

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN CON ERLOTINIB, GEFITINIB, OSIMERTINIB, ALECTINIB, ATEZOLIZUMAB Y PEMBROLIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: noviembre 2011

Actualizada: marzo 2025

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE PULMÓN CON ERLOTINIB, GEFITINIB, OSIMERTINIB, ALECTINIB, ATEZOLIZUMAB Y PEMBROLIZUMAB.

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la ordenanza 10/2009, 173/2020, 1938/2021 y 913/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Prof. Dra. Lucia Delgado: 2008- 2021
Dr. Eduardo Lasalvia y Dra. Isabel Alonso: 2021-2024

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2025): “*Tratamiento Sistémico del Cáncer de Pulmón con Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Alectinib, Atezolizumab y Pembrolizumab. Normativa de cobertura*”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	4
Cáncer de pulmón.....	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
Cobertura del FNR para Erlotinib y Gefitinib (elección de oncólogo tratante)	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión	6
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	7
Cobertura del FNR para Osimertinib.....	7
Tratamiento con Osimertinib en adyuvancia	7
Criterios de inclusión.....	7
Tratamiento con Osimertinib en primera línea en pacientes con Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas irresecable (avanzado locorregionalmente o metastásico)	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión	7
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	8
Cobertura del FNR para Alectinib	8
Alectinib en primera línea en pacientes con Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas irresecable (avanzado locorregionalmente o metastásico)	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión	9
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	9
Cobertura del FNR para Atezolizumab y Pembrolizumab (elección de oncólogo tratante)	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión	10
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	10
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS	11
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	12
Requisitos del trámite de autorización	12
Ingreso de la solicitud	12
Historia Clínica	12
Paraclínica necesaria para la autorización	12
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	14
BIBLIOGRAFIA	15

INTRODUCCIÓN

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En nuestro país, ocupa el primer lugar en mortalidad en hombres y el segundo lugar en mujeres tras el cáncer de mama. Fallecen anualmente cerca de 1400 personas por esta causa. Dado que el tabaquismo es responsable del 85%-90% de los casos, el CP constituye el cáncer más prevenible.

Aproximadamente el 80% de los casos corresponden a cánceres de pulmón a células no pequeñas (CPCNP) integrado por tres tipos anatomopatológicos principales: carcinoma epidermoide o escamoso, adenocarcinoma, y el carcinoma de células grande. El 40 a 55 % se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. En estos pacientes el tratamiento sistémico constituye el pilar fundamental teniendo como objetivo enlentecer la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Cáncer de pulmón resecable

La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes que se presentan en estadios precoces y que no presenten contraindicaciones médicas para la misma, siendo la única modalidad que alcanza sobrevida prolongadas aceptables.

La identificación de tumores con ciertas mutaciones ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas contra el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), proteína que se encuentra asociada con la proliferación y el crecimiento tumoral. Se estima que el 15 % de todos los CPCNP presentan mutaciones EGFR.

El Osimertinib es un inhibidor del dominio de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR de tercera generación. Se ha demostrado un aumento en la sobrevida global con Osimertinib adyuvante frente a placebo para estadio III A.

Cáncer de pulmón avanzado

Dos **inhibidores del dominio tirosina-kinasa del EGFR** de primera generación se han utilizado en el tratamiento del CPCNP avanzado: Gefitinib y Erlotinib.

Se ha observado que la eficacia terapéutica de estos fármacos es mayor, en los portadores de mutaciones activadoras de dicho dominio (tales como

deleción del exón 19 y mutación L858R del exón 21), con tasa de respuestas y sobrevida libre de progresión superiores a las observadas con la quimioterapia estándar. También se han identificado mutaciones que confieren resistencia tales como T790M.

El Osimertinib ha sido aprobado para el tratamiento del CPNCP avanzado. Se ha demostrado una mayor sobrevida libre de progresión de la enfermedad, así como un mayor nivel de seguridad en comparación con el uso de terapia estándar. La eficacia terapéutica de este fármaco es mayor en los portadores de mutaciones activadoras (tales como deleción del exón 19 y mutación L858R del exón 21) con o sin otras mutaciones.

La translocación AML4-ALK también se ha convertido en un blanco molecular en cáncer de pulmón para el que se han desarrollado inhibidores específicos. Aproximadamente el 2-7% de los pacientes con CPNCP presentan esta mutación. Alectinib es un **inhibidor de tirosina quinasa ALK** potente y altamente selectivo.

La **inmunoterapia** actúa en diferentes puntos de regulación del sistema inmune. El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti PD-1 que actúa evitando la fusión PD-1/PD-L1 incrementando de esa forma la respuesta inmune mediada por células T contra el tumor. El Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti PD-L1 que actúa evitando la fusión PD-L1/PD-1 incrementando de esa forma la respuesta inmune.

El nivel de expresión de PD-L1 en el CPCNP es utilizado como biomarcador predictivo de respuesta, es decir, a mayor intensidad de expresión, mayor será el beneficio clínico.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Cobertura del FNR para Erlotinib y Gefitinib (elección de oncólogo tratante).

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del *carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas avanzado* cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Estadio IIIB no operable o IV confirmado.
- Portadores de mutaciones activadoras del dominio Tirosina Kinasa del EGFR, asociadas con buena respuesta al tratamiento.
- Sin tratamiento sistémico previo por su enfermedad avanzada.
- ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Tratamiento en las 3 semanas previas con inductores potentes del CYP3A4.
- Pacientes portadores de mutaciones del EGFR que confieren resistencia al tratamiento propuesto, tales como T790M.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Patología intestinal u oftalmológica significativa.
- Enfermedad autoinmune activa severa.
- Pacientes portadores de cardiopatía significativa o arritmias ventriculares que requieren medicación.
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa activa o con requerimiento de corticoides recientes.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume puedan interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.
- Pacientes con afección renal, hepática, hematológica significativa.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes que hayan recibido alguno de estos fármacos previamente con progresión lesional.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- ECOG 2

Cobertura del FNR para Osimertinib.

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del *carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas* cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Tratamiento con Osimertinib en adyuvancia

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Estadio IIIA.
- Mutación en EGFR (Ex 19del o L858R) con o sin otras mutaciones incluyendo T790M.
- Resección completa del tumor primario con márgenes libres.
- Al menos 4 semanas después de la cirugía con correcta recuperación y no más allá de 10 semanas después de la cirugía.
- ECOG 0-1.

Tratamiento con Osimertinib en primera línea en pacientes con Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas irresecable (avanzado locorregionalmente o metastásico)

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Estadio irresecable (avanzado locorregionalmente o metastásico).
- Mutación en EGFR (Ex 19del o L858R) con o sin otras mutaciones incluyendo T790M.
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.
- Tumor medible, de acuerdo a criterios RECIST.
- ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Neoadyuvancia con quimioterapia previa en caso de CPNCP resecable.

- Tratamiento en las 3 semanas previas con inductores potentes del CYP3A4.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Infección activa VHB, VHC y/o VIH.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Prolongación del intervalo QT en ECG.
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa activa o con requerimiento de corticoides recientes.
- Pacientes con afección renal, hepática, hematológica significativa.
- Embarazo y lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume puedan interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional al mismo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes con ECOG 2.
- En caso de CPNCP resecable, más allá de las 10 semanas de la cirugía.
- Pacientes que se encuentren recibiendo Gefitinib o Erlotinib y presenten estabilidad lesional (este cambio se permitirá hasta los 6 meses de iniciado esta cobertura).
- Pacientes que hayan presentado progresión lesional bajo Gefitinib o Erlotinib y sean portadores de mutación del EGFR (T790M).

Cobertura del FNR para Alectinib

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del *carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas avanzado* cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Alectinib en primera línea en pacientes con Cáncer de Pulmón a Células No Pequeñas irsecable (avanzado locorregionalmente o metastásico)

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.

- Estadio irresecable (avanzado locorregionalmente o metastásico).
- Mutación en el gen ALK positiva.
- Tumor medible, de acuerdo a criterios RECIST.
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.
- ECOG 0 a 2.

Criterios de exclusión

- Tratamiento en las 3 semanas previas con inductores potentes del CYP3A4.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Infección activa VHB, VHC y/o VIH.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Prolongación del intervalo QT en ECG.
- Pacientes con afección renal, hepática, hematológica significativa.
- Embarazo y lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume puedan interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional al mismo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Trasplante de órgano sólido previo.

Cobertura del FNR para Atezolizumab y Pembrolizumab (elección de oncólogo tratante)

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del *carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas avanzado* cuando se cumplen todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.
- Primera línea de tratamiento sistémico (sin tratamiento sistémico previo).
- Estadio IIIB no operable o IV confirmado.
- EGFR y AML4-ALK negativo.

- Para Pembrolizumab, expresión de PD-L1 positivo.
- Para Atezolizumab, expresión de PD-L1 igual o mayor a 50%.
- ECOG 0-1.

Criterios de exclusión

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Infección activa VHB, VHC y/o VIH.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Embarazo y lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume puedan interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional al mismo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada

- Enfermedad autoinmune activa que requiera tratamiento sistémico.
- Trasplante de MO y/o de órganos sólidos.
- Pacientes con ECOG 2.
- Pacientes que recibieron tratamiento con Pembrolizumab 35 ciclos y no presentaron progresión de la enfermedad, durante al menos 6 meses luego de haber completado el mismo.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS

	Medicamento	Vía	Dosis	Intervalo	Duración
Resecable Adyuvancia ITK	Osimertinib	V.O.	80 mg	Diario	Máximo 3 años o hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
Metastásico ITK	Erlotinib	V.O.	150 mg	Diario	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
	Gefitinib	V.O.	250 mg	Diario	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
	Osimertinib	V.O.	80 mg	Diario	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
	Alectinib	V.O.	600 mg	c/12 horas	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
Metastásico PD-L1	Pembrolizumab	I.V.	200 mg	c/3 semanas	Hasta completar 35 ciclos, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
	Atezolizumab	I.V.	1200 mg	c/3 semanas	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.
	Atezolizumab	S.C	1875mg	c/3 semanas	Hasta progresión lesional o toxicidad inaceptable.

No se aceptará cambio de fármaco por progresión lesional (exceptuando las salvedades expresadas para los ITK de primera generación).

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR.

- Anatomía patológica completa, que demuestre fehacientemente que

se trata de un carcinoma broncopulmonar a células no pequeñas.

- Para tratamiento con Erlotinib/Gefitinib: estudio de EGFR por método validado que documente la presencia de mutación asociada a buena respuesta y descarte aquellas asociadas a resistencia.
- Para Osimertinib: estudio que evidencie mutación en EGFR (Ex 19del o L858R).
- Para tratamiento con Atezolizumab - Pembrolizumab: estudio de EGFR Y ALK (por método validado) que demuestre ausencia de mutaciones. Estudio de expresión de PD-L1 (por método validado) mayor o igual a 50 % para Atezolizumab y mayor o igual a 1 % para Pembrolizumab.
- Tomografía axial computada y/o RNM de tórax y abdomen.
- ECG y ecocardiograma con determinación de FEVI y que excluya la eventualidad de cardiopatía estructural.
- Centellograma óseo en caso de sospecha de metástasis óseas.
- RNM/TAC de cráneo que descarte secundarismo encefálico no controlado en pacientes sintomáticos.
- Hemograma completo y crisis sanguínea.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Serología VIH, VHB, VHC.
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal.
- Creatininemia.
- Ionograma con calcemia.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento.

La evaluación de respuesta al tratamiento para adyuvancia se realizará cada 6 meses y para enfermedad irreseccable en forma trimestral. La misma se realizará según los criterios RECIST.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento o efectos adversos severos (GIII – IV).

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado L, Suarez L, Afonso Y, Rigby R, Barrios E, Musé IM, Viola A. Cáncer broncopulmonar a células no pequeñas estadio III irresecable: ¿cuál es la sobrevida en la práctica asistencial? *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 193-200.
2. Fossella F V, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol.* 2000; 18(12):2354–62.
3. Perez-Soler R. The Role of Erlotinib (Tarceva, OSI 774) in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 10, 4238s–4240s, June 15, 2004 (Suppl.): 4238s–4240s.
4. Suárez L, Delgado L, Afonso Y, Barrios E, Musé I, Viola A. Sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas estadio IV. Posible beneficio de la quimioterapia en la práctica asistencial. *Rev Med Uruguay.* 2004; 20(2–3):187–192.
5. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005; 353(2):133–44.
6. Shepherd FA1, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14; 353(2):123-32.
7. Johnson JR. Approval Summary for Erlotinib for Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(18):6414–21.
8. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Agosto 2005 Erlotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado. Informe de Respuesta Rápida N° 55. Agosto 2005.
9. Regional drug and therapeutics centre (newcastle). The use of erlotinib in the management of non-small cell lung cancer 2006; (March).
10. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006; 12

- (71):2166–71.
11. Talpaz M1, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15; 354(24):2531-41.
 12. WHO. Non-Small Cell Lung Cancer. *Union Int Cancer Control*. 2014;18. (See Public Summary Document for March 2006). 2007;(November):1–4.
 13. Perez-Soler R. Erlotinib: Recent Clinical Results and Ongoing Studies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(15 Suppl) August, 2007: 4589s–4592s.
 14. Felip E, Rojo F, Reck M, Heller A, Klughammer B, Sala G, et al. A phase II pharmacodynamic study of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(12):3867–74.
 15. Thatcher N. First- and second-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer: a global view. *BMC Proc*. 2008; 2 Suppl 2(1753–6561 (Electronic)):S3.
 16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination – Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer Issue date: September 2008.
 17. Chen P, Wang L, Liu B, Zhang H-Z, Liu H-C, Zou Z. EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67(3):235–43. Ciardiello F, Tortora G. EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2008; 358(11):1160–74.
 18. Castagnari A. Conclusions of the expert panel: importance of erlotinib as a second-line therapeutic option. *BMC Proc*. 2008; 2(Suppl 2): S4.
 19. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Dziadziuszko R, Xiao Y, Gajapathy S, Skokan M, et al. Fluorescence in situ hybridization subgroup analysis of TRIBUTE, a phase III trial of erlotinib plus carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19):6317–23.
 20. Puerto VL. Overview of advanced non-small-cell lung cancer treatment in Mexico. *BMC Proc*. 2008; 2 Suppl 2: S2.
 21. Boysen M, Longson C, Stevens A. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (November 2008):15–6.

22. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
23. Rosell R1, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3; 361(10):958-67.
24. Janus N, Launay-Vacher V, Robert C, Souquet PJ, Mateus C, Dreno B, et al. Prise en charge des effets dermatologiques sous erlotinib. Résultats de l'étude PRECEDE. *Cancer/Radiotherapie*. 2009; 13(2):97-102.
25. Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. NICE Technology Appraisal Guidance 192: Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14 (Suppl. 2):71-9.
26. Rosell R, Viteri S, Molina MA, Benlloch S, Taron M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment in advanced nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(2):112-20.
27. Cohen MH, Johnson JR, Chattopadhyay S, Tang S, Justice R, Sridhara R, et al. Approval Summary: Erlotinib Maintenance Therapy of Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Oncologist*. 2010; 15(12):1344-51.
28. Gadgeel SM, Cote ML, Schwartz AG, Matherly LH, Wozniak A, Bepler G. Parameters for individualizing systemic therapy in non-small cell lung cancer. *Drug Resist Updat*. Elsevier Ltd; 2010; 13(6):196-204.
29. Amann JM, Lee J-W, Roder H, Brahmer J, Gonzalez A, Schiller JH, et al. Genetic and Proteomic Features Associated with Survival after Treatment with Erlotinib in First-Line Therapy of Non-small Cell Lung Cancer in Eastern Cooperative Oncology Group 3503. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(2):169-78.
30. National institute for health and clinical excellence (NICE). Final appraisal determination Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Issue date: May 2010.
31. Piperdi B, Perez-Soler R. Role of Erlotinib in the Treatment of Non-Small Cell

- Lung Cancer. Clinical Outcomes in Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor Patients Role of Erlotinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs* January 2012, Volume 72, Supplement 1, pp 11–19 *Drugs*. 2012; 10 (212):11–9.
32. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng Y-L, Brooun A, et al. Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74 – ROS1. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2395–401.
 33. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25):2385–94.
 34. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the college of American pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(32):3673–9.
 35. Shepherd BFA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, Rourke MO, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non – Small-Cell Lung Chemotherapy. 2014; 18(10):2095–103.
 36. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 36(9):911–9.
 37. Mok T, Wu Y, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 393: 1819-1830
 38. Salvi R, Gonzalez L, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. Pembrolizumab para cáncer de pulmón no células pequeñas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 683, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2018. ISSN 1668-2793.
 39. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus

- chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl Med.* 2016; 375: 1823-1833
40. Herbst R, Giaccone G, De Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios C, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1 selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020; 383;14
 41. Mok T, Wu Yi-Long, Kudaba I, Kowalski D, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019; 393; p1819-1830
 42. J.-C. Soria, Y. Ohe, J. Vansteenkiste, et al, Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (FLAURA). *N Engl J Med.* 2018; 378; 2
 43. Yi-Long Wu, M.D., Masahiro Tsuboi, M.D., Jie He, M.D., et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ADAURA). *N Engl J Med* 2020;383:1711-1723
 44. National institute for health and clinical excellence (NICE). Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection. Technology appraisal guidance Published: 19 January 2022.
 45. National institute for health and clinical excellence (NICE). Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer Technology appraisal guidance Published: 14 October 2020.
 46. Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Cátedra de Oncología Clínica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Dic 2022.