

## 1. TÍTULO:

Osimertinib (Tagrisso®) como tratamiento de consolidación tras quimiorradioterapia (QRT) basada en platino en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadio III localmente avanzado, irresecable, con mutaciones activadoras de EGFR (Ex19del o L858R) y sin progresión tras el tratamiento local

## 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO:

Osimertinib (Tagrisso®) es un inhibidor de tirosina-quinasa de tercera generación dirigido frente a EGFR mutado con mutaciones sensibilizantes y la mutación de resistencia T790M, disponible en comprimidos de 40 y 80 mg, con dosis recomendada de 80 mg/día en monoterapia. La indicación evaluada en este informe es el tratamiento de consolidación en adultos con CPNM estadio III localmente avanzado, irresecable, con mutación activadora de EGFR (delección del exón 19 o sustitución L858R en el exón 21), sin progresión tras QRT concurrente o secuencial basada en platino.

El ensayo fase III LAURA demostró un beneficio muy relevante en supervivencia libre de progresión frente a placebo (mediana 39.1 vs 5.6 meses; HR 0.16), con reducción del riesgo de progresión tanto a nivel sistémico como en sistema nervioso central, y un perfil de toxicidad manejable y esperable con el ya conocido para osimertinib y la propia quimiorradioterapia. Aunque la supervivencia global presenta datos todavía inmaduros y fuertemente condicionados por el alto porcentaje de cruzamiento a osimertinib en el brazo control, no se observa señal de perjuicio y la magnitud del beneficio en SLP ha sido considerada en la escala ESMO-MCBS con el grado 4.

Osimertinib dispone de autorización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para esta indicación y cuenta con aprobación previa para su uso en enfermedad avanzada, y en adyuvancia para estadios precoces en tumores con EGFR mutado (EGFRm); la *Food and Drug Agency* (FDA) también considera el uso como consolidación tras QRT en enfermedad estadio III irresecable EGFRm. Considerando la necesidad no cubierta en este subgrupo (beneficio limitado de durvalumab en EGFRm) y la magnitud del efecto en control de enfermedad y prevención de metástasis cerebrales, se considera que osimertinib debe ser la opción preferente de consolidación en pacientes con CPNM estadio III irresecable EGFRm que no progresan tras quimio-radioterapia, como mejor opción frente a durvalumab u observación en esta población

### **3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:**

Diciembre de 2025

### **4. INTRODUCCIÓN**

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes y continúa siendo la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con un peso especialmente relevante del CPNM. También en España el cáncer de pulmón se sitúa entre las primeras causas de incidencia y es la neoplasia que más muertes produce, con una proporción sustancial de casos diagnosticados en estadios localmente avanzados o metastásicos.

Dentro del CPNM, alrededor del 20-30% de los pacientes se presentan con enfermedad localmente avanzada no subsidiaria de cirugía; de ellos, entre un 30-65% son candidatos a tratamiento con QRT con intención curativa. El estándar actual en estadio III irresecable es el empleo de quimioterapia con radioterapia concurrente (o secuencial cuando no es posible la concomitancia) seguida de durvalumab en pacientes con PD-L1  $\geq 1\%$ , o de observación en los pacientes con PD-L1  $< 1\%$ .

Aproximadamente el 10% de los pacientes caucásicos con CPNM presentan mutaciones activadoras de EGFR, con predominio de Ex19del y L858R, lo que define una población con biología tumoral diferenciada y opciones de tratamiento dirigido en enfermedad avanzada y adyuvante. En pacientes EGFRm, diversos análisis retrospectivos y de subgrupos sugieren un beneficio muy limitado o nulo de la inmunoterapia, tanto en estadio avanzado como en el contexto de consolidación tras quimio-radioterapia, con supervivencias libres de progresión similares a las obtenidas con placebo.

Antes de la disponibilidad de osimertinib en esta indicación, los pacientes con CPNM estadio III irresecable EGFRm solo podían esperar a recibir terapia dirigida al progresar a estadio avanzado, pese al elevado riesgo de recaída sistémica y de metástasis en sistema nervioso central (SNC) que conlleva un cambio pronóstico y funcional drástico. En este contexto, la introducción de un inhibidor de tirosina kinasa (TKI) de EGFR de tercera generación como consolidación tras QRT persigue prolongar el periodo libre de progresión manteniendo la intención curativa y reduciendo la incidencia de metástasis a distancia, especialmente cerebrales.

### **5. EFICACIA**

#### **Diseño y población del estudio LAURA**

LAURA es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evalúa osimertinib 80 mg/día hasta progresión o toxicidad inaceptable frente a placebo como consolidación tras QRT definitiva basada en platino en pacientes con CPNM estadio III localmente avanzado, irresecable, con mutaciones Ex19del o L858R en EGFR sin progresión tras tratamiento local. Se incluyeron 216 pacientes, aleatorizados en una proporción 2:1 entre osimertinib (n=143) o placebo (n=73), tras QRT concurrente ( $\approx 90\%$ ) o secuencial ( $\approx 10\%$ ), con ECOG 0-1 y confirmación de mutación EGFR mediante test diagnóstico validado.

Las características basales fueron muy representativas de la población EGFRm con estadio III: mediana de edad en torno a 62 años, predominio de mujeres y no fumadores, y elevada proporción de pacientes asiáticos, con una minoría de pacientes no asiáticos. La distribución entre estadios (IIIA/IIIB/IIIC), tipos de mutación (Ex19del ≈54%, L858R ≈45%) y demás características fue equilibrada entre brazos. Sólo hubo un discreto desbalance con respecto a la edad, con una ligera mayor proporción de pacientes ≥75 años en la rama de placebo (19.2% frente a 9.1% en la rama de tratamiento activo).

El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por comité independiente ciego siguiendo criterios RECIST 1.1; como objetivos secundarios clave se definieron la supervivencia global (SG) y la SLP en SNC, además de tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, tiempo a progresión/metástasis a distancia y variables de calidad de vida. Se planificó una jerarquía de contrastes con reciclado del error alfa que priorizaba SLP y, condicionalmente, SG y SLP en SNC.

### **Resultados de eficacia: SLP, control sistémico y SNC**

En el análisis principal, con una madurez del 56% (120 eventos), osimertinib mejoró de forma muy significativa la SLP frente a placebo: mediana de 39.1 meses frente a 5.6 meses, HR 0.16, lo que representa una reducción del riesgo de progresión o muerte de un 84%. Las curvas de Kaplan-Meier muestran una separación precoz tras la primera evaluación radiológica, que se mantiene de forma sostenida, con tasas de pacientes libres de progresión a 12 y 24 meses claramente superiores con osimertinib a lo largo de todo el seguimiento.

La tasa de respuesta objetiva fue también superior en el brazo experimental (53.8%) frente al brazo placebo (33%), con una duración mediana de la respuesta 36.9 meses con osimertinib frente a unos 7.4 meses con placebo. El análisis de subgrupos preespecificados no identificó interacciones relevantes: el beneficio en SLP se mantuvo de forma consistente en todos los subgrupos: por tipo de mutación, estrategia de quimio-radioterapia, estadio, sexo, edad, hábito tabáquico y respuesta al tratamiento previo, con intervalos de confianza que, salvo en el pequeño subgrupo no asiático, no cruzan la unidad.

En relación con el control a distancia, osimertinib redujo la incidencia de progresión local y, de forma más marcada, la incidencia acumulada de metástasis a distancia y de primeras metástasis en SNC, con una reducción relevante del riesgo de aparición de nuevas lesiones cerebrales. Los análisis específicos de SLP en el SNC muestran una HR de 0.17 con mediana no alcanzada con osimertinib frente 14.9 meses con placebo, si bien la significación formal de este objetivo secundario se ve limitada por la jerarquía estadística y la inmadurez de SG.

### **Supervivencia global y evidencia complementaria**

En el momento del análisis intermedio de SG (madurez aproximada del 20%), la tasa de supervivencia a 36 meses era superior en la rama de osimertinib, con HR en torno a 0.8, sin alcanzar significación estadística. La interpretación de estos datos está condicionada por la elevada tasa de cruce (casi el 80% de los pacientes de la rama placebo recibieron osimertinib tras progresión), lo que previsiblemente afecta a la valoración de cualquier diferencia en SG.

De forma complementaria, estudios retrospectivos que comparan consolidación con osimertinib, durvalumab u observación en pacientes con CPNM estadio III EGFRm sugieren que los TKI de EGFR logran SLP y SG superiores a las obtenidas con durvalumab u

observación, en línea con el resultado de LAURA. Por otra parte, análisis de subgrupos de PACIFIC y series de vida real muestran que en la población EGFRm el beneficio de durvalumab en términos de SLP y SG es similar al observado con placebo, lo que refuerza la necesidad de alternativas dirigidas.

En conjunto, la evidencia disponible sitúa a osimertinib como la opción preferible de consolidación con un beneficio muy sustancial en SLP y control de recaídas a nivel de SNC, con una tendencia favorable en SG que precisa mayor tiempo de seguimiento para consolidar los datos, sin indicios de perjuicio por la intervención terapéutica, en una población en la que la alternativa con inmunoterapia ha mostrado beneficio muy limitado.

## **6. SEGURIDAD**

El perfil de seguridad de osimertinib en LAURA fue globalmente coherente con el ya conocido previamente en otros ensayos desarrollados tanto en enfermedad avanzada como en estadios precoces, sin señales nuevas relevantes, si bien debe considerarse el posible solapamiento con la toxicidad inducida por quimio-radioterapia. La mediana de exposición total fue claramente superior en el brazo de osimertinib ( $\approx 24$  meses) que en el de placebo ( $\approx 8$  meses), lo que implica una mayor horizonte temporal para la detección de acontecimientos adversos en el brazo experimental.

Prácticamente todos los pacientes presentaron algún acontecimiento adverso, con una proporción de eventos grado  $\geq 3$  de alrededor del 35% con osimertinib frente al 12% con placebo; la mayoría fueron manejables mediante interrupciones puntuales o reducciones de dosis, con tasas de suspensión definitiva en torno al 10-15%. Los efectos más frecuentes con osimertinib fueron neumonitis por radiación, diarrea, exantema cutáneo, paroniquia y toxicidad hematológica leve-moderada, en consonancia con el perfil descrito en otros estudios.

Los eventos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, tanto de novo como sobreañadidos a la neumonitis por radiación, requieren especial vigilancia: se observaron incidencias de Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis de unos pocos puntos porcentuales, con casos de grado 3-4 y algún caso fatal, similares a lo previamente descrito con osimertinib. Sin embargo, la mayoría de las neumonitis por radiación fueron de grado 1-2, permitieron mantener o reintroducir el TKI tras mejoría clínica y no mostraron una diferencia de magnitud que contraindique el uso del fármaco, aunque obligan a una monitorización estrecha y a un manejo protocolizado.

No se identificaron señales inesperadas de cardiotoxicidad, prolongación del QT o toxicidad hematológica grave más allá de lo conocido, y las tasas de acontecimientos graves o mortales atribuibles directamente a osimertinib fueron bajas. En resumen, el balance beneficio-riesgo se considera favorable en la población diana, siempre que se apliquen las recomendaciones de vigilancia de EPI/neumonitis, función cardíaca y parámetros analíticos recogidas en la ficha técnica.

## **7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:**

La magnitud del beneficio en SLP observada con osimertinib tras quimiorradioterapia, con una ganancia absoluta de más de 30 meses respecto a placebo y una HR notablemente baja, se sitúa entre las más altas descritas en el contexto de tumores sólidos en estadio localmente avanzado. Este beneficio se acompaña de una reducción muy relevante del riesgo de progresión en SNC y de aparición de metástasis a distancia, aspectos particularmente críticos en EGFRm por su elevada propensión a recaída cerebral y el impacto funcional asociado.

La escala ESMO-MCBS (versión 1.1) ha puntuado osimertinib con grado 4 en esta indicación, lo que se corresponde con una magnitud de beneficio clínico sustancial, en consonancia con el fuerte impacto en SLP y el patrón de plateau a largo plazo observado en la curva de supervivencia libre de progresión. Osimertinib dispone de autorización EMA para esta indicación y cuenta con aprobación consolidada en otras indicaciones EGFRm (adyuvancia, primera línea y T790M), con un cuerpo de evidencia amplio que respalda su eficacia y seguridad; la FDA también ha aprobado su uso como consolidación en estadio III irresecable EGFRm tras quimio-radioterapia.

Frente a las alternativas actuales, durvalumab no ha demostrado un beneficio claro en el subgrupo EGFRm de PACIFIC ni en estudios de vida real, y la observación se asocia a un alto riesgo de recaída precoz, por lo que el fármaco cubre una necesidad terapéutica claramente no satisfecha. Considerando todo lo anterior, la valoración global del beneficio clínico de osimertinib en este escenario es muy favorable, y su uso como tratamiento de consolidación debe considerarse la estrategia de referencia en pacientes con CPNM estadio III irresecable EGFRm sin progresión tras quimio-radioterapia.

## **8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**

Desde la perspectiva de la práctica clínica en oncología médica, el subgrupo de pacientes con CPNM estadio III irresecable y mutación activadora de EGFR presenta un pronóstico claramente más desfavorable que el de pacientes sin alteraciones accionables cuando se manejan con las estrategias estándar basadas en QRT con o sin inmunoterapia. Diversos estudios retrospectivos y análisis de subgrupos coinciden en mostrar una mayor tasa de recaída sistémica y de metástasis cerebrales, así como un beneficio limitado de la inmunoterapia de consolidación con durvalumab en esta población, con curvas de SLP y SG prácticamente solapadas a las del brazo placebo.

El ensayo LAURA aporta, por primera vez, evidencia de alta calidad a favor de una terapia dirigida en este escenario, con un diseño robusto, un comparador aceptable (placebo tras QRT) y un efecto en SLP de magnitud excepcional, tanto en términos absolutos como relativos. La consistencia del beneficio en la mayoría de subgrupos, la reducción clara de la incidencia de metástasis a distancia y, en particular, de nuevas lesiones en SNC, y la ausencia de señales de seguridad inesperadas refuerzan la validez interna y la aplicabilidad de los resultados a la práctica habitual, siempre que se respete la secuencia de QRT definitiva seguida de consolidación.

No obstante, la interpretación de la SG exige cautela por varias razones: la madurez actual de los datos es todavía limitada y la tasa de cruce a osimertinib en el brazo control es muy elevada, lo que previsiblemente diluye cualquier diferencia entre grupos. Además, la representación de pacientes no asiáticos es relativamente baja, por lo que, aunque no se

detectan señales de menor eficacia, persiste cierta incertidumbre sobre el comportamiento del fármaco en poblaciones occidentales, que deberá complementarse con datos de vida real y registros nacionales.

Desde el punto de vista de seguridad, osimertinib comparte el patrón de toxicidad conocido en otros entornos (diarrea, exantema, paroniquia, toxicidad hematológica leve-moderada) y lo combina con la toxicidad esperable de la QRT, especialmente en forma de neumonitis por radiación. El incremento de neumonitis por radiación y de eventos tipo EPI en el brazo de osimertinib obliga a extremar la vigilancia clínica y radiológica, a una evaluación cuidadosa de síntomas respiratorios y a una coordinación estrecha con los servicios de oncología radioterápica y neumología, pero no supone, con la información actual, una limitación insalvable para el uso del fármaco.

En comparación con durvalumab, cuya eficacia en la población global de estadio III irresecable está bien establecida, pero cuya utilidad específica en EGFRm es muy cuestionable, osimertinib ofrece un beneficio clínico claramente superior en los pacientes seleccionados por mutación de EGFR, con un perfil beneficio-riesgo más favorable en este contexto concreto. La observación sin consolidación, por su parte, debe considerarse una opción subóptima en pacientes EGFRm, dado el elevado riesgo de progresión precoz y el impacto pronóstico y funcional asociado a la progresión, especialmente cuando se presentan metástasis en SNC.

Aunque el presente informe se centra en enfermedad localmente avanzada irresecable (estadio III) y en el papel de osimertinib como consolidación tras QRT, conviene también reflexionar sobre el concepto de resecabilidad en los estadios localmente avanzados, especialmente tras la publicación reciente de los resultados del ensayo fase III NeoADAURA(NCT04351555), en pacientes con CPNM EGFRm resecable estadio II–IIIB. En este ensayo, la administración neoadyuvante de osimertinib con o sin quimioterapia logró un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta patológica mayor (MPR) frente a la quimioterapia neoadyuvante estándar, sin incremento relevante de complicaciones quirúrgicas y con señales incipientes de beneficio en supervivencia libre de evento con osimertinib neoadyuvante (al momento de la publicación alta inmadurez de eventos en SLP, en torno al 15%).

En este contexto, la decisión inicial de considerar un tumor como resecable o no resecable no solo condiciona la factibilidad de una resección R0, sino que orienta al paciente hacia dos trayectorias terapéuticas radicalmente distintas: una estrategia de consolidación con osimertinib tras QRT radical definitiva (LAURA) frente a una estrategia perioperatoria basada en osimertinib en neoadyuvancia (y potencialmente en adyuvancia) en el marco de NeoADAURA, ambas sustentadas en la misma diana molecular pero con objetivos distintos (control duradero en estadio III irresecable versus aumento de las tasas de curación quirúrgica). Esto refuerza la necesidad de una valoración multidisciplinar experta (anatomía patológica, cirugía torácica, oncología médica, oncología radioterápica y radiología/medicina nuclear) en el momento del diagnóstico para definir con precisión la resecabilidad y asignar al paciente a la vía terapéutica (tipo LAURA o tipo NeoADAURA) que maximice el beneficio clínico individual.

A la luz de estos datos se deberían hacer las siguientes consideraciones:

Osimertinib a dosis de 80 mg/d hasta progresión o toxicidad inaceptable debe recomendarse como tratamiento de consolidación estándar en pacientes adultos con CPNM estadio III irresecable, con delección del exón 19 o mutación L858R de EGFR, que no han

progresado tras QRT concurrente o secuencial basada en platino. Es esencial la valoración previa de cada caso por parte de un comité multidisciplinar con experiencia para determinar que se trata de un contexto de enfermedad irresecable desde el principio para optimizar la estrategia terapéutica a seguir con el paciente

- En esta población, durvalumab no debería considerarse la opción preferente de consolidación, reservándose su uso, en caso de plantearse, para situaciones excepcionales en las que no sea posible administrar un TKI de EGFR (por contraindicaciones, intolerancia grave previa u otras circunstancias clínicas).
- Es imprescindible garantizar la determinación del estado mutacional de EGFR de forma precoz en el curso diagnóstico-terapéutico de los pacientes con CPNM estadio III candidatos a QRT, de modo que la decisión sobre consolidación pueda tomarse en tiempo y forma sin retrasar el inicio de osimertinib en los casos EGFRm.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022 (GLOBOCAN) incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-63.
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2024.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2024/2025.
4. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2019;21:13-27.
5. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 4):iv1-21.2
6. Ospina AV, Bolufer Nadal S, Campo-Cañaveral JL, González Larriba JL, Macià Vidueira I, Massutí B, et al. Multidisciplinary approach for locally advanced NSCLC (2023 expert consensus of the Spanish Lung Cancer Group, GECP). *Clin Transl Oncol.* 2024;26:1647-63.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III non-small-cell lung cancer (PACIFIC). *N Engl J Med.* 2017;377:1919-29 (y actualización a 5 años).
8. Naidoo J, Antonia S, Wu Y-L, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable Stage III EGFR-mutant NSCLC: post hoc subgroup analysis from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2023;18:657-63.
9. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F, et al. Treatment characteristics and real-world PFS with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable Stage III NSCLC (PACIFIC-R). *J Thorac Oncol.* 2023;18:181-93
10. Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, Feng J, Shepherd F, Xu C, et al. Consolidation osimertinib versus durvalumab versus observation after concurrent chemoradiation in unresectable EGFR-mutant NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2024;19:928-40.
11. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after chemoradiotherapy in Stage III EGFR-mutated NSCLC (LAURA). *N Engl J Med.* 2024;391:7585-97.

12. Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, Özgüroğlu M, Kato T, Yang JCH, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable Stage III EGFR-mutated NSCLC: CNS efficacy and distant progression analyses from LAURA. *Ann Oncol*. 2024;35:1116-25.
13. Özgüroğlu M, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable Stage III EGFR-mutated NSCLC: post-progression outcomes from the Phase III LAURA study. ESMO Asia Congress 2024.
14. European Medicines Agency. Tagrisso (osimertinib) – Summary of Product Characteristics and EPAR variation for unresectable Stage III NSCLC after chemoradiotherapy.
15. ESMO-MCBS scorecards. Osimertinib – LAURA (score 4, form 2b). European Society for Medical Oncology (ESMO), 2024.
16. He J, Tsuboi M, Weder W et al. Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR-Mutated Non–Small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2025 Sep 10;43(26):2875-2887.

#### **10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:**

El autor de este informe ha recibido ayudas para la asistencia a congresos y reuniones médicas o bien honorarios como conferenciante en los últimos 24 meses por parte de estas empresas farmacéuticas: Roche, MSD, BMS, Pierre-Fabre, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Amgen, Pfizer y Takeda.