

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE OSIMERTINIB EN EL TRATAMIENTO
ADYUVANTE DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO (CPNM) ESTADIOS
IB-III A CON RESECCIÓN COMPLETA Y MUTACIÓN EN EGFR**

1.RESUMEN

El cáncer de pulmón es el cuarto tumor más frecuentemente diagnosticado en España. En el año 2021 se estiman unos 29.549 nuevos diagnósticos: 21.578 en varones (suponiendo en éstos el segundo tumor más diagnosticado tras el cáncer colorrectal), y 7.971 en mujeres (en las que supone el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado tras el cáncer de mama y el colorrectal)¹.

En lo que respecta a la mortalidad, el cáncer de pulmón es el responsable del mayor número de fallecimientos por cáncer tanto en España, en donde un 20.3% de la mortalidad producida por cáncer es atribuida a éste, como a nivel mundial. Se estima que en el año 2020 se produjeron 22.930 fallecimientos por cáncer de pulmón en nuestro país¹.

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) constituye el 85% de los casos de cáncer de pulmón². De la totalidad de los diagnósticos de CPNM tan sólo el 30% se realizan en estadios tempranos IB-III A³. La prevalencia de las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRm) en los estadios tempranos no difiere de la de los estadios avanzados, y está en torno al 10%⁴.

La finalidad del tratamiento en el CPNM estadios IB-III A es curativa, siendo la cirugía el tratamiento de elección en los casos resecables de inicio y sin contraindicación clínica².

Tras la realización de una cirugía con intención curativa en los estadios IB-III A, la administración de 4 ciclos quimioterapia (QT) adyuvante basada en cisplatino ha demostrado aumentar la supervivencia global (SG) en tumores mayores de 4 cm^{5,6}.

El tratamiento quirúrgico seguido o no de la administración de tratamiento quimioterápico adyuvante arroja una tasa de recaída o muerte a los 5 años que oscila entre el 45% en el estadio IB y el 76% en el estadio III A⁷.

Esta alta tasa de fracaso tras un tratamiento con intención curativa (cirugía con o sin tratamiento adyuvante) pone de manifiesto la necesidad de nuevas estrategias que

mejoren los resultados en términos de eficacia y tolerabilidad en un escenario en donde el objetivo es la curación.

En la enfermedad metastásica, la utilización de la inmunoterapia y los tratamientos dirigidos ha permitido aumentar la supervivencia sin incrementos en la toxicidad. La incorporación de estas estrategias a estadios más precoces de la enfermedad persigue este mismo objetivo.

En el CPNM EGFRm localmente avanzado irresecable o metastásico, los inhibidores de tirosina kinasa de EGFR (TKI-EGFR) de primera [Gefitinib (Iressa®)⁸ y Erlotinib (Tarceva®)⁹], segunda [Afatinib (Giotrif®)¹⁰ y Dacomitinib (Vizimpro®)¹¹] y tercera generación [Osimertinib (Tagrisso®)¹²] se encuentran aprobados y comercializados en España para la indicación de tratamiento de primera línea, todos ellos con nivel 4 de magnitud de beneficio clínico por la escala ESMO-MCBS, excepto Dacomitinib que puntúa en dicha escala en un nivel 3.

Hasta el momento actual no se disponía de tratamientos dirigidos para el tratamiento del CPNM EGFRm en estadios IB-IIIa resecados, siendo Osimertinib (Tagrisso®) el primer TKI-EGFR indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante en pacientes con estadios IB-IIIa sometidos a resección completa y con mutaciones activadoras del EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21)¹³.

Osimertinib (Tagrisso®, AZD9291) es un inhibidor de tercera generación irreversible de la tirosina kinasa de EGFR, selectivo para las mutaciones de sensibilidad y la de resistencia T790M, con eficacia a nivel del sistema nervioso central (SNC)¹².

El estudio ADAURA es un estudio fase III, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes con CPNM con mutaciones sensibilizadoras en EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21), sometidos a resección completa con o sin QT adyuvante, que evalúa la eficacia y la seguridad de Osimertinib como tratamiento adyuvante administrado a dosis de 80 mg diarios durante 3 años. Se incluyeron un total de 682 pacientes, siendo el objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los estadios II-IIIa. Los objetivos secundarios fueron la SLE en el global de la población, la SG y la seguridad. El estudio fue positivo en su objetivo primario con una hazard ratio (HR) para la SLE en los estadios II-IIIa de 0.17 (intervalo de confianza [IC] 99.6%, 0.11 a 0.26; $p < 0.001$) a favor de la rama experimental, y una HR 0.20 (IC 99.12%, 0.14 a 0.30; $p < 0.001$) en el global de la población (estadios IB-IIIa)¹⁴.

El 18 de Diciembre de 2020, la FDA aprueba Osimertinib como tratamiento adyuvante tras la resección tumoral completa en pacientes con CPNM con mutaciones sensibilizadoras en EGFR. En Europa, Osimertinib recibe la opinión positiva del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) para esta misma indicación a fecha del 22 de abril del 2021¹³, obteniendo la aprobación definitiva por la EMA el 31 de Mayo del año en curso.

2. TÍTULO:

Osimertinib (Tagrisso®) en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en mutación EGFR positiva en estadios IB-IIIa después de la resección completa del tumor.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Mayo 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO¹²

Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

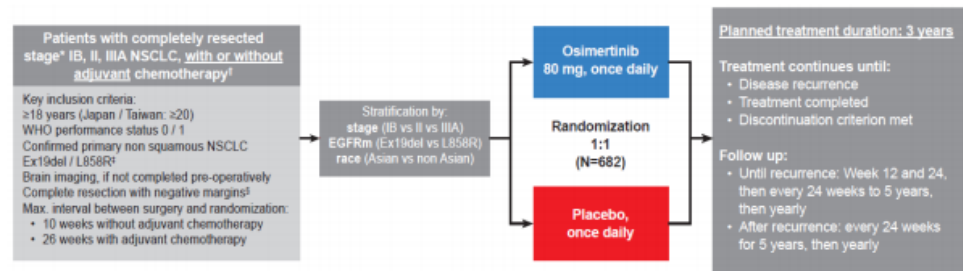
Según la evaluación de la magnitud del beneficio clínico de la escala ESMO-MCBS v1.1¹⁵, Osimertinib muestra el mayor nivel de beneficio clínico en terapias con intención curativa, nivel A¹⁶ con una HR para la SLE de 0.20 (IC 99,12% 0.14-0.30). Los resultados del estudio ADAURA, en pacientes con CPNM EGFRm resecable, muestran una eficacia de Osimertinib con una ventaja estadísticamente significativa y clínicamente relevante sobre el manejo estándar actual, y con un perfil de seguridad que se mantiene en línea con lo que se había descrito anteriormente, sin detrimento de la calidad de vida de los pacientes¹⁴.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El estudio ADAURA es un estudio fase 3, aleatorizado y doble ciego, que evalúa la eficacia y la seguridad de Osimertinib comparado con placebo en 682 pacientes con CPNM con resección completa estadios IB-IIIa con mutaciones sensibilizadoras en EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21) solas o en combinación con otras mutaciones en EGFR.

Figura 1. Diseño del estudio



AJCC, American Joint Committee on Cancer; CT, computed tomography; *EGFR*m, *EGFR* mutation positive; Ex19del, exon 19 deletion; NSCLC, non-small cell lung cancer; WHO, World Health Organization

*AJCC 7th edition.

†Prior, post, or planned radiotherapy was not allowed.

‡Centrally confirmed in tissue, prior to randomization during the screening period (maximum 4 weeks).

§Patients received a CT scan after resection and within 28 days prior to treatment.

De los 682 pacientes incluidos y aleatorizados, 339 recibieron Osimertinib y 343 placebo. Las características basales de los pacientes se encontraban bien balanceadas entre ambas ramas de tratamiento (Tabla 1). Un 76% de los pacientes en estadios II y IIIA, y un 26% en estadio IB, recibieron QT adyuvante respectivamente.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.^a

Characteristic	Osimertinib (N = 339)	Placebo (N = 343)
Sex — %		
Male	32	28
Female	68	72
Age — yr		
Median	64	62
Range	30–86	31–82
Smoking		
History — %		
Yes	32	25
No	68	75
Status — %		
Former	31	24
Never	68	75
Current	1	1
Pack-yr — mo		
Median	22	18
Range	0–360	0–130
Race — %†		
Asian	64	64
Non-Asian	36	36
WHO performance status — %‡		
0	64	64
1	36	36
AJCC stage — %§		
IB	32	32
II	34	34
IIIA	35	34
Histologic type — %		
Adenocarcinoma	96	97
Acinar adenocarcinoma	25	24
Malignant papillary adenocarcinoma	13	13
Malignant adenocarcinoma	54	55
Bronchioloalveolar adenocarcinoma	3	4
Solid adenocarcinoma with mucus formation	1	1
Non-adenocarcinoma	4	3
Bronchial gland carcinoma (not otherwise specified)	<1	1
Malignant adenosquamous carcinoma	1	1
Other	2	1

Table 1. (Continued.)	
Characteristic	
Lung cancer resection type — %	
Lobectomy	
Other	
Sleeve resection	
Bilobectomy	
Pneumonectomy	
Regional lymph nodes — %	
N0	
N1	
N2	
EGFR mutation type at randomization — (%)¶	
Ex19del	
L858R	
p.Thr790Met	
Adjuvant chemotherapy — (%)	
Yes	
No	

* Percentages may not total 100 because of rounding. EGFR denotes epidermal growth factor receptor, Ex19del exon 19 deletion, L858R exon 21 codon p.Leu858Arg, and p.Thr790Met EGFR T790M mutation.

† Race was reported by the investigators.

‡ A World Health Organization (WHO) performance status of 0 indicates no restrictions, and a WHO performance status of 1 indicates restricted in physically strenuous activity but is ambulatory and able to carry out light housework or office work.

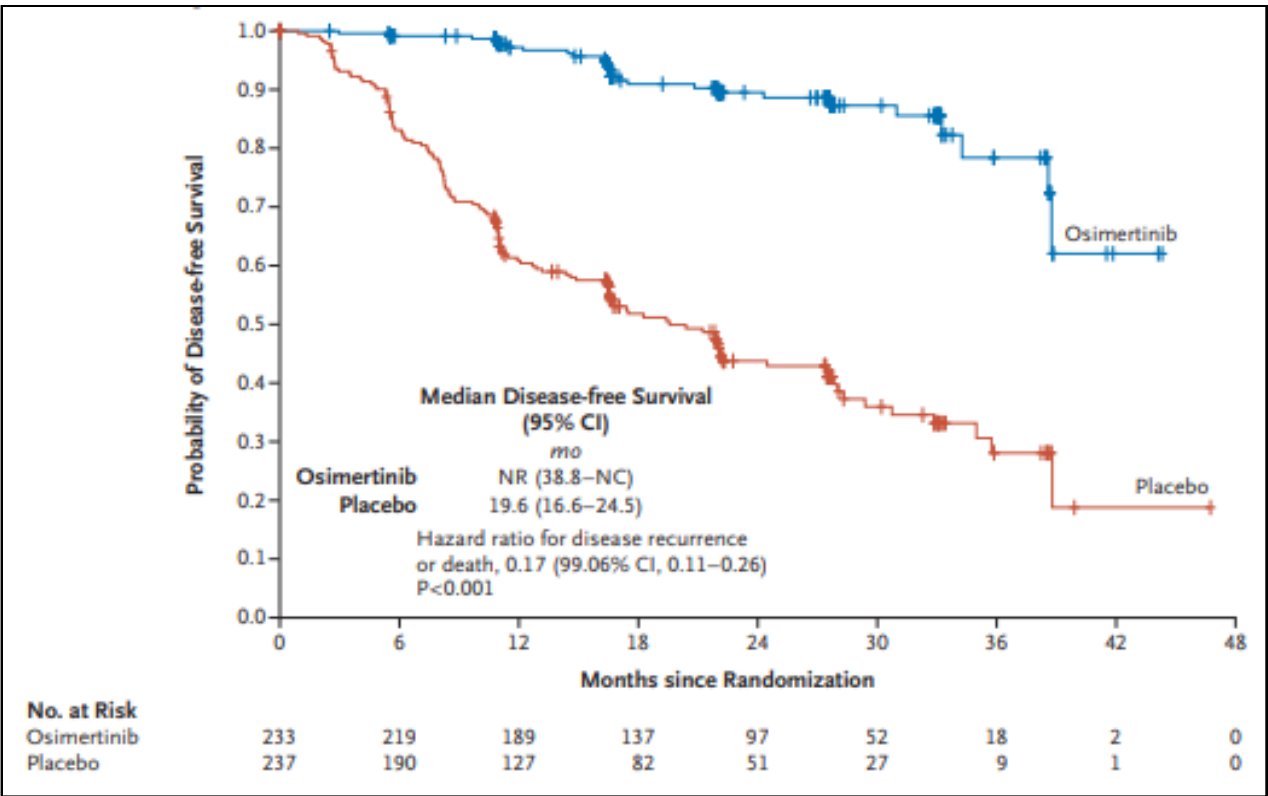
§ Staging was determined according to the seventh edition of the Cancer Staging Manual by the American Joint Committee on Cancer (AJCC).²²

¶ EGFR mutational status at randomization was centrally tested. Patients with EGFR mutation were centrally tested for EGFR mutation.

El objetivo primario del estudio fue la SLE medida por el investigador en la población de pacientes con estadios II y IIIA, definida como el intervalo de tiempo transcurrido entre la aleatorización y la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cualquier causa. De los 682 pacientes incluidos en el estudio, 470 presentaban estadios II y IIIA, y en éstos el porcentaje de pacientes vivos y libres de enfermedad a los 24 meses fue

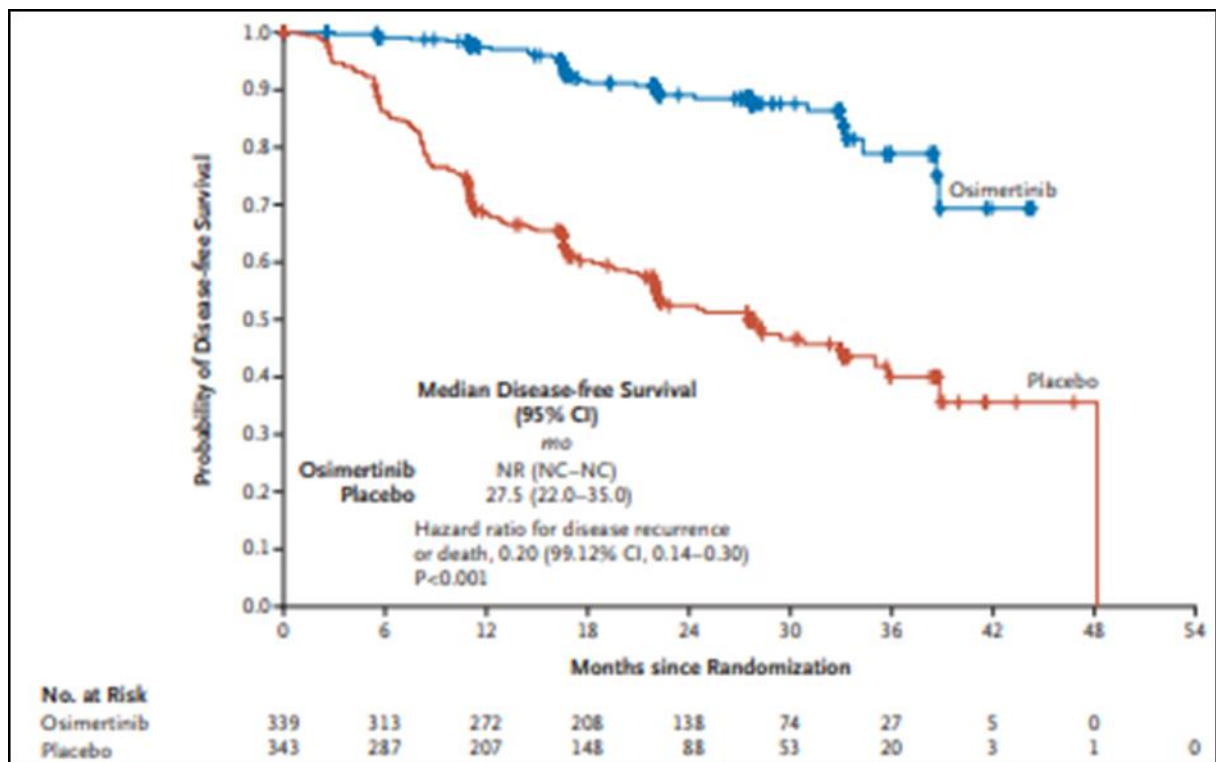
del 90% para la rama experimental (IC 95%, 84-93) y del 44% en la rama de placebo (IC 95%, 37-51). La HR para la recurrencia de enfermedad o muerte fue de 0.17 (CI 99.06%, 0.11-0.26; $P > 0.001$), lo que traduce una reducción del riesgo de recurrencia o muerte del 83% para los pacientes que reciben Osimertinib adyuvante en relación a aquéllos que reciben placebo (Figura 2). La mediana de SLE no ha sido alcanzada en el grupo de pacientes que recibió Osimertinib (CI 95%, 38.3-NA), siendo en el grupo de placebo de 19.6 meses (CI 95%, 16.6-24.5). El análisis de la cinética de la curva Kaplan-Meier muestra una separación temprana de ambas ramas poniendo de manifiesto un beneficio desde el inicio de la intervención terapéutica.

Figura 2. Kaplan-Meier de SLE en estadios II-IIIa.



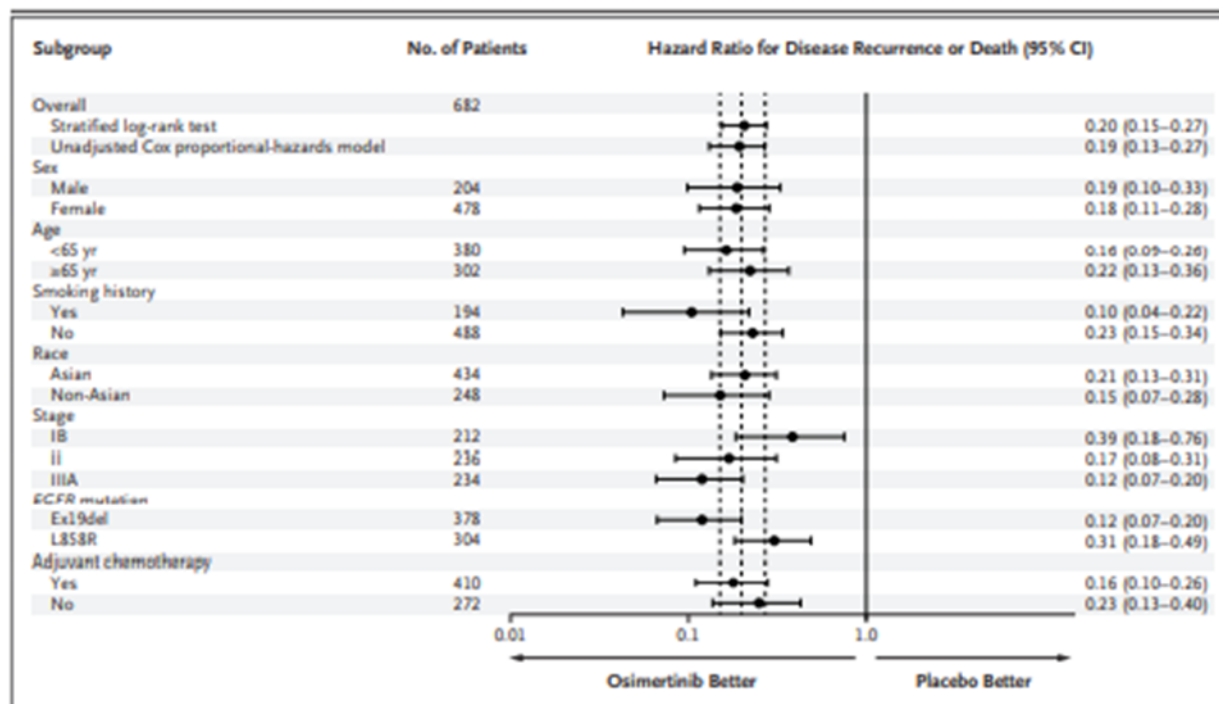
En el global de la población (682 pacientes con estadios IB-IIIa), el porcentaje de pacientes vivos y sin enfermedad a los 2 años fue del 89% en la rama de tratamiento con Osimertinib (CI 95%, 85-92), y del 52% en la rama de placebo (CI 95%, 46-58). La HR en el global de los pacientes incluidos en el estudio para recurrencia de enfermedad o muerte fue de 0.20 (CI 99.12%, 0.14-0.30; $P < 0.001$), es decir, la reducción relativa del riesgo de recurrencia o muerte fue del 80% en los pacientes que fueron tratados con Osimertinib, frente a los que recibieron placebo (Fig 3). La mediana de SLE no fue alcanzada en la rama experimental, siendo de 27.5 meses en la rama control (CI 95%, 22.0-35.0).

Figura 3. Kaplan-Meier de SLE en estadios IB-IIIa.



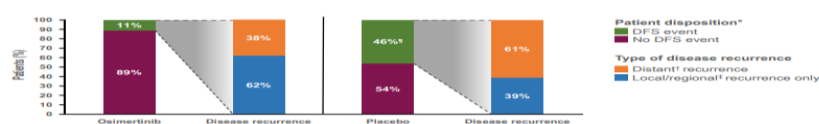
El beneficio en términos de SLE a favor de Osimertinib se observó en todos los subgrupos predefinidos, independientemente del estadio y de la administración o no de tratamiento quimioterápico adyuvante (Figura 3). En el subgrupo de pacientes con estadio IB el porcentaje de SLE a los 24 meses fue del 88 vs 71% en la rama de Osimertinib y placebo respectivamente, con una reducción en el riesgo de recidiva o muerte del 61% (HR 0.39; CI 95%, 0.18-0.76). En el estadio II estos porcentajes fueron del 91% vs 56% a favor del tratamiento con Osimertinib (HR 0.17; CI 95%, 0.08-0.31); y en el estadio IIIA del 88 vs 32% (HR 0.12; CI 95%, 0.07-0.20), nuevamente favoreciendo a la rama experimental. En los pacientes que recibieron QT adyuvante, Osimertinib también aumentó la SLE frente a placebo (HR 0.16; CI 95%, 0.10-0.26), al igual que en los que no recibieron adyuvancia con QT en los que el porcentaje de pacientes vivos y sin recaída fue del 89 vs 58% para la rama de Osimertinib y placebo respectivamente (HR 0.23; CI 95%, 0.13-0.40).

Figura 3. Análisis por subgrupos del riesgo de recurrencia o muerte.



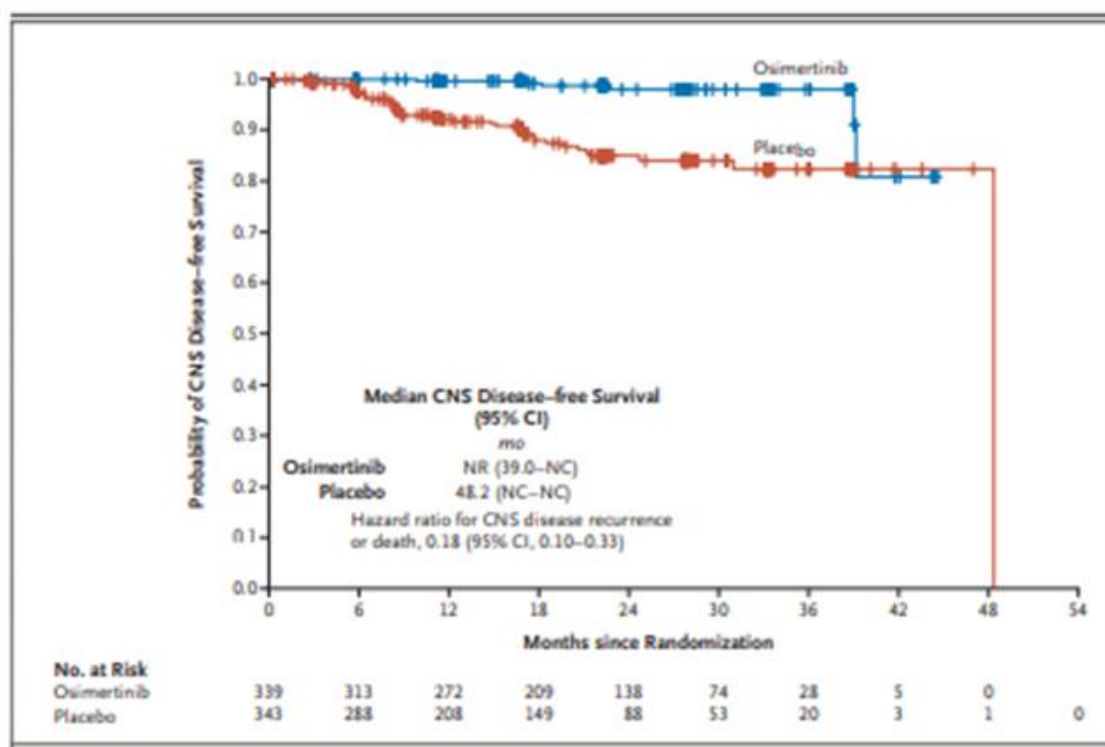
Entre los pacientes que sufrieron recurrencia de enfermedad o fallecimiento (11% vs 46% rama experimental y placebo, respectivamente), tan sólo el 38% en la rama de Osimertinib recayeron a nivel distante frente al 61% de los pacientes que lo hicieron en la rama placebo, siendo por tanto el patrón más frecuente de recaída en los pacientes que recibieron Osimertinib el loco-regional en contraposición con el patrón de recaída en la rama placebo que mayoritariamente fue sistémico (Figura 4).

Figura 4. Patrón de recurrencia de enfermedad en las ramas experimental y control.



El estudio también mostró una reducción significativa en la tasa de recaída a nivel de SNC o muerte (HR 0.18, CI 95%, 0.10-0.33; $P < 0.0001$). A los 2 años, el 98% y el 85% de los pacientes en las ramas experimental y placebo, respectivamente, estaban vivos y sin metástasis cerebrales. La mediana de SLE a nivel de SNC no fue alcanzada en los pacientes que recibieron Osimertinib, mientras que en aquéllos que recibieron placebo fue de 48.2 meses (Figura 5)¹⁷.

Figura 5. SLE a nivel de SNC en el global de la población.



Entre los objetivos secundarios del estudio ADAURA se encuentra el análisis de la SG, que no ha sido comunicado hasta el momento dada la inmadurez de los datos, con tan sólo 9 fallecimientos reportados entre los pacientes que recibieron Osimertinib, y 20 en los que se trataron con placebo. Se trata de un objetivo crucial a la hora de evaluar la eficacia de un tratamiento adyuvante en el que el objetivo último es la curación, y que habrá que interpretar teniendo en consideración la alta tasa de crossover que se anticipa en el momento de la recaída. Si finalmente la SG es similar en ambas ramas, se podría especular con el hecho de que Osimertinib tenga un efecto mínimo en la historia natural de la enfermedad y sólo tenga papel en el retraso inevitable de la recaída de la enfermedad¹⁹.

En términos de seguridad, Osimertinib fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al conocido. El 98% y el 89% de los pacientes que recibieron Osimertinib o placebo reportaron efectos adversos, respectivamente. Los más frecuentemente reportados aparecen reflejados en la Tabla 2. La enfermedad pulmonar intersticial fue comunicada en 10 de los 337 pacientes que recibieron Osimertinib (3%), y en ningún paciente tratado con placebo. Los efectos adversos grado 3 o superior se identificaron en el 20% de los pacientes con Osimertinib, y el 13% de los pacientes con placebo. No hubo efectos adversos fatales en ninguna de las ramas del estudio, mientras que la tasa de efectos adversos serios fue del 16 y 12% en las ramas experimental y placebo, respectivamente. La tasa de interrupción de dosis, reducción y discontinuación de tratamiento se produjo en el 24%, 9% y 11% de los pacientes que recibieron Osimertinib, y en el 11%, 1% y 3% de los pacientes que recibieron placebo, respectivamente. Aun considerándose bajas, estas tasas fueron mayores en los pacientes que recibieron Osimertinib.

Tabla 2. Efectos adversos.

Adverse Event	Osimertinib (N = 337)				Placebo (N = 343)	
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1
	<i>number of patients (percent)</i>					
Diarrhea	156 (46)	116 (34)	32 (9)	8 (2)	68 (20)	54 (16)
Paronychia	85 (25)	31 (9)	50 (15)	3 (1)	5 (1)	3 (1)
Dry skin	79 (23)	75 (22)	3 (1)	1 (<1)	22 (6)	18 (5)
Pruritus	65 (19)	49 (15)	16 (5)	0	30 (9)	28 (8)
Cough	62 (18)	43 (13)	19 (6)	0	57 (17)	42 (12)
Stomatitis	59 (18)	35 (10)	18 (5)	6 (2)	14 (4)	10 (3)
Nasopharyngitis	47 (14)	30 (9)	17 (5)	0	35 (10)	25 (7)
Upper respiratory tract infection	45 (13)	24 (7)	19 (6)	2 (1)	35 (10)	19 (6)
Decreased appetite	44 (13)	29 (9)	13 (4)	2 (1)	13 (4)	9 (3)
Mouth ulceration	39 (12)	32 (9)	7 (2)	0	8 (2)	6 (2)
Dermatitis acneiform	37 (11)	29 (9)	8 (2)	0	16 (5)	12 (3)

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida.

El efecto de los tratamientos adyuvantes en la calidad de vida constituye una consideración clínica de suma importancia en pacientes en los que se persigue un objetivo curativo, y que requieren períodos prolongados de tratamiento como es el caso de los pacientes incluidos en el estudio ADAURA, en los que la duración prevista de tratamiento es de 3 años.

Los resultados del cuestionario SF-36 mostraron que los pacientes tratados con Osimertinib adyuvante mantuvieron su calidad de vida, sin diferencias clínicamente significativas en las puntuaciones de salud física o mental entre los brazos de Osimertinib y placebo. Tampoco hubo diferencias en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas físicos o mentales^{14,18}.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles.

Recientemente se ha publicado un metanálisis que incluye 11 estudios y 1900 pacientes, que evalúa el beneficio de la administración de TKI-EGFR como tratamiento adyuvante con o sin QT frente a placebo/QT. Los resultados muestran un claro beneficio en términos de SLE a favor de la administración de TKI-EGFR (HR 0.42; CI 95%, 0.31-0.57; Figura 6). En términos de SG son 8 los estudios evaluados (955

pacientes) en este metanálisis que muestra un beneficio en supervivencia con una HR 0.62 (CI 95%, 0.45-0.86; heterogeneidad $I^2=41.3\%$, $p=0.103$; Figura 7) a favor de la administración de tratamiento adyuvante con TKI-EGFR²⁰.

Figura 6. Forest plots de HR para la SLE (TKI-EGFR +/- QT vs placebo/QT).

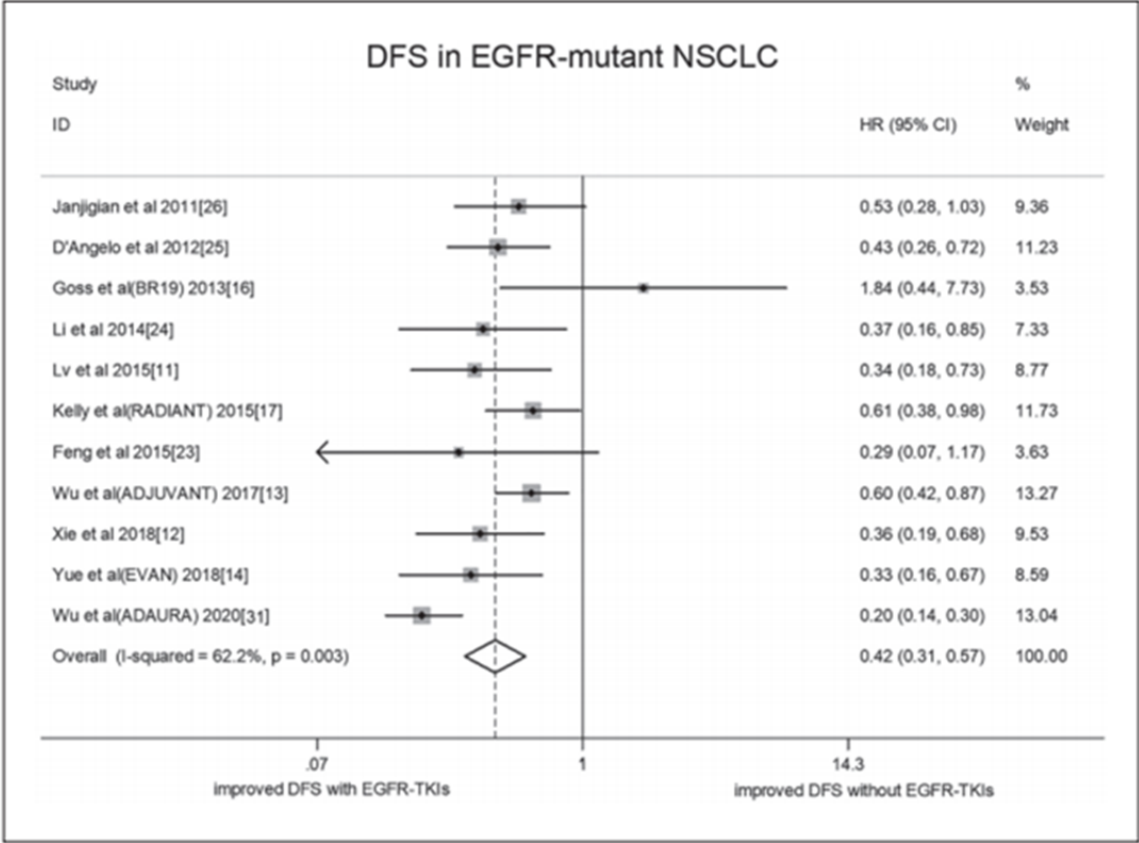
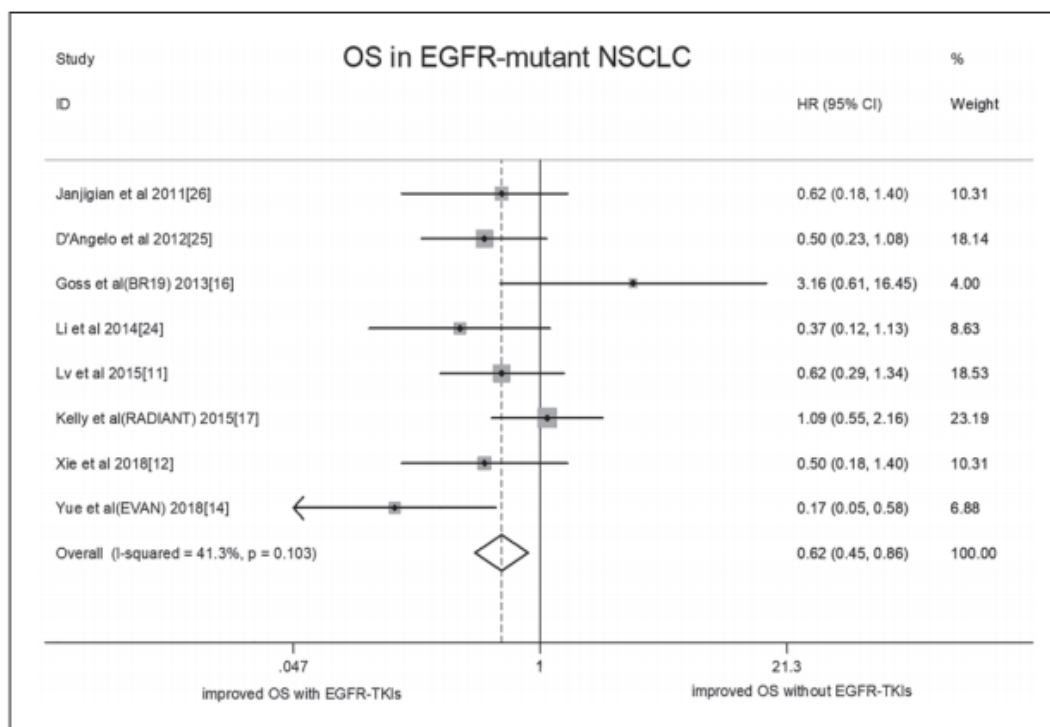


Figura 7. Forest plots de la HR para la SG (ITK +/-QT vs Placebo /QT).



5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Las mutaciones activadoras en EGFR fueron los primeros biomarcadores con impacto clínico en la selección de terapias dirigidas en pacientes con adenocarcinoma pulmonar. La realización de esta determinación genética es determinante en el CPNM subtipo no escamoso en estadio localmente avanzado y metastásico, sin embargo su utilidad en el contexto del cáncer de pulmón en estadios precoces no ha sido claramente establecida.

Tras los resultados del estudio ADAURA, la determinación de mutaciones activadoras en EGFR en estadios precoces IB-IIIa sería precisa para guiar la estrategia de tratamiento en el contexto adyuvante.

De producirse una recaída durante o tras la administración de tratamiento adyuvante con Osimertinib, determinar los mecanismos de resistencia adquirida sería recomendable para la elección del tratamiento más apropiado en este contexto.

Carecemos de biomarcadores robustos que predigan un beneficio clínico duradero con las terapias adyuvantes. En este sentido la determinación de ADN tumoral circulante (ctDNA) ha resultado ser una herramienta prometedora para la detección de la enfermedad mínima residual, pudiendo identificar a pacientes con mayor riesgo de recaída, emergiendo como un prometedor biomarcador capaz de seleccionar a pacientes que podrían obtener un mayor beneficio de una escalada en el tratamiento adyuvante como la adicción de Osimertinib adyuvante, si bien no se disponen de datos hasta la fecha¹⁹.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Osimertinib es la primera terapia dirigida aprobada que supone un cambio de paradigma como tratamiento adyuvante en el manejo de pacientes con CPNM EGFRm estadios IB-IIIa resecable, ya que ha mostrado una eficacia con significancia estadística frente al abordaje estándar actual, manteniendo la calidad de vida de los pacientes. Además, proporciona un beneficio adicional ya que reduce el desarrollo de nuevas lesiones metastásicas en el SNC tras recidiva de la enfermedad¹⁴.

La administración de Osimertinib en el contexto adyuvante sería la tercera de las indicaciones del fármaco que ya cuenta con otras dos indicaciones:

- Monoterapia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico EGFRm T790M (Decisión de la Comisión, 24 de abril de 2017 tras la aprobación acelerada [estudio AURA3]²¹ y condicional en febrero de 2016 [estudio AURA2]²²)
- Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico EGFRm (Decisión de la Comisión, 7 de junio de 2018, estudio FLAURA²³)

Su utilización en el contexto adyuvante podría limitar su uso en la enfermedad metastásica en donde ha demostrado impactar positivamente en SG²³, por lo que resulta determinante conocer los mecanismos de resistencia a la progresión así como el impacto en la SG de la administración de Osimertinib adyuvante. Sin embargo, y a pesar de lo relatado, el impacto de Osimertinib en el escenario de la adyuvancia del CPNM EGFRm en términos de SLE con una HR de 0.20, unido al descenso en la tasa de recurrencia a distancia y en SNC frente a placebo, con un perfil de toxicidad favorable, hace que sea recomendable su utilización en la adyuvancia.

El empleo de Osimertinib en el tratamiento adyuvante del paciente con CPNM EGFRm en estadios IB-IIIa completamente resecados, no desplaza a ningún fármaco pues esta estrategia es sumatoria a la administración de QT adyuvante cuando esté indicada.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA y EMA

El 18 de Diciembre de 2020, la FDA aprueba Osimertinib como tratamiento adyuvante tras la resección tumoral completa en pacientes con CPNM con mutaciones sensibilizadoras en EGFR. En Europa, Osimertinib recibe la opinión positiva del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) para esta misma indicación a fecha del 22 de abril del 2021¹³. Un mes más tarde (31 de Mayo), la EMA le da la aprobación a Osimertinib en el contexto adyuvante bajo el mismo supuesto de la FDA.

b. Guías de práctica clínica internacionales.

La guía ASCO actualizada en Marzo de 2021, recomienda el tratamiento con Osimertinib en pacientes con CPNM EGFRm en estadios IB-IIIa sometidos a resección completa, tras la administración de QT adyuvante o en aquéllos no elegibles para la administración de platino.

La última guía ESMO publicada en 2017, no contempla la administración de Osimertinib como tratamiento adyuvante en el CPNM EGFRm²⁴.

c. Guía SEOM más reciente.

La guía SEOM²⁵ más recientemente publicada data de 2018, y al igual que ocurre en la guía ESMO, no se contempla la administración de Osimertinib en el contexto adyuvante.

Merece destacar que tanto la guía ESMO como la guía SEOM han sido actualizadas previamente a la publicación del estudio ADAURA que le ha dado la indicación a Osimertinib en el tratamiento adyuvante del CPNM EGFRm resección estadios IB-IIIa.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica.

a. Coste-oportunidad general.

La administración de Osimertinib en el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM EGFRm estadios IB-IIIa con resección completa supone una ventaja en términos de SLE con una reducción en el riesgo de recaída o muerte del 80% frente a la administración de placebo. Además Osimertinib adyuvante ha demostrado reducir la incidencia de recaídas a distancia y de progresión a nivel de SNC. Los resultados se obtienen con un perfil de seguridad aceptable, manejable y consistente con los datos previamente conocidos del fármaco en otras indicaciones.

La escala de clasificación ESMO-MBCS v1.1 ha categorizado este tratamiento con un nivel A de beneficio para el tratamiento adyuvante del CPNM EGFRm en estadios IB-IIIa tras resección completa.

La utilización de Osimertinib adyuvante desde el punto de vista clínico, no supone un coste de oportunidad, dado el potencial beneficio clínico incremental y sumatorio respecto a las alternativas terapéuticas aprobadas en este contexto. Únicamente en el supuesto en el que no se demostrase finalmente un impacto en SG, podría hipotetizarse a cerca del coste de oportunidad que supondría el hecho de no estar indicado en la enfermedad avanzada en supuestos tales como la recaída durante el tratamiento con Osimertinib o el desarrollo de mecanismos de resistencia al mismo.

b. Balance entre beneficio y toxicidad.

Los resultados de seguridad en el estudio ADAURA muestran que Osimertinib fue bien tolerado, con un perfil de seguridad coherente al ya conocido. Los eventos adversos (EA) más frecuentes fueron diarrea (46%), paroniquia (25%) y piel seca (23%). La tasa de EAs que llevaron a discontinuación (11%) o reducción de dosis (9%) se considera baja, al igual que la tasa de EA grado 3-4 posiblemente relacionados con el fármaco (10%). No se produjeron EAs que provocaran la muerte en el grupo de Osimertinib.

Los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes y evaluados mediante el cuestionario SF-36, mostraron que los pacientes que recibieron Osimertinib mantuvieron su calidad de vida, sin diferencias clínicamente significativas en las puntuaciones de salud física o mental con respecto a los que recibieron placebo, y sin diferencias en el tiempo hasta el deterioro de síntomas de índole física o mental.

El perfil favorable de toxicidad unido a la eficacia de la administración de Osimertinib adyuvante refuerzan su utilización en una situación destacable por la inexistencia de alternativas de tratamientos dirigidos.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos.

Osimertinib como tratamiento adyuvante en el CPNM EGFRm reseado en estadios IB-IIIa ha demostrado su eficacia en términos de SLE en todos los subgrupos analizados e independientemente del estadio, la administración o no de tratamiento quimioterápico adyuvante, el tipo de mutación sensibilizadora en EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21) y raza (asiática frente a no asiática).

El beneficio parece, no obstante, aumentar con el estadio: a mayor estadio mayor beneficio (HR para SLE 0.12, 0.17 y 0.39 para los estadios IIIa, II y IB respectivamente); en la delección del exón 19 y en la raza no asiática.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación.

Osimertinib es el primer TKI-EGFR disponible como terapia adyuvante en el manejo de pacientes con CPNM EGFRm estadios IB-IIIa reseados, ya que ha demostrado una eficacia con significancia estadística y beneficio clínico frente al manejo estándar, manteniendo la calidad de vida de los pacientes. Además, proporciona un beneficio adicional ya que reduce el desarrollo de nuevas lesiones metastásicas en el SNC tras recidiva de la enfermedad. El Comité Independiente de Monitorización de Datos recomendó una lectura de datos temprana, que llevó una revisión acelerada por la FDA y una opinión positiva del CHMP de la EMA y su consiguiente aprobación por las citadas agencias.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente.

La utilización de Osimertinib como terapia adyuvante no produce un deterioro en la calidad de vida del paciente con respecto a la administración de placebo. Tampoco hubo diferencias en el tiempo hasta el deterioro clínico de los pacientes.

Su favorable perfil de toxicidad y su formulación oral minimizan las visitas hospitalarias con respecto al resto de alternativas de tratamiento aprobadas para esta indicación, no presuponiéndose un impacto relevante en los cuidadores.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El empleo de Osimertinib adyuvante requiere la identificación de la presencia de mutaciones en EGFR en pacientes operados, determinación que hasta la fecha no se realizaba de forma rutinaria en los estadios precoces de la enfermedad, y que a partir de este momento deberá de implementarse .

No puede calcularse el impacto económico para el sistema sanitario con exactitud dado que el fármaco ha sido recientemente aprobado en Europa, y está pendiente de acuerdos en el coste al introducirse una tercera indicación para el mismo. Sin embargo, supondrá un coste directo relacionado con el precio adoptado y la duración del tratamiento (3 años), e indirecto debido a las visitas a consulta y exploraciones complementarias adicionales a las habituales, así como toxicidades que aunque en un número bajo, van relacionadas con su administración.

Con los datos de seguridad reportados no se intuye un exceso de gasto relacionado con aumento en la tasa de hospitalizaciones ni por el uso de fármacos de soporte para el tratamiento de los EAs. Su administración oral tampoco supondría un aumento notable en los recursos humanos de hospital de día.

En EEUU se estima un coste de 220.000 dólares americanos por persona y año de tratamiento adyuvante con Osimertinib¹⁹.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Según el informe anual “Las cifras del cáncer en España 2021” publicado por SEOM, se estiman unos 29.549 nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón en nuestro país. De éstos, un 85% serán CPNM, y de este 85% en torno a un 30% se diagnosticará en estadios tempranos IB-IIIA. Aproximadamente un 10% de la totalidad de los pacientes diagnosticados de CPNM en estadio IB-IIIA serán portadores de una mutación activadora en EGFR, por lo que se estima que cada año unos 750 pacientes podrían ser potencialmente candidatos a esta estrategia de tratamiento¹. Sin embargo, cuestiones como la ausencia de resección completa, la inoperabilidad del paciente, la morbi-mortalidad perioperatoria, la presencia de comorbilidades o el mal estado funcional del paciente entre otros muchos factores, hacen presumir que el número final de pacientes candidatos posiblemente se reduzca por debajo de 600 pacientes/año.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

La ausencia de datos maduros en términos de SG suponen una gran limitación a la hora de realizar una valoración global y completa del beneficio que Osimertinib en el contexto adyuvante aporta, dado que desconocemos si el aumento en SLE es un marcador subrogado de SG. El hecho de que en otros estudios en los que se ha evaluado la administración de ITK en adyuvancia no se haya traducido el beneficio en términos de SLE en beneficios en SG²⁶, deja abierta una importante cuestión sin resolver, máxime teniendo en cuenta que el objetivo a alcanzar es la curación unido al hecho de que Osimertinib ha demostrado mejorar la SG en la primera línea del CPNM EGFRm localmente avanzado o metastásico.

La realización de una tomografía con emisión de positrones (PET) y resonancia magnética (RM) de SNC no era mandatoria para la inclusión de pacientes en el estudio ADAURA, aunque estos procedimientos deben de ser realizados en todos los pacientes que se someten a una resección quirúrgica con finalidad curativa. No se disponen de datos que informen del porcentaje de pacientes que fueron correctamente estadificados y en concordancia a las guías clínicas, lo que genera la duda a cerca de la inclusión de pacientes infraestadificados, hecho que puede apoyarse por los peores resultados en términos de SLE en la rama control con placebo con respecto a controles históricos. La reducción en el desarrollo de metástasis en SNC reportada en el estudio ADAURA también queda en entredicho dado que no es posible confirmar la inexistencia de las mismas previamente a la inclusión del paciente en el estudio en el global de la población.

Por otra parte, el 40% de los pacientes incluídos no recibió tratamiento quimioterápico adyuvante tal y como se recomienda en los estadios II y IIIA, lo que puede estar sobrevalorando el beneficio de Osimertinib en pacientes con una estadificación subóptima y, por tanto, potencialmente infraestadificados. Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones a cerca de la administración de QT adyuvante, el uso de esta estrategia terapéutica en estudios clínicos y la práctica real es similar a la reportada en el estudio ADAURA²⁷⁻³⁰.

6. CONCLUSIONES.

Osimertinib aumenta de manera estadísticamente significativa la SLE en el tratamiento adyuvante del CPNM con mutaciones activadoras en EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21) en estadios IB a IIIA tras ser sometidos a resección completa, y tras la administración o no de tratamiento quimioterápico adyuvante. Además reduce la incidencia de recaídas a distancia y en SNC, con un perfil de toxicidad favorable, manejable y conocido.

El estudio ADAURA ha sido positivo en su objetivo principal reduciendo el riesgo de recurrencia o muerte de la enfermedad en un 83% en los estadios II a IIIA, y en un 80% en el global de la población incluída en el estudio (estadios IB-IIIa). El beneficio se obtuvo en todos los subgrupos pero fue mayor en los pacientes con estadio IIIA y II que en los pacientes con estadio IB.

Por el momento carecemos de datos relativos a SG, y el escaso número de eventos producidos hasta el momento predice que la madurez de los datos para la evaluación de este objetivo secundario se alargará en el tiempo.

Desde el punto de vista de su seguridad, Osimertinib mostró ser un fármaco bien tolerado, con una baja tasa de EAs grado 3 o superior (10%), de discontinuación (11%) o reducción de dosis (9%), sin ningún efecto adverso que produjera la muerte.

La calidad de vida de los pacientes que recibieron Osimertinib no se vió mermada, y su administración oral minimiza el número de visitas hospitalarias y el tiempo de estancia hospitalaria.

Osimertinib cuenta con la aprobación por la FDA (Diciembre 2020), y la EMA (Mayo 2021) para su administración como tratamiento adyuvante en pacientes con CPNM estadio temprano completamente resecado y con mutaciones activadoras en EGFR (delección en el exón 19 o mutación en el exón 21 (L858R)).

7. RECOMENDACIONES FINALES.

El diseño del estudio y la ausencia de datos de SG, junto al importante impacto económico de la administración de Osimertinib adyuvante durante 3 años en el CPNM EGFRm estadios IB-IIIa sometidos a cirugía radical con intención curativa, suponen importantes limitaciones a la hora de implementar los resultados del estudio ADURA en la práctica clínica.

Sin embargo, dada la magnitud del beneficio en términos de SLE evidenciada en un contexto en el que no se dispone de tratamiento dirigido alternativo, SEOM recomienda valorar el uso de Osimertinib en esta indicación.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
2. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, R. García-Campelo, Y. García, M. Guirado, M. Provencio. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. 17 de enero de 2019;21(1):3-17.
3. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). Transl Lung Cancer Res. agosto de 2019;8(4):461-75.
4. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, Fu X-H, Han X-R, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 29 de noviembre de 2016;7(48):78985-93.
5. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011430>.

6. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, radiation therapy oncology group, and north central cancer treatment group study groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5043–51.
7. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V., Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. julio de 2008;26(21):3552-9.
8. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica IRESSA 250 mg comprimidos recubiertos con película. [Internet]. 2014 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-eparproduct-information_es.pdf 19.
9. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica TARCEVA comprimidos recubiertos con película. [Internet]. 2010 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-eparproduct-information_es.pdf
10. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica GIOTRIF comprimidos recubiertos con película. [Internet]. 2018 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-productinformation_es.pdf
11. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica VIZIMPRO 15 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. 2019 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimproepar-product-information_es.pdf
12. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica TAGRISSO 40 mg / 80 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tagrisso Summary of opinion (post authorisation). 22 April 2021 EMA/CHMP/230979/2021 [Internet]. [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tagrisso#opinion-section>.
14. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. octubre de 2020;383(18):1711-23.
15. Cherny NI, Dafny U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G , Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annal of Oncology* 2017;28:2340-2366.
16. ESMO. The ESMO-MCBS Scorecards [Internet]. [citado 23 de marzo de 2021]. Disponible en: por <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs->

[scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btestedagent%5D=Osimertinib+3+years.](#)

17. Tsuboi M, Wu Y-L, He J, John T, Grohe C, et al. Osimertinib adjuvant therapy in patients with resected EGFR mutated NSCLC (ADAURA): CNS disease recurrence. ESMO Congress Virtual 2020. 2020.

18. Majem M et al. Presented at: World Conference on Lung Cancer Singapore; Jan 28-31, 2021.

19. Kulkarni AA, Naqash AR, Puri S and Dienstmann R. Is It Time to Implement Adjuvant Targeted Therapy in EGFR-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer?. JCO Precision Oncology 2021;408-414.

20. Yin Q, Xun X, Yang G, Cui H and Liu H. Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Setting for Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis with 11 Trials. Oncol Res Treat 2021.

21. Mok T, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376:629-640.

22. Goss G, Tsai LM, Sheperd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang CC, et al. Osimertinib for pretreated *EGFR* Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17(12):1643-1652.

23. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwattana T, Chewaskulyong B, Lee HK, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378:113-125.

24. 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 for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28 (Suppl 4).

25. 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 (2018). Clin Transl Oncol 2019;21:3-17.

26. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al: Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): A randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19:139-148.

27. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2015;33:4007-14.

28. Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa nonsmall cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer* 2018;124:310-6.
29. Buck PO, Saverno KR, Miller PJE, Arondekar B, Walker MS. Treatment patterns and health resource utilization among patients diagnosed with early stage resected non-small cell lung cancer at US community oncology practices. *Clin Lung Cancer* 2015;16:486-95.
30. Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T, et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:822-35.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés en relación al presente trabajo.