	34%	100% ^a	91% ^c	NR	0%	87%	72%	52%	48%	Combined
	CAR + GEM	82	59	29%	100% ^a	96% ^c	NR	0%	93%	69%	54%	46%	
Patil, 2017	GEF	145	54 ^b	46%*	100% ^a	2%	91%	16%	99%	78%	52% ^d	45% ^d	Combined
	CAR + PEM	145	53 ^b	67%*	100% ^a	1%	94%	16%	98%	81%	63% ^d	35% ^d	

Eficácia

A Figura 5 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuíram para a *base-case analysis*.

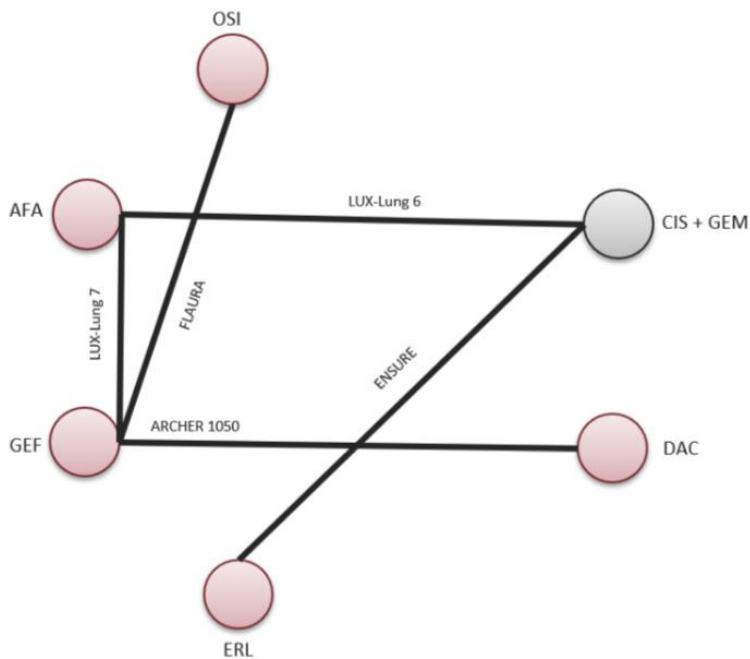


Figura 5 - Rede de evidência (fonte: referência 2).

Relativamente à SG, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.89 [ICr 95% 0.61-1.29]) e face ao erlotinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.44-1.47]), e apresentou-se superior ao gefitinib (HR 0.76 [ICr 95% 0.58-0.99]). A comparação com gefitinib consiste apenas em prova direta do ensaio ARCHER, o que aumenta a precisão do ICr.

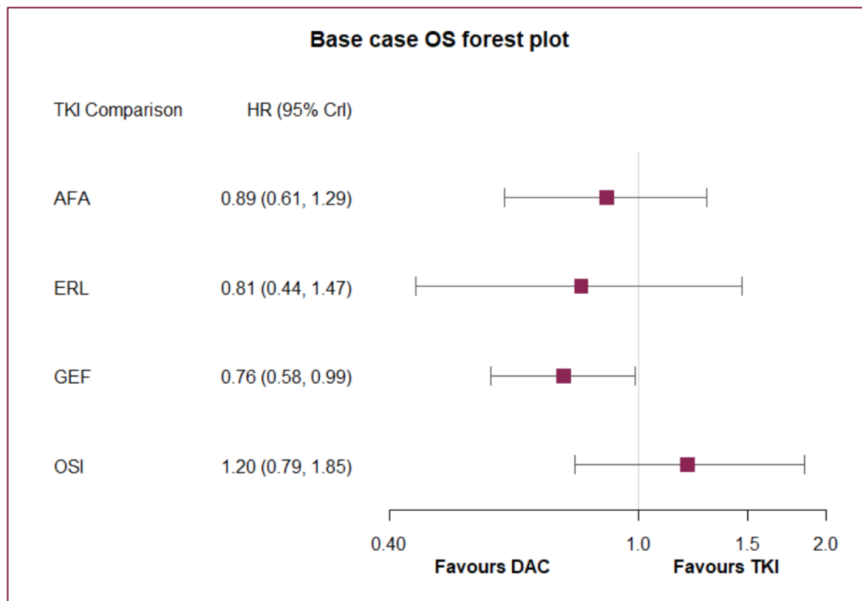


Figura 6 - Resultados de SG (fonte: referência 2).

Relativamente à PFS (revisão por comité independente), o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.57-1.14]) e apresentou-se superior face ao erlotinib (HR 0.48 [ICr 95% 0.25-0.93]), e ao gefitinib (HR 0.59 [ICr 95% 0.47-0.74]).

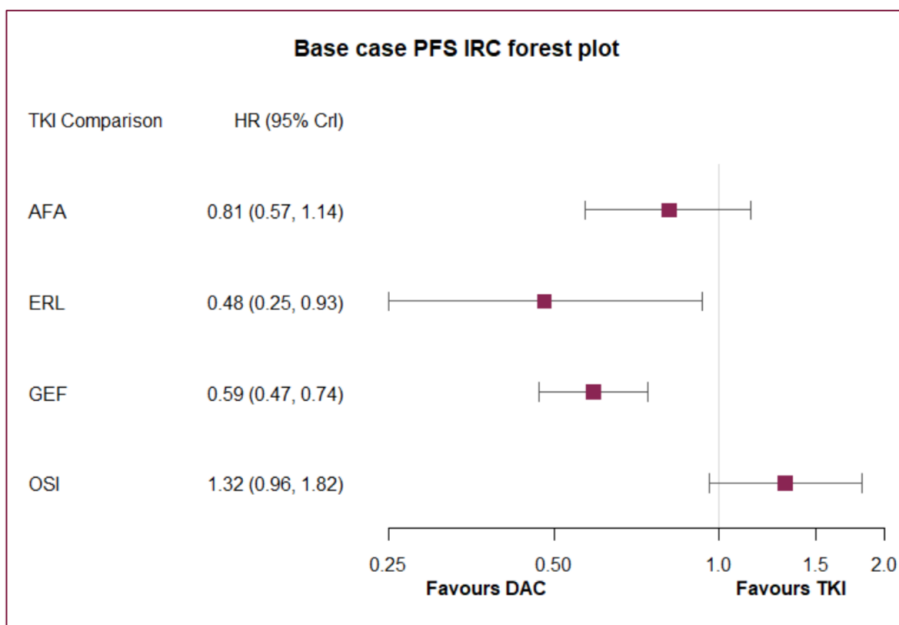


Figura 7 - Resultados de PFS - revisão por comité independente (fonte: referência 2).

Vizimpro (dacomitinib)

Foi considerada mais fiável a PFS definida por revisão por comité independente, pelo que não se apresentam os resultados de PFS por análise do investigador.

Meta-análise em rede de Lin et al., 2018

Desenho de estudo

Foi realizada uma RS com NMA que teve por objetivo comparar a eficácia e segurança de diferentes TKIs, focado principalmente em investigar se o osimertinib seria superior ao TKIs de primeira geração.

Métodos

A meta-análise em rede (NMA) foi baseada numa revisão sistemática, que foi reportada de acordo com as *guidelines* PRISMA.

Foram pesquisados ensaios clínicos aleatorizados que compararam diferentes TKIs-EGFR em doentes recentemente diagnosticados com CPNPC avançado com mutações EGFR. A pesquisa foi realizada na PubMed, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Foi realizada pesquisa de literatura cinzenta e das listas de referências dos artigos incluídos.

A pesquisa e seleção de estudos foi realizada por dois autores de forma independente.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com escala quantitativa de Jadad.

Os *outcomes* de interesse selecionados para a meta-análise em rede foram: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta e eventos adversos.

Análise estatística

Foi realizada uma análise frequentista descrita por Rücker, em vez de um modelo Bayesiano devido à maior facilidade de computação e programação.

Os tratamentos foram distribuídos segundo um ranking de eficácia.

A I^2 statistic foi utilizada para avaliar heterogeneidade e inconsistência. Se fosse encontrada uma heterogeneidade significativa, seria usado um modelo de efeitos fixos; se não, era utilizado um modelo de efeitos aleatórios.

A NMA foi realizada com o software R, versão 3.3.2.

Resultados

Foram identificados 893 artigos, dos quais foram incluídos 11 ensaios clínicos que foram incluídos na rede de evidência.

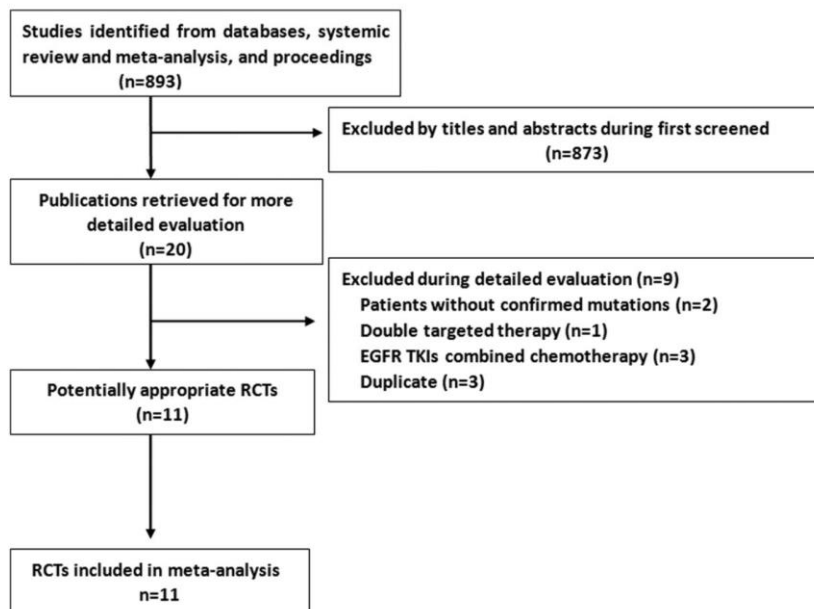


Figura 8 - Fluxograma da pesquisa (fonte: referência 3).

Tabela IX - Características dos doentes dos ensaios incluídos (fonte: referência 3).

Baseline characteristics of included trials.

Study year, phase	Comparison	N	Median age	Female, %	Asian race, %	Never smoker, %	PS 0-1, %	Adenocarcinoma, %	19Del/L858R/other, %
WJTOG3405	Gefitinib	86	64	69	100	71	100	97	58/42/0
2010, III	Chemotherapy	86	64	70	100	66	100	98	43/57/0
NEJ002	Gefitinib	114	63.9	63.2	100	65.8	99.1	90.4	50.9/43/6.1
2010, III	Chemotherapy	114	62.6	64	100	57.9	98.2	96.5	51.8/42.1/6.1
EURTAC	Erlotinib	86	63	67	0	66	86	95	66/34/0
2011, III	Chemotherapy	87	64	78	0	72	86	90	67/33/0
OPTIMAL	Erlotinib	82	57	59	100	72	91	88	52/48/0
2011, III	Chemotherapy	72	59	60	100	69	96	86	54/46/0
ENSURE	Erlotinib	110	57.5	61.8	100	71.8	93.6	94.5	52.3/47.7/0
2015, III	Chemotherapy	107	56	60.7	100	69.2	94.2	94.4	57/43/0
Lux-lung3	Afatinib	230	61.5	63.9	71.7	67.4	100	100	49.1/39.6/11.3
2013, III	Chemotherapy	115	61	67	72.7	70.4	99.1	100	49.6/40.9/9.6
Lux-lung6	Afatinib	242	58	64	100	74.8	100	100	51.2/38/10.7
2014, III	Chemotherapy	122	58	68	100	81.1	100	100	50.8/37.7/11.5
Lux-lung7	Afatinib	160	63	57	59	66	100	99	42/58/0
2016, II	Gefitinib	159	63	67	55	67	100	99	42/58/0
ARCHER1050	Dacomitinib	227	62	64	75	65	100	—	59/41/0
2017, III	Gefitinib	225	61	56	78	64	100	—	59/41/0
CTONG0901	Erlotinib	128	—	53.1	100	82	98.4	96.1	57.8/42.2
2017, III	Gefitinib	128	—	53.9	100	72.7	96.9	96.1	57.8/42.2
FLAURA	Osimertinib	279	64	64	62	65	100	99	57/35/0
2017, III	SoC	277	64	62	62	63	100	98	56/32/0

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a escala quantitativa de Jadad, e foram considerados de alta qualidade (Jadad >3).

A rede de evidência mostrou heterogeneidade significativa (Qtotal = 21.72, P = .001). A estatística Q foi usada para desconstruir a heterogeneidade dentro de e entre estudos, e os resultados demonstraram heterogeneidade significativa dentro dos estudos e não entre estudos. Foi usado um modelo frequentistas de efeitos aleatórios para avaliar a PFS.

Eficácia

A Figura 9 mostra a rede de evidência.

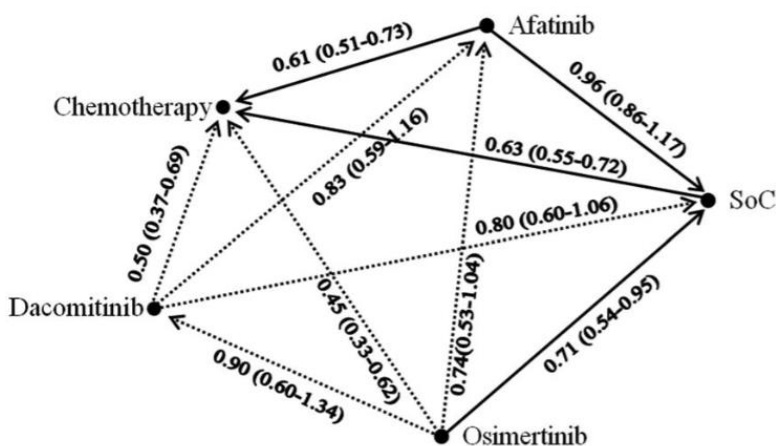


Figura 9 - Rede de evidência (fonte: referência 3).

Vizimpro (dacomitinib)

Relativamente à PFS, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.83 [ICr 95% 0.59-1.16]).

A tabela XV apresenta a probabilidade de cada tratamento de situar na primeira posição do ranking. No entanto, este *ranking* não foi muito valorizado devido à reduzida dimensão da rede que condiciona muita incerteza nesta distribuição de probabilidade, e que se traduz em intervalos credíveis amplos.

Tabela X - Ranking de probabilidades de cada tratamento ser o mais eficaz - SG (referência 3).

Rank and P-scores of subgroups.					
	N	Rank 1 P-score, % HR (95% CI)	Rank 2 P-score, % HR (95% CI)	Rank 3 P-score, % HR (95% CI)	Rank 4 P-score, % Reference
Total	3145	Osimertinib 91 0.71 (0.54-0.95)	Dacomitinib 78 0.80 (0.60-1.06)	Afatinib 46 0.96 (0.86-1.17)	SoC 35 1
Subgroups					
Female	1749	Osimertinib 88 0.67 (0.46-1.00)	Dacomitinib 79 0.74 (0.50-1.09)	Afatinib 44 0.97 (0.75-1.26)	SoC 37 1
Male	1003	Osimertinib 94 0.79 (0.68-0.92)	Dacomitinib 75 0.87 (0.75-1.01)	Afatinib 45 0.97 (0.85-1.11)	SoC 33 1
Asian	2421	Dacomitinib 75 0.75 (0.43-1.29)	Osimertinib 71 0.77 (0.45-1.34)	Afatinib 65 0.84 (0.60-1.17)	SoC 36 1
Non-Asian	721	Osimertinib 95 0.63 (0.40-0.98)	Dacomitinib 52 0.95 (0.60-1.50)	Afatinib 49 0.99 (0.68-1.43)	SoC 46 1
Nonsmoker	1876	Osimertinib 87 0.71 (0.50-1.01)	Dacomitinib 81 0.75 (0.52-1.06)	Afatinib 40 1.01 (0.79-1.29)	SoC 40 1
Smoker	876	Osimertinib 93 0.73 (0.56-0.95)	Dacomitinib 66 0.87 (0.66-1.14)	Afatinib 57 0.91 (0.76-1.10)	SoC 33 1
Del19	1560	Osimertinib 91 0.69 (0.54-0.90)	Dacomitinib 78 0.77 (0.59-1.00)	Afatinib 49 0.92 (0.77-1.11)	SoC 30 1
Leu858Arg	1114	Osimertinib 86 0.75 (0.53-1.05)	Dacomitinib 74 0.87 (0.66-1.14)	Afatinib 56 0.82 (0.58-1.15)	SoC 37 1

CI = confidence interval, HR=hazard ratio, SoC=standard of care (Erlotinib or Gefitinib).

Meta-análise em rede de Holleman et al., 2019

Desenho de estudo

Foi realizada uma RS com NMA⁴ que teve por objetivo comparar a eficácia e segurança do tratamento de primeira linha de doentes com CPNPC com mutações ativadoras do EGFR com diferentes TKIs.

Métodos

A meta-análise em rede (NMA) foi baseada numa revisão sistemática, que foi reportada de acordo com as *guidelines* PRISMA.

Vizimpro (dacomitinib)

Foram pesquisados ensaios clínicos aleatorizados que compararam a eficácia e a toxicidade de diferentes TKIs-EGFR e de quimioterapia *standard* em doentes com CPNPC estadio IIIB/IV com mutações EGFR, não elegíveis para cirurgia ou radioterapia.

A pesquisa foi realizada na PubMed, EMBASE e Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Foi realizada pesquisa das listas de referências dos artigos incluídos.

Não é mencionada pesquisa de literatura cinzenta.

A pesquisa e seleção de estudos foi realizada por dois autores de forma independente.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com a *Cochrane's risk of bias tool*.

Os *outcomes* de interesse selecionados para a meta-análise em rede foram: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta e eventos adversos.

Análise estatística

Foi realizada uma NMA Bayesiana de efeitos fixos (dado o número reduzido de ensaios) utilizando o software WinBUGS 1.4.

Os tratamentos foram distribuídos segundo um ranking de eficácia.

Resultados

Foram identificados 6.182 artigos, dos quais 13 foram incluídos na rede de evidência.

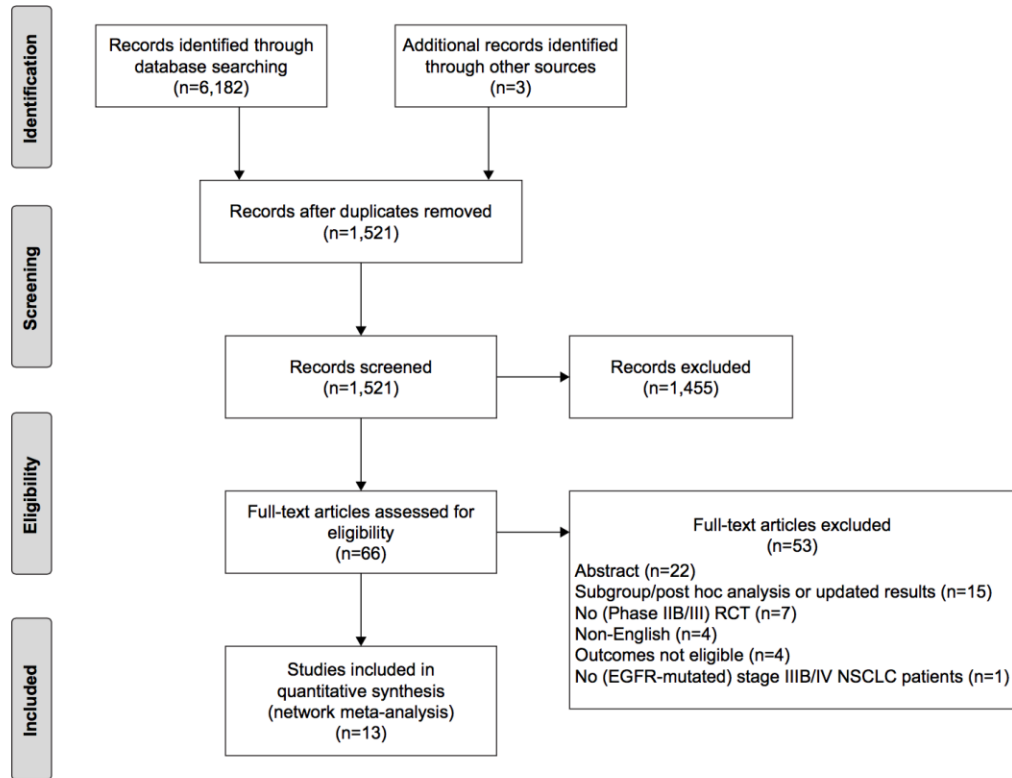


Figura 10 - Fluxograma da pesquisa (fonte: referência 4).

Tabela XI - Características dos doentes dos ensaios incluídos (fonte: referência 4).

Trial	Treatment	EGFR patients	Male (%)	Age	Ethnicity	Never/previous or current smoker (%)	Adenocarcinoma histology (%)
NEJ002 ¹⁰	Gefitinib	114	37	63.9 ^a	Japanese	66/34	90
	TC	114	36	62.6 ^a	Japanese	58/42	97
WJTOG3405 ¹¹	Gefitinib	86	31	64 ^a	Japanese	71/29	97
	DP	86	30	64 ^a	Japanese	66/34	98
IPASS ¹² (Fukuoka et al. 2011)	Gefitinib	132	21	57 ^a	Asian	94/6	95
	TC	129	21	57 ^a	Asian	94/6	97
First-SIGNAL ¹⁴ (Han et al. 2012)	Gefitinib	26	12	57 ^a	Korean	N/A	N/A
	GP	16	11	56.5 ^b	Korean	N/A	N/A
OPTIMAL ¹³ (Zhou et al. 2011)	Erlotinib	82	41	57 ^a	Asian	72/28	88
	GC	72	40	59 ^a	Asian	69/31	86
EURTAC ¹⁵ (Rosell et al. 2012)	Erlotinib	86	33	65 ^a	European	66/34	95
	CT	87	22	65 ^a	European	72/28	90
ENSURE ¹⁸ (Wu et al. 2015)	Erlotinib	110	38	57.5 ^b	Asian	72/28	95
	GC	107	38	56 ^b	Asian	69/31	94
Lux-Lung 3 ¹⁶ (Sequist et al. 2013)	Afatinib	230	36	61.5 ^b	Global	67/33	100
	AP	115	33	61 ^b	Global	70/30	100
Lux-Lung 6 ¹⁷ (Wu et al. 2014)	Afatinib	242	36	58 ^b	Asian	75/25	100
	GP	122	32	58 ^b	Asian	81/19	100
Lux-Lung 7 ³⁹ (Park et al. 2016)	Afatinib	160	43	63 ^b	Global	66/34	99
	Gefitinib	159	33	63 ^b	Global	67/33	99
CTONG0901 ⁴⁰ (Yang et al. 2017)	Erlotinib	128	47	^c	N/A	82/18	96
	Gefitinib	128	46		N/A	73/27	96
ARCHER1050 ¹⁹ (Wu et al. 2017)	Dacomitinib	227	36	62 ^b	Global	65/26	N/A
	Gefitinib	225	44	61 ^b	Global	64/36	N/A
FLAURA ²⁰ (Soria et al. 2018)	Osimertinib	279	36	64 ^b	Global	65/35	99
	Standard TKI	277	38	64 ^a	Global	63/37	98

Notes: ^aMean; ^bmedian; ^cin gefitinib arm, 72 patients (56.3%) were ≤60 years and 56 patients (43.8%) were >60 years old, and in erlotinib arm, 71 patients (55.5%) were ≤60 years and 57 patients (44.5%) were >60 years.

Abbreviations: TKI, tyrosine kinase inhibitor; EGFR, epidermal growth factor receptor; AP, cisplatin+pemetrexed; CT, chemotherapy (not specific); DP, cisplatin+docetaxel; GC, carboplatin+gemcitabine; GP, cisplatin+gemcitabine; TC, carboplatin+paclitaxel; N/A, not available.

Vizimpro (dacomitinib)

Dada a heterogeneidade da população do estudo IPASS e First-SIGNAL, foram incluídos apenas os doentes com mutações ativadoras do EGFR.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a *Cochrane's risk of bias tool*, e foram considerados de baixo risco de viés.

Eficácia

A Figura 11 mostra a rede de evidência.

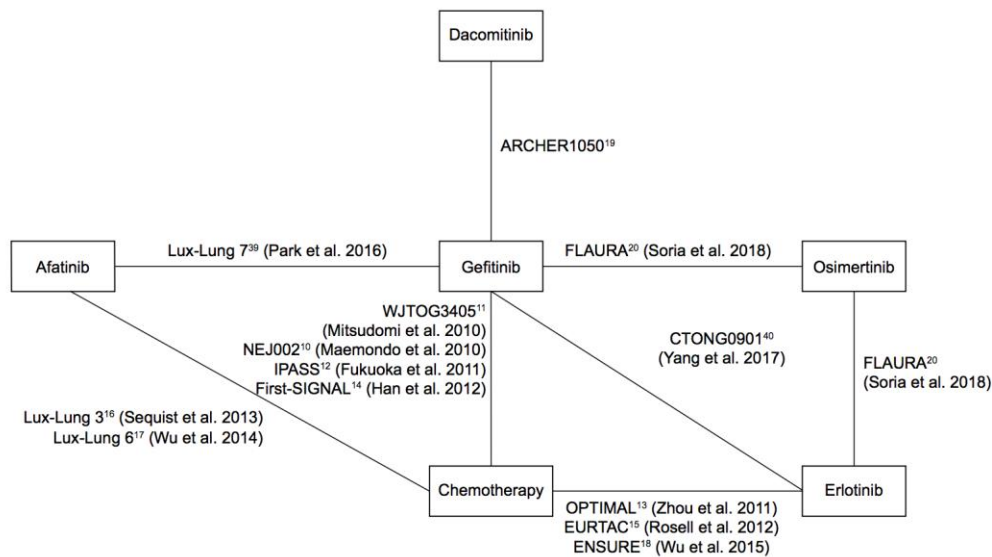


Figura 11 - Rede de evidência (fonte: referência 4).

Relativamente à SG, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.88 [ICr 0.63, 1.21]) ou face ao erlotinib (HR 0.79 [ICr 0.56, 1.08]).

Relativamente à PFS, o dacomitinib apresentou-se superior ao afatinib (HR 0.69 [0.51, 0.91]) e ao erlotinib (HR 0.7 [0.52, 0.93]).

Relativamente à taxa de resposta, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas do dacomitinib face ao afatinib e ao erlotinib.

Tabela XII - Resultados da NMA (fonte: referência 4).

PFS					
Chemotherapy	2.34 (2.03, 2.71)	2.76 (2.3, 3.34)	2.7 (2.27, 3.24)	3.95 (3.05, 5.21)	5.64 (4.58, 7.02)
0.43 (0.37, 0.49)	Gefitinib	1.17 (0.98, 1.41)	1.15 (0.96, 1.39)	1.68 (1.35, 2.13)	2.4 (2, 2.91)
0.36 (0.30, 0.43)	0.85 (0.71, 1.02)	Erlotinib	0.97 (0.77, 1.25)	1.42 (1.08, 1.93)	2.04 (1.7, 2.46)
0.37 (0.31, 0.44)	0.87 (0.72, 1.04)	1.03 (0.8, 1.3)	Afatinib	1.45 (1.09, 1.97)	2.07 (1.62, 2.69)
0.25 (0.19, 0.33)	0.59 (0.47, 0.74)	0.7 (0.52, 0.93)	0.69 (0.51, 0.91)	Dacomitinib	1.41 (1.06, 1.91)
0.18 (0.14, 0.22)	0.42 (0.34, 0.5)	0.49 (0.41, 0.59)	0.48 (0.37, 0.62)	0.71 (0.52, 0.94)	Osimertinib
OS					
Chemotherapy	0.97 (0.84, 1.12)	0.99 (0.83, 1.19)	1.11 (0.94, 1.31)	1.26 (0.94, 1.73)	1.54 (1.19, 2.04)
1.03 (0.89, 1.19)	Gefitinib	1.02 (0.84, 1.24)	1.14 (0.96, 1.38)	1.3 (1.01, 1.72)	1.59 (1.24, 2.07)
1.01 (0.84, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	Erlotinib	1.11 (0.89, 1.42)	1.27 (0.93, 1.8)	1.56 (1.22, 2.03)
0.9 (0.76, 1.06)	0.88 (0.73, 1.05)	0.90 (0.71, 1.13)	Afatinib	1.13 (0.83, 1.59)	1.38 (1.04, 1.89)
0.79 (0.58, 1.06)	0.77 (0.58, 0.99)	0.79 (0.56, 1.08)	0.88 (0.63, 1.21)	Dacomitinib	1.20 (0.84, 1.77)
0.65 (0.49, 0.84)	0.63 (0.48, 0.81)	0.64 (0.49, 0.82)	0.72 (0.53, 0.96)	0.84 (0.57, 1.19)	Osimertinib
ORR					
Chemotherapy	0.26 (0.2, 0.34)	0.20 (0.14, 0.27)	0.16 (0.12, 0.22)	0.22 (0.16, 0.31)	0.16 (0.10, 0.27)
3.86 (2.94, 5)	Gefitinib	0.75 (0.54, 1.08)	0.63 (0.46, 0.89)	0.84 (0.68, 1.04)	0.62 (0.4, 1.02)
5.09 (3.66, 6.91)	1.33 (0.93, 1.86)	Erlotinib	0.82 (0.55, 1.27)	1.08 (0.74, 1.66)	0.82 (0.53, 1.34)
6.08 (4.45, 8.1)	1.59 (1.13, 2.17)	1.22 (0.79, 1.81)	Afatinib	1.30 (0.9, 1.96)	0.97 (0.58, 1.73)
4.60 (3.23, 6.37)	1.19 (0.96, 1.46)	0.92 (0.6, 1.35)	0.77 (0.51, 1.12)	Dacomitinib	0.73 (0.45, 1.26)
6.18 (3.65, 9.8)	1.61 (0.98, 2.49)	1.23 (0.75, 1.9)	1.04 (0.58, 1.72)	1.37 (0.79, 2.2)	Osimertinib
Diarrhea					
Chemotherapy	0.25 (0.08, 1.36)	0.2 (0.06, 1.32)	0.03 (0.01, 0.15)	0.02 (0, 0.25)	0.22 (0.06, 1.45)
4 (0.74, 12.81)	Gefitinib	0.65 (0.21, 3.37)	0.08 (0.03, 0.37)	0.07 (0.02, 0.43)	0.79 (0.32, 2.67)
5.11 (0.76, 17.91)	1.55 (0.3, 4.82)	Erlotinib	0.08 (0.02, 0.73)	0.07 (0.02, 0.91)	0.95 (0.38, 3.21)
39.8 (6.71, 131.4)	12.01 (2.7, 35.35)	12.03 (1.38, 46.74)	Afatinib	0.59 (0.14, 6.84)	6.39 (1.82, 43.4)
53.34 (3.96, 239.4)	13.36 (2.33, 44)	14.36 (1.1, 64.27)	1.71 (0.15, 7.28)	Dacomitinib	6.04 (1.52, 58.31)
4.58 (0.69, 15.86)	1.26 (0.37, 3.16)	1.05 (0.31, 2.63)	0.16 (0.02, 0.55)	0.17 (0.02, 0.66)	Osimertinib
Rash					
Chemotherapy	0.23 (0.1, 0.71)	0.11 (0.04, 0.42)	0.06 (0.02, 0.22)	0 (0, 0.05)	0.08 (0.03, 0.35)
4.28 (1.4, 10.23)	Gefitinib	0.41 (0.15, 1.6)	0.22 (0.10, 0.65)	0 (0, 0.16)	0.31 (0.12, 1.08)
9.18 (2.39, 24.56)	2.46 (0.63, 6.74)	Erlotinib	0.39 (0.12, 2.21)	0.01 (0, 0.43)	0.63 (0.25, 2.18)
18.06 (4.51, 49.39)	4.47 (1.54, 10.17)	2.57 (0.45, 8.35)	Afatinib	0.01 (0, 0.77)	1.11 (0.35, 5.86)
1,170 (19.4, 7,267)	275.4 (6.1, 1,636)	162 (2.34, 1,009)	77.97 (1.31, 477.4)	Dacomitinib	11.15 (1.82, 740.19)
12.94 (2.87, 37.81)	3.24 (0.92, 8.28)	1.59 (0.46, 4.03)	0.9 (0.17, 2.83)	0.09 (0, 0.55)	Osimertinib

Quanto aos EAs, a diarreia e a erupção cutânea ocorreram com uma frequências significativamente maior em doentes tratados com dacomitinib.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global

No ensaio ARCHER, a SG foi significativamente mais longa com dacomitinib comparativamente a gefitinib (HR 0,76 [IC 95%: 0,58-0,99]); a SG mediana com dacomitinib foi de 34,1 meses (IC 95%:29,5- 37,7) e com gefitinib 26,8 meses (IC 95%: 23,7-32,1). Nos doentes tratados com dacomitinib, verificou-se uma redução do risco de morte de 24% (HR 0,76 [IC 95%: 0,58- 0,99]).

De acordo com a NMA realizada pelo titular, relativamente à SG, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.89 [ICr 95% 0.61-1.29]) e face ao erlotinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.44-1.47]), e apresentou-se superior ao gefitinib (HR 0.76 [ICr 95% 0.58-0.99]). A comparação com gefitinib consiste apenas em prova direta do ensaio ARCHER.

De acordo com a NMA de Holleman et al., o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas na SG face ao afatinib (HR 0.88 [ICr 0.63, 1.21]) ou face ao erlotinib (HR 0.79 [ICr 0.56, 1.08]).

Sobrevida livre de progressão

No ensaio ARCHER, a PFS mediana foi de 14,7 meses (IC 95%: 11,1-16,6) no grupo dacomitinib e de 9,2 meses (IC 95%: 9,1-11,0) no grupo gefitinib (HR 0,59 [IC 95%: 0,47-0,74]; $p < 0,0001$).

De acordo com a NMA realizada pelo titular, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas relativamente à PFS (revisão por comité independente) face ao afatinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.57-1.14]) e apresentou-se superior face ao erlotinib (HR 0.48 [ICr 95% 0.25-0.93]), e ao gefitinib (HR 0.59 [ICr 95% 0.47-0.74]).

Na NMA de Lin et al., o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.83 [ICr 95% 0.59-1.16]) na PFS.

De acordo com a NMA de Holleman et al., o dacomitinib apresentou-se superior ao afatinib (HR 0.69 [0.51, 0.91] e ao erlotinib (HR 0.7 [0.52, 0.93]) relativamente à PFS.

Vizimpro (dacomitinib)

Taxa de resposta

No ensaio ARCHER, a proporção de doentes que alcançou uma resposta objetiva (avaliação independente) foi semelhante nos dois grupos (grupo dacomitinib: 75% [IC 95%: 69-80]; grupo gefitinib: 72% [IC 95%: 65-77]). Nos doentes respondedores, a duração da resposta (avaliação independente) foi mais longa no grupo dacomitinib comparativamente ao grupo gefitinib (HR 0,40 [IC 95%: 0,31-0,53]; $p < 0,0001$).

Na NMA de Holleman et al., relativamente à taxa de resposta, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas do dacomitinib face ao afatinib e ao erlotinib.

Qualidade de vida

Verificou-se uma diferença estatisticamente mas não clinicamente significativa na qualidade de vida global observada entre os dois grupos de tratamento, favorecendo o gefitinib (0,20 para o dacomitinib vs. 4.94 para gefitinib, $p = 0,0002$).

Frequência de eventos adversos (global)

No ensaio ARCHER, foram reportados eventos adversos (EAs) por qualquer causa em 99% e 98% dos doentes dos grupos dacomitinib e gefitinib. Os EAs mais comuns nos doentes do grupo dacomitinib foram diarreia (87%), paroníquia (62%), dermatite acneiforme (49%) e estomatite (44%), enquanto os EAs mais comuns nos doentes do grupo gefitinib foram diarreia (56%) e aumento da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) (39% e 36%).

Na NMA de Holleman et al., 2019⁴, a diarreia e a erupção cutânea ocorreram com uma frequência significativamente maior em doentes tratados com dacomitinib.

Frequência de eventos adversos graus 3 e 4

No ensaio ARCHER, os EAs de grau 3/4 mais frequentemente reportados foram dermatite acneiforme (14% dacomitinib vs. 0% gefitinib), diarreia (8% vs. 1%) e aumento da ALT (1% vs. 8%).

Em cerca de 27% e 22% dos doentes do grupo dacomitinib e gefitinib, respetivamente, foram reportados EAs graves. Os EAs graves relacionados com o tratamento foram notificados em 9% dos doentes em dacomitinib e em 4% dos doentes em gefitinib. Foram notificadas 22 mortes (10%) no grupo dacomitinib e 20 mortes (9%) no grupo gefitinib.

Vizimpro (dacomitinib)

Durante o período em tratamento e até 28 dias após a última dose, 3 doentes morreram por toxicidade da medicação em estudo (2 doentes do grupo dacomitinib e 1 doente do grupo gefitinib).

Descontinuação por eventos adversos

A descontinuação permanente do tratamento por EAs relacionados com o tratamento ocorreu em 10% dos doentes do grupo dacomitinib e em 7% dos doentes do grupo gefitinib. As descontinuações temporárias ocorreram em 78% dos doentes do grupo com dacomitinib (duração mediana de 0,5 meses [intervalo interquartil: 0,2-0,9]) e em 54% dos doentes do grupo gefitinib (duração mediana 0,2 meses [IIQ: 0,1-0,5]). Houve reduções de dose em 66% dos doentes do grupo dacomitinib, e no grupo gefitinib, houve reduções de dose em 8% dos doentes.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaios incluídos na meta-análise em rede realizada pelo titular foi avaliado de acordo com a *NICE Quality Appraisal Checklist*, e verificaram-se preocupações quanto ao domínio ‘ocultação da aleatorização’ em 7 estudos, e quanto à ocultação dos doentes e clínicos em 8 estudos. No entanto, sendo os principais *outcomes* de interesse a SG e a SLP, considera-se que estes são menos influenciados pela falta de ocultação.

Tabela XIII - Avaliação do risco de viés dos estudos de acordo com a *NICE Quality Appraisal Checklist*.

Trial Name	Appropriate randomisation	Treatment allocation concealment	Prognostic factors balanced at trial outset	Blinded to treatment	Unexpected imbalances in dropouts	Measured more outcomes than reported	Appropriate analysis performed
ARCHER 1050	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
CONVINCE	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
ENSURE	Not Clear	No	Yes	Not Clear	No	No	Yes
FLAURA	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Not Clear
Han, 2017	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes
JO25567	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes
LUX-Lung 3	Not Clear	No	Yes	Not Clear	No	No	Yes
LUX-Lung 6	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
LUX-Lung 7	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
OPTIMAL	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes
Patil, 2017	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Considerou-se que o estudo relevante para a avaliação comparativa com o gefitinib é o ensaio ARCHER 1050. Para a comparação com o afatinib e com o erlotinib, foram consideradas as NMAs submetidas, considerando que a NMA realizada pelo titular é a que apresenta maior robustez metodológica.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o benefício adicional do do dacomitinib na indicação ‘tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)’.

Vizimpro (dacomitinib)

No ensaio ARCHER 1050 o dacomitinib demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) menor face ao gefitinib, por apresentar superioridade em termos de eficácia, apesar de um ligeiro aumento da toxicidade.

As NMAs submetidas sugerem comparabilidade do dacomitinib face ao afatinib e erlotinib em termos de eficácia, sendo que uma das NMAs sugere um aumento de diarreia e erupções cutâneas com o dacomitinib.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No ensaio ARCHER, a SG foi significativamente mais longa com dacomitinib comparativamente a gefitinib (HR 0,76 [IC 95%: 0,58-0,99]); a SG mediana com dacomitinib foi de 34,1 meses (IC 95%:29,5- 37,7) e com gefitinib 26,8 meses (IC 95%: 23,7-32,1). Nos doentes tratados com dacomitinib, verificou-se uma redução do risco de morte de 24% (HR 0,76 [IC 95%: 0,58- 0,99]).
- De acordo com a NMA realizada pelo titular, relativamente à SG, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas face ao afatinib (HR 0.89 [ICr 95% 0.61-1.29]) e face ao erlotinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.44-1.47]), e apresentou-se superior ao gefitinib (HR 0.76 [ICr 95% 0.58-0.99]). A comparação com gefitinib consiste apenas em prova direta do ensaio ARCHER.
- De acordo com a NMA de Holleman et al., o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas na SG face ao afatinib (HR 0.88 [ICr 0.63, 1.21]) ou face ao erlotinib (HR 0.79 [ICr 0.56, 1.08]).
- No ensaio ARCHER, a PFS mediana foi de 14,7 meses (IC 95%: 11,1-16,6) no grupo dacomitinib e de 9,2 meses (IC 95%: 9,1-11,0) no grupo gefitinib (HR 0,59 [IC 95%: 0,47-0,74]; $p < 0,0001$).
- De acordo com a NMA realizada pelo titular, o dacomitinib não apresentou diferenças estatisticamente significativas relativamente à PFS (revisão por comité independente) face ao afatinib (HR 0.81 [ICr 95% 0.57-1.14]) e apresentou-se superior face ao erlotinib (HR 0.48 [ICr 95% 0.25-0.93]), e ao gefitinib (HR 0.59 [ICr 95% 0.47-0.74]).
- No ensaio ARCHER, a proporção de doentes que alcançou uma resposta objetiva (avaliação independente) foi semelhante nos dois grupos (grupo dacomitinib: 75% [IC

95%: 69-80]; grupo gefitinib: 72% [IC 95%: 65-77]). Nos doentes respondedores, a duração da resposta (avaliação independente) foi mais longa no grupo dacomitinib comparativamente ao grupo gefitinib (HR 0,40 [IC 95%: 0,31-0,53]; $p < 0,0001$).

- Na NMA de Holleman et al., relativamente à taxa de resposta, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas do dacomitinib face ao afatinib e ao erlotinib.
- No ensaio ARCHER, foram reportados EAs graves em cerca de 27% e 22% dos doentes do grupo dacomitinib e gefitinib, respetivamente. Os EAs graves relacionados com o tratamento foram notificados em 9% dos doentes em dacomitinib e em 4% dos doentes em gefitinib. os EAs de grau 3/4 mais frequentemente reportados foram dermatite acneiforme (14% dacomitinib vs. 0% gefitinib), diarreia (8% vs. 1%) e aumento da ALT (1% vs. 8%). A descontinuação permanente do tratamento por EAs relacionados com o tratamento ocorreu em 10% dos doentes do grupo dacomitinib e em 7% dos doentes do grupo gefitinib.
- Na NMA de Holleman et al., 2019, a diarreia e a erupção cutânea ocorreram com uma frequência significativamente maior em doentes tratados com dacomitinib.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise comparativa de preços para a demonstração da vantagem económica face aos comparadores, traduzida numa redução do custo de tratamento em 10%.

11. Conclusões

Concluiu-se que existe valor terapêutico acrescentado *minor* do dacomitinib face ao gefitinib, e equivalência terapêutica face ao afatinib e ao erlotinib em termos de eficácia, em detrimento de um aumento de diarreia e erupções cutâneas com o dacomitinib, segundo uma das NMA apresentadas.

Assim, dacomitinib foi financiado para a indicação 'tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) localmente avançado ou metastático com mutações ativadoras do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)'.

Vizimpro (dacomitinib)

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados da avaliação económica e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Howlader NNA, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2013. <http://seer.cancer.gov/>
2. The Health Consequences of Smoking: a report of the surgeon general. (ed 2010/07/30). Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004
3. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* 2015; 26: 779–786.
4. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2739–2744. / International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://www.iarc.fr/> (13 Jan 2016, date last accessed)
5. Hespanhol V, Parente B, Araújo A, Cunha J, Fernandes A., Figueiredo MM, Nevada R, Soares M, João F, Queiroga H. Lung Cancer in Northern Portugal: A hospital-based study. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, Volume 19, Issue 6, November–December 2013, Pages 245–251
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2017. <http://seer.cancer.gov/>
8. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605–44.
9. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-smallcell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1454–66.
10. Medlior Health Outcomes Research Ltd. Network Meta-analysis of TKI First-Line Treatments for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR-Activating Mutations. June 2018
11. Lin J-Z, Ma S-K, Wu S-X, Yu S-H, Li X-Y. A network meta-analysis of nonsmallcell lung cancer patients with an activating EGFR mutation. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(30):e11569.
12. Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:1413–21.
13. Grupo de Avaliação de Evidência, Relatório Farmacoterapêutico do medicamento Vizimpro (dacomitinib), junho 2019.