

RECOMENDACIÓN T.1

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de EGFR sin tratamiento previo ¿Se debe usar inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib) en comparación a realizar quimioterapia?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de EGFR sin tratamiento previo.

Intervención: usar Inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib)

Comparación: realizar quimioterapia

Desenlace (outcome): Mortalidad, sobrevida libre progresión, efectos adversos serios

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Lung cancer”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 27 revisiones sistemáticas que incluyen 11 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Inhibidores de factor de crecimiento epidérmico comparado con quimioterapia para tratamiento de primera línea en cáncer pulmonar con mutación de EGFR](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

| | |
|----------------------|------------|
| Revisión Sistemática | 27 [1-27] |
| Estudios primarios | 11 [32-38] |

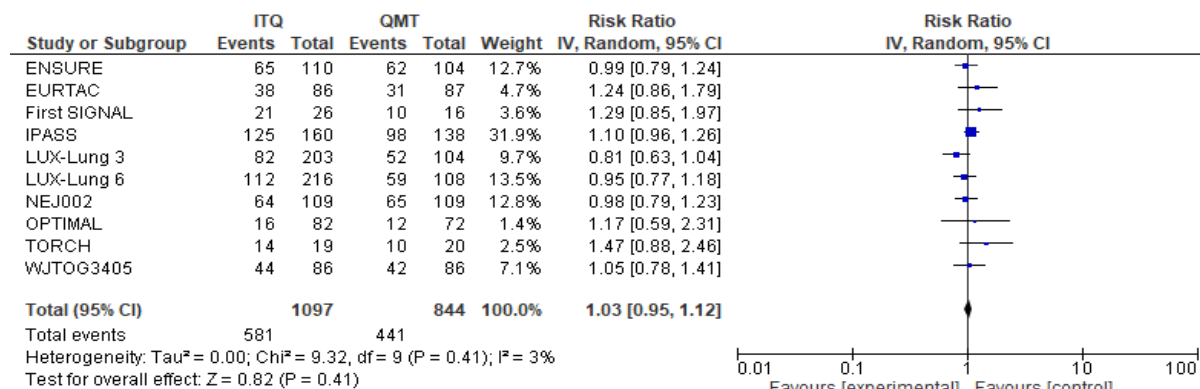
Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observándose que ninguna revisión sistemática presentó los datos suficientes para construir la tabla de resultados, por lo que se decidió extraerlos directamente de sus estudios primarios [32-38], sin embargo, un ensayo no se consideró ya que no entregaba los datos para los desenlaces de interés [34].

Se decidió incorporar sobrevida libre de progresión por solicitud del panel de expertos, pese a que constituye un desenlace sustituto de desenlaces ya reportados. Además, en esta patología no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto [39-41], por lo que se decidió disminuir certeza de evidencia adicional.

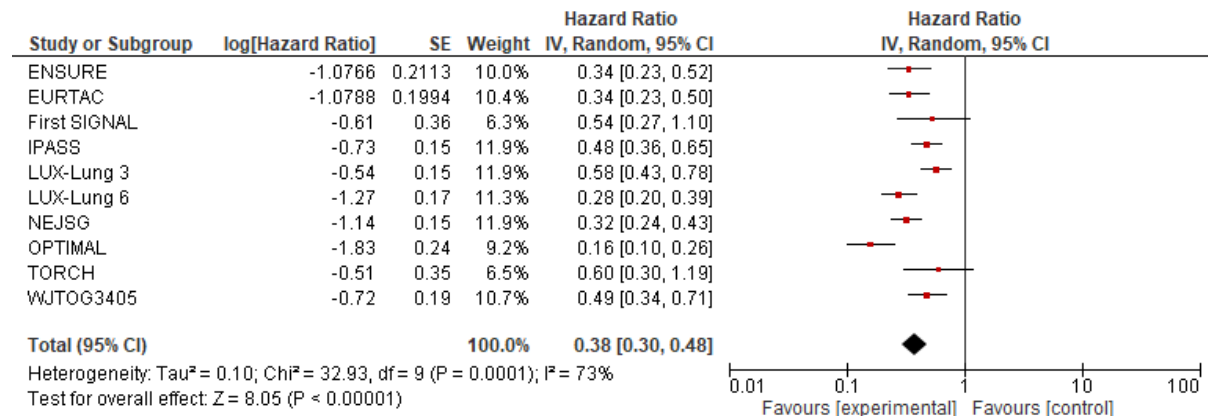
Metanálisis

Mortalidad



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Sobrevida libre de progresión



Efectos adversos severos

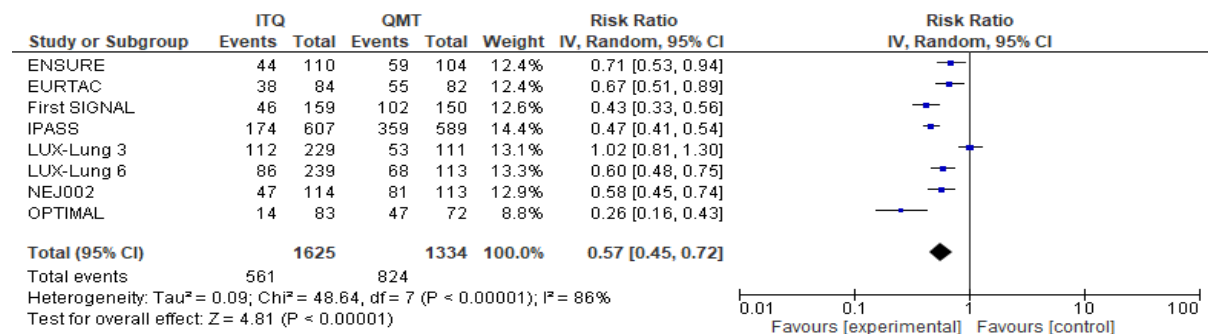


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| INHIBIDORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO PARA CÁNCER DE PULMÓN | | | | | | |
|---|--|---------------------------|---------------------|---|-----------------------------------|---|
| Pacientes | Personas mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer pulmonar IIIB y IV con mutación de EGFR sin tratamiento previo | | | | | |
| Intervención | Inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (Afatinib, Erlotinib, Gefinitinib, Osimertinib) | | | | | |
| Comparación | Quimioterapia | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | QMT | Inhibidores de EGFR | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad** | RR 1,03 (0,95 a 1,12) -- 10 ensayos/ 1941 pacientes [32, 33, 35-38] | 523 por 1000 | 538 por 1000 | Diferencia: 15 más (26 menos a 63 más) | ⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada | Probablemente no hay diferencia en mortalidad entre inhibidores del factor de crecimiento epidérmico y quimioterapia. |
| Progresión de la enfermedad** | HR 0,38 (0,30 a 0,48) -- 10 ensayos/ 1941 pacientes [32, 33, 35-38] | 100 por 1000 | 39 por 1000 | Diferencia: 61 menos (51 a 69 menos) | ⊕○○○ ^{3,4,5} Muy baja | Los inhibidores de factor de crecimiento epidérmico podría aumentar la sobrevida libre de progresión. Sin embargo, la estimación del efecto disponible no es confiable porque la certeza de la evidencia es muy baja. |
| Efectos adversos serios*** | RR 0,57 (0,45 a 0,72) -- 8 ensayos /2959 pacientes [28-33, 35-36] | 618 por 1000 | 352 por 1000 | Diferencia: 266 menos (173 a 340 menos) | ⊕⊕○○ ^{3,4} Baja | Los inhibidores de factor de crecimiento epidérmico, podría tener menos efectos adversos serios que con quimioterapia, pero la certeza de la evidencia es baja. |

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. HR: Hazard Ratio.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON QMT** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON inhibidores de EGFR** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**El seguimiento varió entre 12 a 58 meses. Sin embargo, no hay diferencias por subgrupo respecto al seguimiento de los ensayos.

***Efectos adversos serios (Grado 3 o 4), principalmente diarrea, mucositis, rash cutáneo, alteraciones hepáticas, toxicidad pulmonar, náuseas y vómitos, linfopenia, leucopenia y anemia.

¹ Se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, pese a que ningún ensayo fue ciego y tres ensayos [28, 30, 36] no está clara la aleatorización ni el ocultamiento de ésta, ya que la ausencia de sesgo apoyaría la conclusión en contra de la intervención.

² Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión ya que a cada extremo conlleva una decisión diferente.

³ Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que ningún ensayo fue ciego y tres ensayos [28, 30, 36] no está clara la aleatorización ni el ocultamiento de ésta.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentan diferentes conclusiones (12 de 73%)

⁵ Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por indirecto, ya que sobrevida libre de progresión corresponde a un desenlace sustituto. Además, en esta patología no se encuentra suficientemente validado como sustituto [39].

Fecha de elaboración de la tabla: Agosto, 2018.

Referencias

1. Batson S, Mitchell SA, Windisch R, Damonte E, Munk VC, Reguart N. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:2473-2482.
2. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):400-10.
3. Chee Khoon Lee, Davies, Lucy, Yi-Long Wu, Tetsuya Mitsudomi, Akira Inoue, Rosell, Rafael, Caicun Zhou, Kazuhiko Nakagawa, Thongprasert, Sumitra, Masahiro Fukuoka, Lord, Sally, Marschner, Ian, Yu-Kang Tu, Gralla, Richard J., GebSKI, Val, Mok, Tony, Yang, James Chih-Hsin, Lee, Chee Khoon, Wu, Yi-Long, Mitsudomi, Tetsuya. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(6):1-9.
4. Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N. The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PloS one*. 2013;8(4):e62038.
5. De Mello RA, Escriu C, Castelo-Branco P, Cabral PL, Mountzios G, Lopes GL, Madureira P. Comparative outcome assessment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(14):11805-11815.
6. Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC. Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2015;22(3):e183-215.
7. Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Aziz F, Wang D, Zhang T. Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Translational lung cancer research*. 2012;1(2):129-44.
8. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, Jain P, Green JA. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(5):CD010383.
9. Haaland B, Tan PS, de Castro G, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(6):805-11.
10. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011;74(3):469-73.
11. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu da T, Zaatari A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(9):595-605.
12. Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung

- cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(14):1430-7.
13. Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L. Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PloS one*. 2014;9(2):e85245.
 14. Luo H., Liu R., Chen C., Chen X., Zhu Y., Xiang R.. The efficacy and safety of Afatinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: A systematic review. *Anti-Tumor Pharmacy*. 2015;5(6):466-471.
 15. Ma H, Tian X, Zeng XT, Zhang Y, Wang Y, Wang F, Zhou JG. The Efficacy of Erlotinib Versus Conventional Chemotherapy for Advanced Nonsmall-Cell Lung Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review With Meta-Regression and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(2):e2495.
 16. Normando SR, Cruz FM, Del Giglio A. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Anti-cancer drugs*. 2015;26(9):995-1003.
 17. Popat S, Mok T, Yang JC, Wu YL, Lungershausen J, Stammberger U, Griebisch I, Fonseca T, Paz-Ares L. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2014;85(2):230-8.
 18. Sebastian M, Schmittl A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):92-105.
 19. Sim, Esther HA, Yang, Ian A, Wood-Baker, Richard, Bowman, Rayleen V, Fong, Kwun M. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;1(1):CD006847.
 20. Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX. Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2012;24(6):396-401.
 21. Wo H, He J, Zhao Y, Yu H, Chen F, Yi H. The Efficacy and Toxicity of Gefitinib in Treating Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of 19 Randomized Clinical Trials. *Journal of Cancer*. 2018;9(8):1455-1465.
 22. Xu C, Zhou Q, Wu YL. Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? - A literature-based meta-analysis. *Journal of hematology & oncology*. 2012;5(no pagination):62.
 23. Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L. The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Chinese journal of cancer*. 2014;33(2):105-14.
 24. Zhang Y, Sun Y, Wang L, Ye T, Pan Y, Hu H, Yu Y, Zhao N, Song Y, Garfield D, Chen H. Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:1771-7.
 25. Zhang Y., Sheng J., Yang Y., Fang W., Kang S., He Y., Hong S., Zhan J., Zhao Y., Xue C., Ma Y., Zhou T., Ma S., Gao F., Qin T., Hu Z., Tian Y., Hou X., Huang Y., Zhou N., Zhao H., Zhang L.

- Optimized selection of three major EGFR-TKIs in advanced EGFR-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(15):20093-20108.
26. Zhou H, Zeng C, Wang LY, Xie H, Zhou J, Diao P, Yao WX, Zhao X, Wei Y. Chemotherapy with or without gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 6,844 patients. *Chinese medical journal*. 2013;126(17):3348-55.
 27. Guetz G.D., Landre T., Uzzan B., Chouahnia K., Nicolas P., Morere J.-F.. Is There a Survival Benefit of First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine-Kinase Inhibitor Monotherapy Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?: A Meta-Analysis. *Targeted Oncology*. 2016;11(1):41-47.
 28. ENSURE. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(9):1883-9.
 29. EURTAC. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L, Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(3):239-46.
 30. First-SIGNAL. Han JY, Yoon KA, Park JH, Lee YJ, Lee GK, Han JH, Yoon SJ, Yun T, Kim HT, Lee JS. DNA repair gene polymorphisms and benefit from gefitinib in never-smokers with lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2011;117(14):3201-8.
 31. IPASS. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(21):2866-74.
 32. LUX-Lung 3. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *The Lancet. Oncology*. 2015;16(2):141-51.
 33. LUX-Lung 6. Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Palmer M, Shi Y, Lungershausen J, Wu YL. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatinib Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian

Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(6):883-9.

34. Lou N, Yang J, Yan H, Zhou Q, Liao R, Xu C, Huang Y, Yang X, Yang Y, Gan B, Wu Y. [Efficacies of gefitinib versus paclitaxel/carboplatin for patients with advanced pulmonary adenocarcinoma]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2014;94(30):2337-41.
35. NEJ002. Miyauchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T, North-East Japan Study Group. Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). *Japanese journal of clinical oncology*. 2015;45(7):670-6.
36. OPTIMAL (CTONG-0802). Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(9):1877-83.
37. TORCH. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):3002-11.
38. WJTOG 3405. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M, West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2010;11(2):121-8.
39. Hashim M, Pfeiffer BM, Bartsch R, Postma M, Heeg B. Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*. 2018 Jan;21(1):9-17
40. Laporte S, Squifflet P, Baroux N, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, Douillard JY, Kudoh S, Pignon JP, Quinaux E, Buyse M. Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open*. 2013 Mar 13;3(3).
41. Bruno Kovic, Xuejing Jin, Lehana Thabane, Gordon Guyatt, Michael Donald Brundage, Feng Xie, and PFS-HRQoL Review Team *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 6574-6574