

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

OSIMERTINIB (TAGRISSO ®) EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

Indicación de Tagrisso (Osimertinib) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M, que progresan a un tratamiento previo con inhibidores tirosín-kinasa (TKI) de 1º ó 2º generación

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. El subtipo histológico más frecuentes (85% de los pacientes) es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CPNM se presentan en una fase avanzada (IIIB o IV), en la que la quimioterapia sistémica sigue siendo el tratamiento estándar, con una supervivencia del 1-2% a 5 años. Los avances en el tratamiento personalizado basado en dianas moleculares son la mejor opción para optimizar estos resultados. El fenómeno de la adicción oncogénica, mediante el cual algunos tumores se convierten en altamente dependientes de un gen específico para su supervivencia y proliferación, proporciona la justificación para terapias dirigidas específicas. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un oncogén crítico en este sentido. El EGFR es un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) consistente en receptores transmembrana tirosina quinasas, y desempeña un papel clave en la regulación de la proliferación celular, la migración y la diferenciación. La desregulación de la actividad de EGFR por mecanismos oncogénicos a causa de las mutaciones de EGFR, activa las vías de señalización celulares. Aproximadamente un 30% de los pacientes asiáticos y un 10% de los occidentales con CPNM con histología adenocarcinoma, tienen una mutación del EGFR.

El CPNM con mutación de EGFR depende de la señalización de EGFR para su crecimiento y supervivencia y son a menudo sensibles al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR (TKIs). El tratamiento TKIs de EGFR (gefitinib, erlotinib, y afatinib) se asocia con tasas de respuesta de 56-74% y ofrece una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10 a 14 meses, claramente superior a la quimioterapia basada en platino. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes progresarán dentro del 1º-2º año tras el inicio del tratamiento (resistencia adquirida).

El mecanismo más común de resistencia adquirida a TKIs de EGFR (50-60%), es el desarrollo de una mutación de EGFR adicional, la T790M. Esta mutación conduce a una afinidad mejorada para ATP, reduciendo así la capacidad de los TKIs reversibles, competitivos con ATP, para unirse al dominio tirosina quinasa del EGFR. Una estrategia para superar este mecanismo de resistencia es mediante el uso de inhibidores irreversible de EGFR afatinib y dacomitinib, que han demostrado ser eficaces en modelos preclínicos, aunque se asocian con tasas de respuesta de menos de 10% y SLP de menos de 4 meses en pacientes con CPNM que han recibido tratamiento previo con gefitinib o erlotinib, probablemente debido a la incapacidad de afatinib o dacomitinib para inhibir la mutación T790M a la dosis clínicamente tolerable.

Los TKIs de EGFR de tercera generación se han desarrollado para inhibir la mutación T790M y las mutaciones de sensibilidad de EGFR.

Osimertinib (TagrissoTM, AZD9291) es un inhibidor oral, potente e irreversible de la tirosina quinasa de EGFR, selectivo para mutaciones de sensibilidad y la mutación de resistencia T790M. En comparación con los TKIs anteriores, osimertinib muestra significativamente menos actividad in vitro contra EGFR no mutado. En estudios con modelos murinos, los tumores CPNM con EGFR mutado, osimertinib tenía actividad antitumoral similar a la de afatinib, pero osimertinib fue significativamente más eficaz que afatinib en tumores que tenía una mutación T790M concurrente. Esto sugiere que osimertinib puede ser eficaz en pacientes con CPNM con mutación EGFR en los que se había desarrollado la resistencia a TKIs mediada por T790M.

En noviembre 2015, la FDA concedió la aprobación acelerada de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M (detectado por un test aprobado por la FDA) que han progresado durante o después de un TKI de EGFR. La aprobación de osimertinib se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con CPNM pretratados con TKIs, con mutación EGFR T790M positiva, un estudio fase II, extensión del ensayo fase I / II AURA (NCT 01802632) y un ensayo adicional fase II (AURA 2; NCT 02094261). La aprobación de osimertinib en esta indicación podía estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios en curso. Del mismo modo, El 17 de diciembre de 2015, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de Uso Humano ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el osimertinib (Tagrisso) para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado asociado con mutación de EGFR T790M.

Tras los resultados del ensayo aleatorizado AURA 3 en esta población de pacientes, en el que se objetivó un beneficio significativo de osimertinib frente a quimioterapia, se refrendan dichas aprobaciones.

Por lo expuesto anteriormente, es patente la necesidad de un tratamiento eficaz en pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M que han progresado al tratamiento con TKIs de 1º o 2º generación. Los beneficios con osimertinib son su significativa actividad en pacientes con CPNM portadores de la mutación T790M y constituye un avance en el tratamiento de estos pacientes.

2. TÍTULO: indicación de Tagrisso (Osimertinib) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M que progresan a un tratamiento previo con inhibidores tirosín-kinasa (TKI) de 1º ó 2º generación.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Sociedad Española de Oncología Médica. Actualizado en abril-2017

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

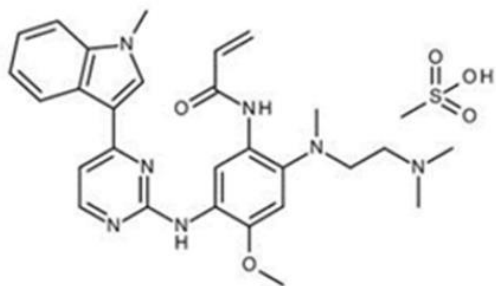
Osimertinib

4.1.2. Nombre comercial

Tagrisso ®

4.1.3. Estructura química

Osimertinib es un inhibidor de quinasa de administración oral. La fórmula molecular de mesilato de osimertinib es $C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$, y el peso molecular es 596 g / mol. El nombre químico es N- (2- {2-dimetilaminoetilo metilamino} -4-metoxi-5 - {[4-(1-metil indol-3-yl) pirimidin-2-yl] amino} fenil) prop-2-enamida sal de mesilato. Osimertinib tiene la siguiente fórmula estructural:



Las tabletas de TAGRISSO contienen 40 ó 80 mg de osimertinib, equivalente a 47,7 y 95,4 mg de mesilato de osimertinib, respectivamente. Los ingredientes inactivos en el comprimido son manitol, celulosa microcristalina, celulosa hidroxipropilo y estearil fumarato de sodio. El recubrimiento del comprimido consta de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido férrico amarillo, óxido férrico negro y óxido férrico rojo.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

La indicación completa es: “Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva T790M en el receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR)”. Básicamente, serían pacientes con mutaciones de sensibilidad, en progresión con tratamiento previo con TKIs de primera o segunda generación, y el mecanismo de resistencia sería la mutación T790M.

4.1.5. Laboratorio

AstraZeneca AB

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Agente inhibidor de tirosina- quinasas de EGFR

Código ATC: L01XE35

4.1.7. Vía de administración

Oral

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precios.

Las tabletas de TAGRISSO contienen 40 ó 80 mg de osimertinib. Precio aún no disponible

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Osimertinib es inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une irreversiblemente a EGFR mutado (T790M, L858R y delección del exón 19), con una concentración 9 veces menor que el de tipo salvaje. En cultivos celulares y modelos de implantación de tumores animales, osimertinib exhibió una actividad antitumoral contra las líneas de NSCLC con mutaciones de EGFR (T790M / L858R, L858R, T790M / delección exón 19, y delección del exón 19) y, en menor medida, amplificaciones del EGFR de tipo salvaje. Se han identificado en el plasma después de la administración vía oral de osimertinib, dos metabolitos circulantes farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) con perfiles inhibitorios similares a osimertinib. AZ7550 mostró una potencia similar a osimertinib, mientras que AZ5104 mostró mayor potencia contra la delección del exón 19 y mutación T790M (aproximadamente 8 veces superior) y EGFR de tipo salvaje (aproximadamente 15 veces superior). In vitro, osimertinib también inhibió la actividad de HER2, HER3, HER4, ACK1 y BLK en concentraciones clínicamente relevantes.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

En 11 de Noviembre 2015, la FDA concedió la aprobación acelerada de osimertinib Tagrisso™ (AZD9291) 80 mg comprimidos una vez al día, para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M (detectado por un test aprobado por la FDA) que han progresado durante o después de un TKI de EGFR. La aprobación de osimertinib se basa en la tasa de respuesta tumoral, la duración de la respuesta y SLP en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con CPNM pretratados con TKIs, con mutación EGFR T790M positiva, un estudio fase II, extensión del ensayo fase I / II AURA (NCT 01802632) y un ensayo adicional fase II (AURA 2; NCT 02094261). Los datos de estos dos estudios demostraron eficacia en 411 pacientes con mutación EGFR T790M que habían progresado durante o después de un TKI. En estos ensayos, la tasa de respuesta objetiva global (ORR) fue del 66% (263/398; 95% IC, 61-71). La aprobación de osimertinib se ha refrendado en base a los resultados del ensayo

AURA 3, en el que la mediana de SLP fue significativamente mayor con osimertinib (10,1 meses frente a 4,4 meses, HR: 0,30, IC del 95%: 0,23-0,41, $p < 0,001$)

Del mismo modo, El 17 de diciembre de 2015, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de Uso Humano ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el osimertinib (Tagrisso) para al tratamiento de pacientes con CPNM avanzado asociado con mutación de EGFR T790M.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada de 80 mg osimertinib es una vez al día hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las tabletas de osimertinib (disponibles como 40 y 80 mg) se pueden tomar con o sin alimentos. En pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos, se dispersan en 50 ml de agua sin gas y debe ser inmediatamente consumido o administrado por sonda nasogástrica

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

La mediana de tiempo hasta la Cmax de osimertinib fue de 6 horas (rango 3-24 horas). Tras la administración de 20 mg de osimertinib junto con comida con un alto contenido de grasa y en calorías (aproximadamente 58 gramos de grasa y 1.000 calorías), la Cmax y el AUC de osimertinib fue incrementado en un 14% y 19% respectivamente, en comparación con condiciones de ayuno.

4.2.4.2. Distribución

El volumen medio de distribución en estado estacionario (V_{ss}/F) de osimertinib fue 986 L. La unión de osimertinib a proteínas plasmáticas fue alta, debido a sus propiedades físico-químicas.

4.2.4.3. Metabolismo

Las principales vías metabólicas de osimertinib in vitro, fueron oxidación (predominantemente CYP3A) y desalquilación. Dos metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) han sido identificados en plasma tras la administración oral de osimertinib. La exposición media geométrica (AUC) de cada metabolito (AZ5104 y

AZ7550) fue de aproximadamente 10% respecto la exposición de osimertinib en el estado basal.

4.2.4.4. Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de Osimertinib disminuyeron con el tiempo, la vida media estimada de osimertinib fue de 48 horas, y el aclaramiento oral (CL/F) fue 14,2 (L/ h).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La aprobación de osimertinib por FDA y recomendación positiva de EMA se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con CPNM pretratados con TKIs, con mutación EGFR T790M positiva, un estudio fase II, extensión del ensayo fase I / II AURA (NCT 01802632) y un ensayo adicional fase II (AURA 2; NCT 02094261). Los datos de estos dos estudios demostraron eficacia en 411 pacientes con mutación EGFR T790M que habían progresado durante o después de un TKI. En estos ensayos, la tasa de respuesta objetiva global (ORR) fue del 66% (263/398; 95%IC, 61-71). Posteriormente, aparecen los resultados del ensayo AURA 3, que es un ensayo randomizado que compara osimertinib frente a quimioterapia en este contexto, en el que la mediana de SLP fue significativamente mayor con osimertinib (10,1 meses frente a 4,4 meses, HR: 0,30, IC del 95%: 0,23-0,41, $p < 0,001$)

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Ensayo Aura

El tratamiento con Osimertinib se asoció con respuestas tumorales en la mayoría de los pacientes con CPNM avanzado resistente a terapias con TKIs contra EGFR mutado en el estudio AURA, consistente en un ensayo multinacional, abierto aleatorizado I/II (NCT01802632). En la parte de la fase I del ensayo AURA se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación de EGFR sensibilizante, que hubiera experimentado progresión radiológica durante la terapia con TKI de EGFR tras un beneficio clínico previo. Los pacientes recibieron osimertinib 20, 40, 80, 160 o 240 mg / día (formulación oral de cápsula), como parte de una cohorte de escalada de dosis (n = 31) o de cinco cohortes de expansión a diferentes dosis (n = 222). En la cohorte de

expansión, se requirió confirmación central del estado de la mutación T790M. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). La respuesta se evaluó de acuerdo con criterios RECIST versión 1.1, tanto por los investigadores como por una revisión central independiente.

Un total de 253 pacientes recibieron al menos una dosis de osimertinib, 31 en las cohortes de escalada de dosis y 222 en las cohortes de expansión, incluidos en 33 centros en Japón, Corea del Sur, Taiwán, Francia, España, Alemania, Australia, el Reino Unido y Estados Unidos. De los 253 pacientes, 156 (62%) fueron mujeres, 156 (62%) asiáticos, y 242 (96%) fueron adenocarcinomas. Todos los pacientes habían recibido al menos un TKI de EGFR antes de la entrada en el estudio, y el 80% habían recibido quimioterapia citotóxica previa. La mutación T790M del EGFR fue detectada en las muestras tumorales de 138 de los 222 pacientes (62%) de las cohortes de expansión, no se detectó en 62 pacientes (28%) y fue desconocido en 22 pacientes (10%).

De los 253 pacientes tratados en todos los niveles de dosis, 239 pudieron ser evaluados para respuesta. De estos 239 pacientes, 123 (51%; IC 95%, 45-58) tuvieron una respuesta parcial confirmada (122 pacientes) o una respuesta completa (1 paciente), 78 (33%) enfermedad estable, 34 (14%) enfermedad progresiva, y 4 (2%) no se pudo evaluar la respuesta (**figura 1**). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue del 84% (IC 95%, 79-88). No se observaron diferencias en la tasa de respuesta objetiva entre los 150 pacientes asiáticos (50%; IC 95%, 42-58) respecto de los 89 pacientes no asiáticos (54%; IC 95%, 43-65). La tasa de respuesta fue similar en cada uno de los niveles de dosis de osimertinib. De los 138 pacientes con mutación T790M del EGFR confirmada de forma centralizada, 127 pudieron ser evaluados para respuesta. La tasa de respuesta objetiva se observó en 78 pacientes (61%; IC 95% 52-70), y la tasa de control de la enfermedad en 121 pacientes (95%; IC 95% 90-98) (**figura 2**). Respecto a los 62 pacientes sin mutación T790M, 61 pudieron ser evaluados para la respuesta. En ellos, la tasa de respuesta objetiva se observó en 13 pacientes (21%; IC 95% 12-34), y la tasa de control de la enfermedad en 37 pacientes (61%; IC 95% 47-73) (**figura 3**). Respecto a la duración de la respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP), entre los 105 pacientes en las cohortes de expansión con respuesta confirmada, 85% tuvieron una duración de la respuesta de 6 meses o más. La mediana de SLP fue de 8,2 meses. En el subgrupo de pacientes con mutación T790M de EGFR, el 88% de los pacientes tuvieron una duración de la respuesta estimada de 6 meses o más, con una mediana de SLP de 9,6 meses (IC 95%, 8,3 a no alcanzada). Entre los pacientes sin mutación T790M, el 69% tuvieron una duración de la respuesta de 6 meses o más, con una mediana de SLP de 2,8 meses (IC 95%, 2,1-4,3; 71% de madurez) (**figura 4**).

Figura 1. Ensayo Aura. Tasa de respuesta global

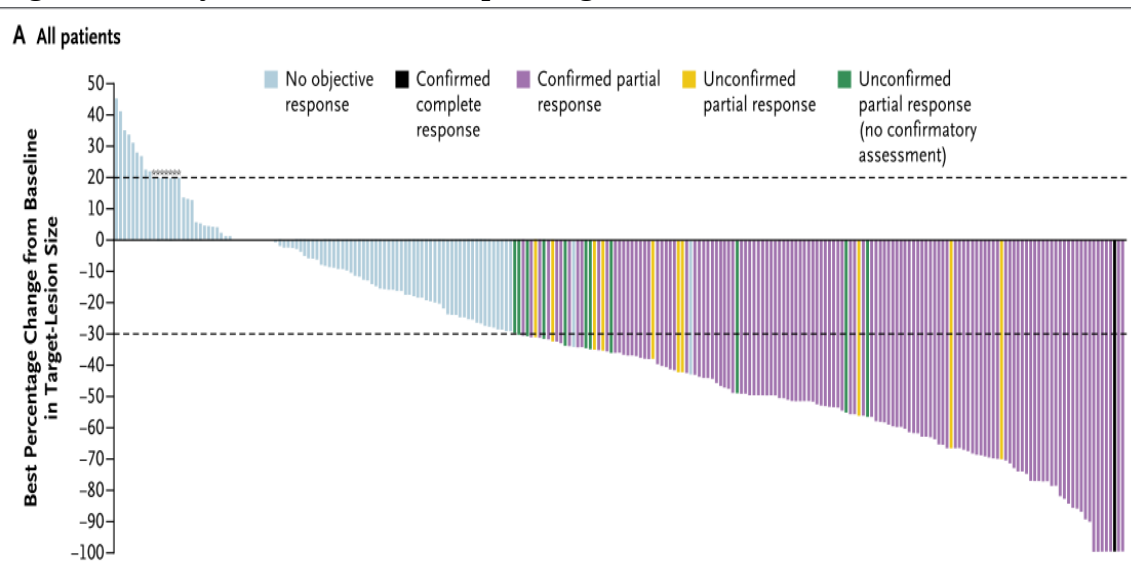


Figura 2. Ensayo Aura. Tasa de respuesta global según los niveles de dosis en T790M +

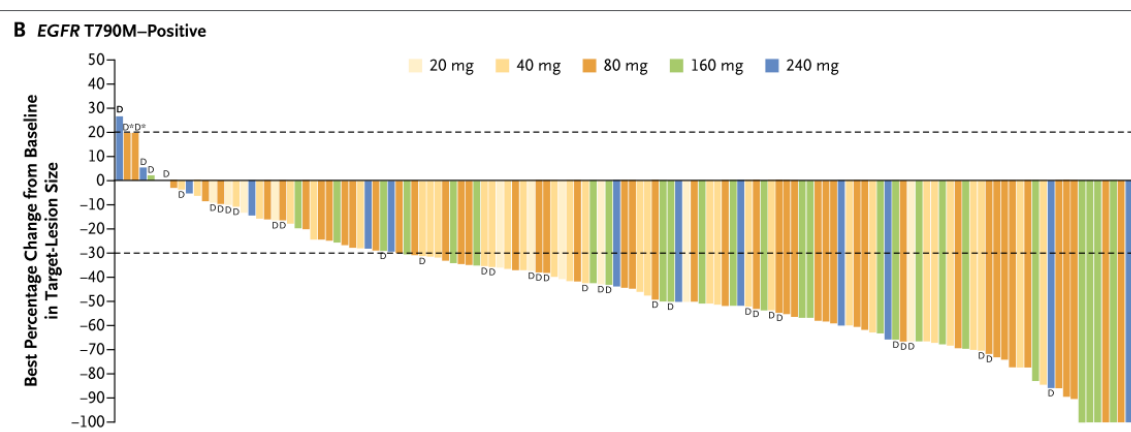


Figura 3. Ensayo Aura. Tasa de respuesta global según los niveles de dosis en T790M -

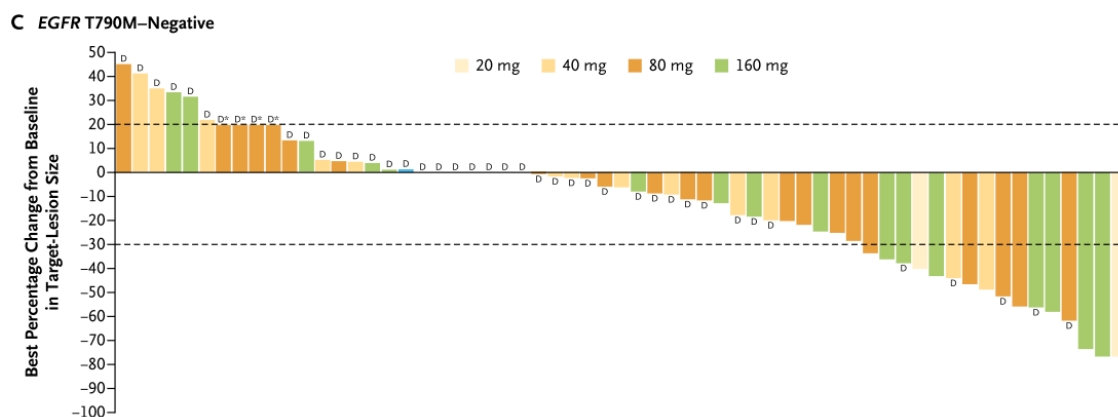
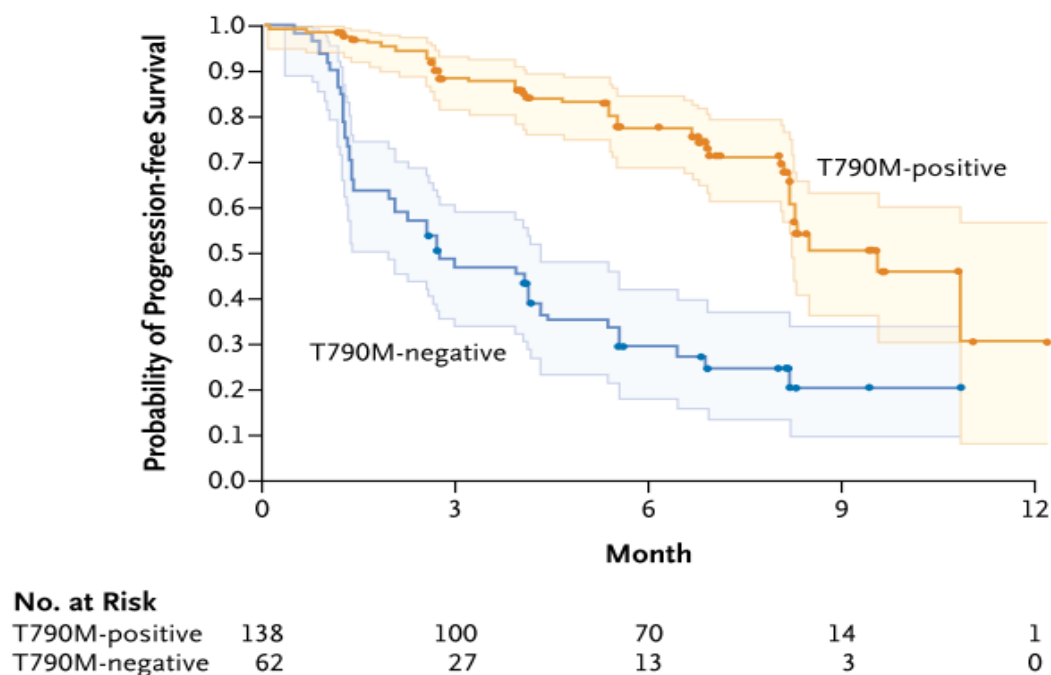


Figura 4. Ensayo Aura. Curvas de SLP diferenciadas según T790M + / -



Ensayo Aura 2

En el estudio de Fase I AURA, la dosis de osimertinib seleccionada fue 80 mg. El ensayo Aura 2 (NCT02094261) es un estudio fase II de un solo brazo en el que investigó la eficacia y seguridad de osimertinib 80 mg/d en pacientes con avanzado

CPNM EGFRm y T790M positivo tras fracaso a una primera línea de EGFR-TKI. Se presentaron los datos del estudio hasta el momento del corte de los datos. Los criterios de inclusión incluyeron tener una muestra de tumor biopsiada después de progresión de la enfermedad en la línea más reciente de la terapia, para la confirmación el estatus de T790M positiva en laboratorio central utilizando el Test Cobas™. Otros criterios de inclusión fueron tener enfermedad medible, PS (ECOG) 0 o 1, función orgánica aceptable, entre otros. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales estables tras un tratamiento locorregional definitivo. Los pacientes recibieron osimertinib a dosis de 80 mg/d hasta la progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva de acuerdo con criterios RECIST 1.1 (evaluado por comité de revisión central independiente). Los objetivos secundarios incluyeron tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta, la SLP y la seguridad.

Se incluyeron un total de 210 pacientes, 12 de los cuales no tenían enfermedad medible al inicio del estudio y no fueron evaluables para respuesta. Además de la T790M, los pacientes tenían la mutación de EGFR primaria: del exón19, 65%; L858R, 32%; otro, 3%. Respecto a las características basales, la mediana de edad fue 64 años; 70% de los pacientes eran mujeres; PS (ECOG) 0/1, 40%/ 60%; el 63% de etnia oriental; y la proporción entre pacientes de primera y segunda línea 32%/68%. La mediana de exposición al fármaco fue de 4 meses y 183 pacientes permanecían en curso de tratamiento en el punto de corte de datos. La tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité central independiente fue del 71% (95% IC 64-77) y la tasa de control de la enfermedad fue del 92% (95% IC 87-95) (**figura 5**). La mediana de duración de la respuesta fue de 7.8 meses (95% IC 7.1-NA) y la mediana de la SLP fue de 8.6 meses (95% IC 8.3-9.7) (**figura 6**). La proporción de pacientes que están vivos y sin progresión a los 3 y 6 meses es del 82% y 70%, respectivamente.

Figura 5. Ensayo Aura 2. Tasa de respuesta global

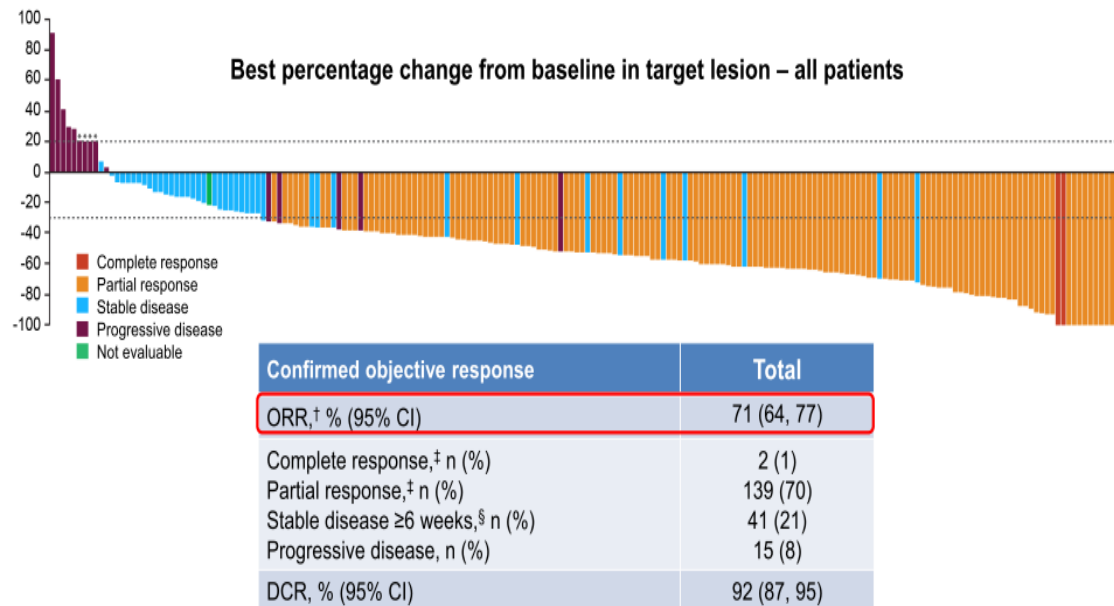
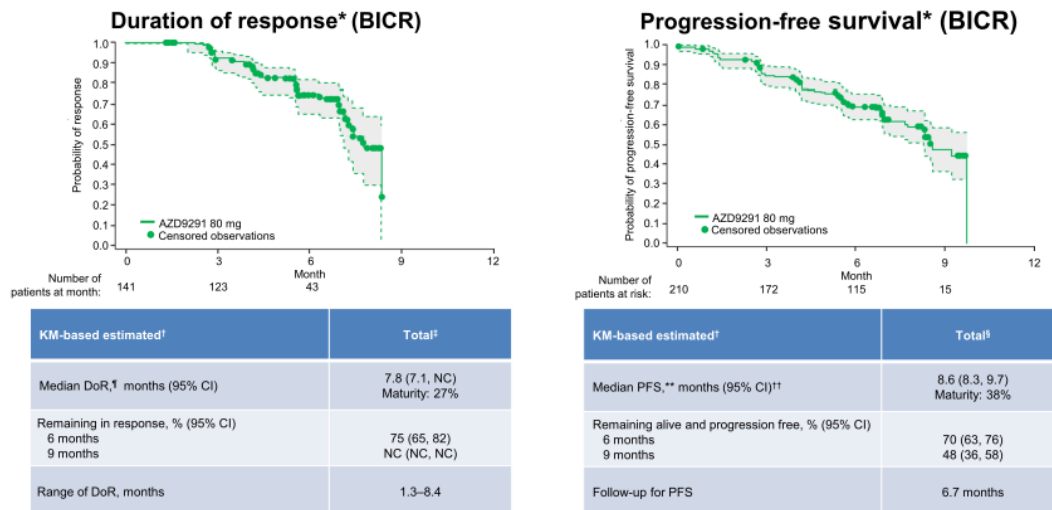


Figura 6. Ensayo Aura 2. Curvas de duración de la respuesta y SLP



Data cut-off: May 1, 2015. *Green dotted lines represent 95% CI; [†]Calculated using the Kaplan-Meier technique; [‡]Population: evaluable for response analysis set; [§]Population: full analysis set (n=210); [¶]DoR is the time from the first documentation of complete/partial response (that is subsequently confirmed) until the date of progression or death in the absence of disease progression; ^{**}PFS is the time from date of first dosing until the date of objective disease progression or death; ^{††}Median PFS (months) by investigator assessment[§] was NC (95% CI 9.3, NC). Maturity: 37%
DoR, duration of response; KM, Kaplan-Meier; NC, not calculable; PFS, progression-free survival

Análisis agrupado ensayo Aura y Aura 2

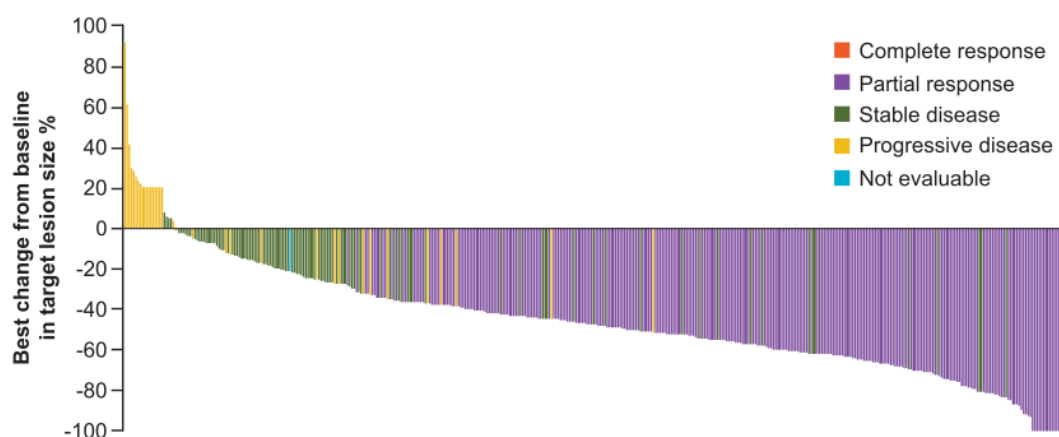
Posteriormente, en el European Cancer Congress 2015 (ECC 2015), 25-29/septiembre Viena, se presentaron los datos agrupados de los dos estudios AURA (el estudio AURA Fase II extensión de cohortes (NCT01802632) y el AURA2 (NCT02094261). Para ambos estudios, los pacientes elegibles debían tener enfermedad medible, PS (ECOG) 0 ó 1, y función orgánica adecuada. Se evaluaron pacientes con metástasis cerebrales estables con tratamiento locorregional. De forma obligatoria, se debía tomar una muestra de biopsia tras la progresión, y antes de la inclusión en los estudios. Esta muestra debía ser analizada en un laboratorio central para confirmar el estado T790M positivo (cobas EGFR Mutation Test TM). Los pacientes recibieron osimertinib 80 mg/d hasta la progresión de la enfermedad. El punto de corte de datos se hizo en 09 de enero 2015. Se incluyeron en el análisis un total de 411 pacientes a través de ambos estudios de fase II, de los que 14 pacientes sin enfermedad medible analizados por el comité de evaluación independiente, fueron excluidos del análisis de respuesta. Los pacientes con T790M negativo fueron excluidos, y los subtipos de mutación de EGFR previo fueron: del ex19, 68%; L858R, 29%; otro, 3%. La mediana de edad fue de 62 años; pacientes mujeres, 68%; etnia asiática, 60%; La categorización del PS (ECOG) 0/1/2, fue 37% / 63% / 0,2% respectivamente; la categorización de las líneas de tratamiento previas fue 2º línea/≥3º línea, 31%/69% respectivamente (**figura 7**). La mediana de exposición al tratamiento fue de 4,4 meses y 351 (85%) de los pacientes permanecían en tratamiento activo en el momento del corte de datos.

Tasa de respuesta objetiva evaluada por el comité central independiente fue del 66% (263/398; 95%IC, 61-71) (**figura 8**) y la tasa de control de la enfermedad fue del 91% (360/397; 95% IC 87-93). Los datos de respuesta según los subgrupos de pacientes fueron: según la línea terapéutica, segunda línea, 67% [95% CI 58-75]; ≥tercera línea, 66% [95% IC 60-71]; dependiendo de la etnia, Asiática 70% [95% IC 64-76] y no asiática 60% [95%IC 52-68]; según el tipo de mutación, del exón 19, 70% [95%IC 64-75]; L858R, 59% [95% CI 49-68] (**figura 9**). La mediana de duración de la respuesta: no alcanzada (95% IC: 8.3-NA) (**figura 10**), mediana de supervivencia libre de progresión: 9.7 m (95 IC: 8.3, NA) (**figura11**).

Figura 7. Análisis agrupado Aura 1 / 2. Características de los pacientes

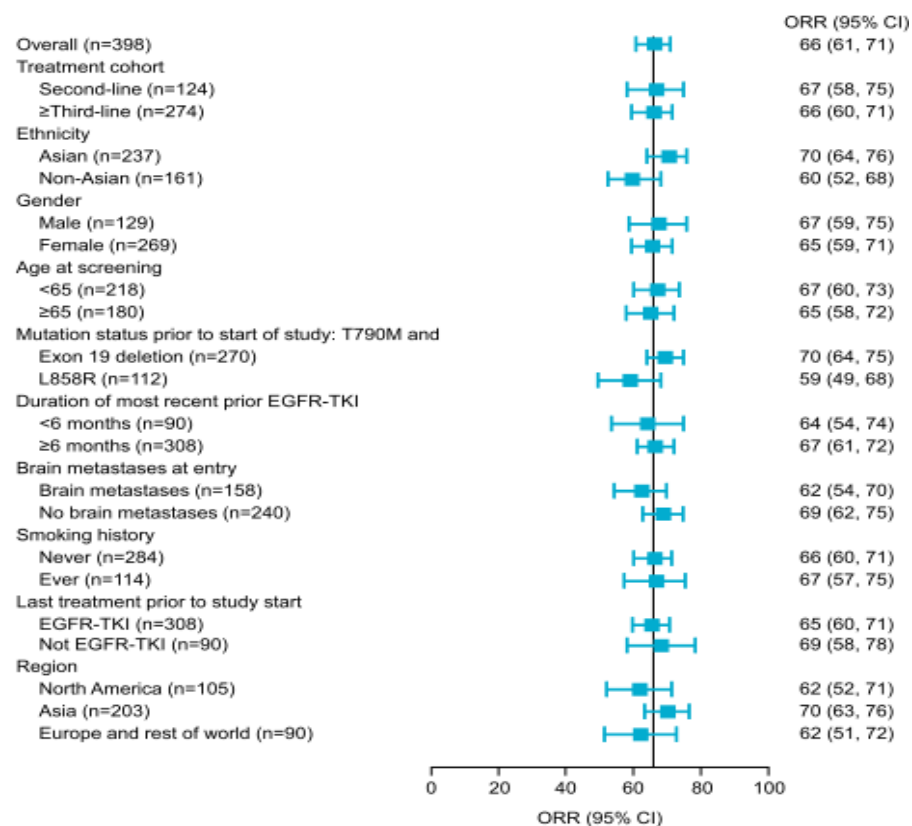
Characteristic, %	AURA extension (n=201)	AURA2 (n=210)	Total (n=411)*
Sex: male / female	34 / 66	30 / 70	32 / 68
Age: median (range), years	62 (37–89)	64 (35–88)	63 (35–89)
Race: White / Asian / other / not reported	38 / 57 / 3 / 2	34 / 63 / 3 / 0	36 / 60 / 3 / 1
Histology: adenocarcinoma / other	97 / 3	96 / 4	97 / 3
WHO performance status: 0 / 1 / 2	34 / 66 / 1†	40 / 60 / 0	37 / 63 / 0
Brain metastases	37	41	39
Treatment: second line / ≥third line	30 / 70	32 / 68	31 / 69
EGFR-TKI as last therapy:‡			
<30 days	79	75	77
≥30 days	52	53	53
	27	22	25
EGFR mutation type by last test: Exon 19 del / L858R / G719X / S768I / Exon 20 ins	71 / 25 / 2 / 2 / 1	65 / 32 / 2 / 1 / 1	68 / 29 / 2 / 2 / 1

Figura 8. Análisis agrupado Aura 1 / 2. Respuesta global



BICR. Evaluable for response analysis set (n=398). Mean best percentage change in target lesion size -45%, standard deviation 28.0 (median best percentage change -47.6%; range: -100% to +90.8%)

Figura 9. Análisis agrupado Aura 1 / 2. Respuesta global según las características de los pacientes



3|ICR. Evaluable response analysis set (n=398)

Figura 10. Análisis agrupado Aura 1 / 2. Curva de duración de la respuesta

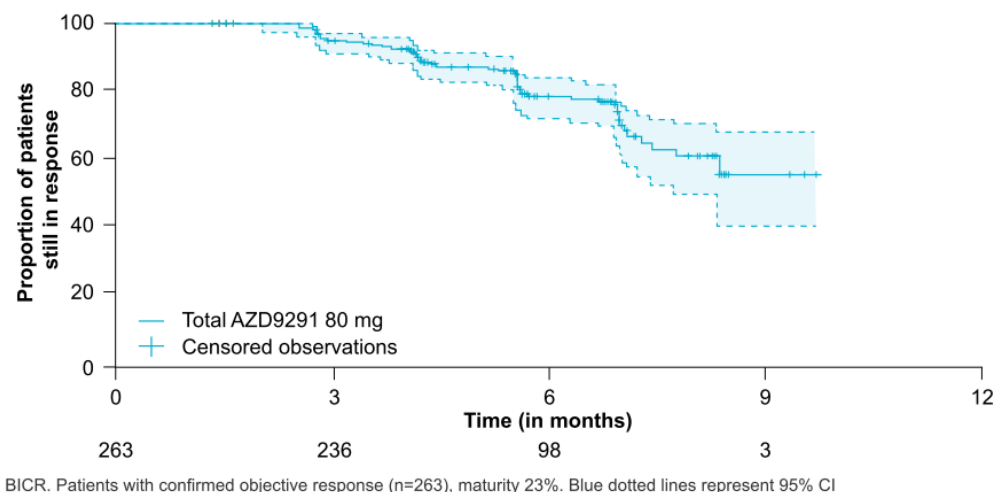
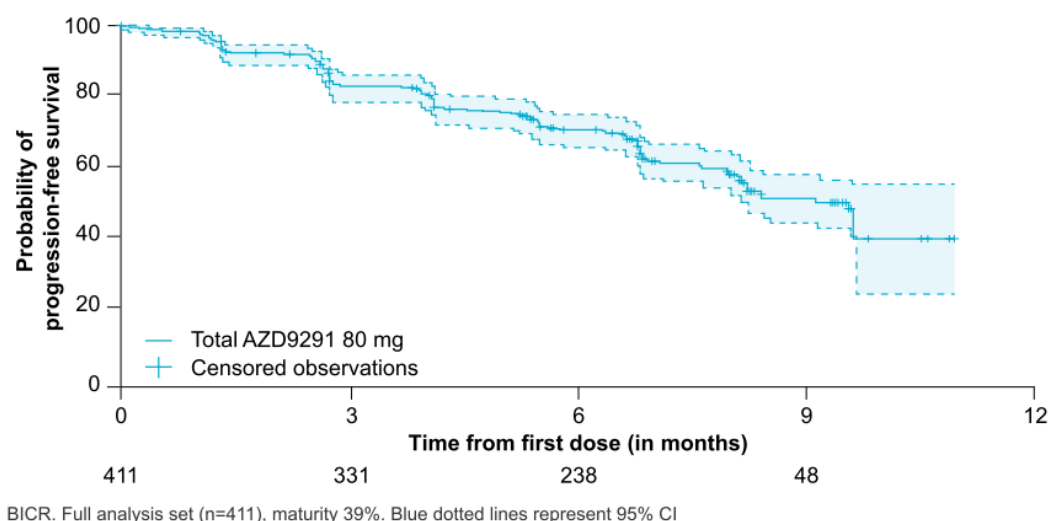


Figura 11. Análisis agrupado Aura 1 / 2. Curva de SLP

Figure 4. Progression-free survival



Como conclusión, en este conjunto de pacientes incluidos en los respectivos estudio fase II, y evaluables para respuesta, osimertinib ha demostrado una alta la respuesta evaluada por un comité evaluador externo de > 60% en todos los subgrupos y una SLP de más de 9 meses. Actualmente, osimertinib está siendo investigado en el estudio fase III aleatorizado AURA3 (NCT02151981) que la compara con quimioterapia basada en

doblete de platino en pacientes de segunda línea tras fracaso a un TKI de primera o segunda generación, y con demostración en biopsia reciente de la positividad de la mutación T790M.

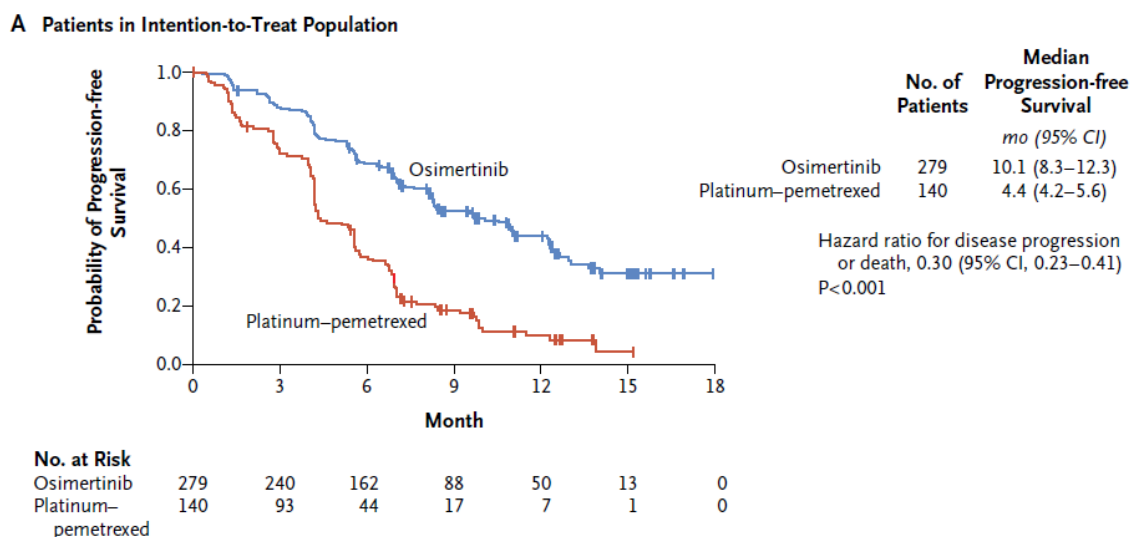
Ensayo AURA 3

De los 1036 pacientes a los que se realizó el screening, se randomizaron un total de 419 pacientes (279 en el grupo de osimertinib y 140 en quimioterapia). Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio estaban bien balanceadas en los dos grupos. De los 140 pacientes del grupo platino-pemetrexed, 136 (97%) recibieron el tratamiento, de los cuales, 100 (74%) completaron al menos cuatro ciclos de platino-pemetrexed, y 73 pacientes (54%) recibiendo pemetrexed de mantenimiento en monoterapia. En el momento del corte de datos, 166 pacientes (59%) en el grupo osimertinib y 16 (12%) en el grupo platino-pemetrexed seguían recibiendo el tratamiento asignado. Se incluyeron en el análisis un total de 172 pacientes con resultados positivos para T790M tanto en pruebas tumorales como en plasma. Los eventos de progresión ocurrieron en 140 pacientes (50%) en el grupo osimertinib y en 110 (79%) en el grupo platino-pemetrexed. La duración de la SLP según la revisión central ind fue elaborada por un comité radiológico independiente. La mediana de SLP fue significativamente mayor con osimertinib (10,1 meses frente a 4,4 meses, HR: 0,30, IC del 95%: 0,23-0,41, $p < 0,001$). La ORR fue significativamente mejor con osimertinib (71%, IC 95%, 65-76) respecto a la quimioterapia (31%, IC 95%, 24-40) (OR 5,39; IC 95%, 3,47-8,48; $P < 0,001$). La proporción estimada de pacientes que estaban vivos y libres de progresión a los 6 meses fue del 69% (95% IC, 63 a 74) en el grupo osimertinib y del 37% (95% IC, 29 a 45) en el grupo platino-pemetrexed; A los 12 meses, las proporciones fueron 44% (IC 95%, 37-51) y 10% (IC 95%, 5-17), respectivamente. La HR para la supervivencia libre de progresión favoreció el osimertinib en todos los subgrupos predefinidos que se analizaron, incluyendo pacientes con metástasis del SNC. Entre los 144 pacientes con metástasis en sistema nervioso central (SNC), la mediana de SLP fue mayor entre los pacientes que recibieron osimertinib respecto quimioterapia (8,5 meses frente a 4,2 meses, HR 0,32; IC 95%, 0,21-0,49). Entre los pacientes asiáticos, la HR de la SLP fue 0,32 (IC 95%, 0,24-0,44), en comparación con 0,48 (IC 95%, 0,32-0,75) entre los pacientes no asiáticos.

La tasa de respuesta fue significativamente mejor en el grupo osimertinib (71%, IC 95%, 65-76) que en el grupo platino-pemetrexed (31%; IC 95%, 24-40) (OR: 5,39; IC 95%; 3,47-8,48; $P < 0,001$). La mediana de la duración de la respuesta fue de 9,7 meses (IC 95%: 8,3-11,6) en el grupo osimertinib y 4,1 meses (IC 95%: 3,0-5,6) en el grupo platino-pemetrexed. En el momento del corte de datos, 61 pacientes (15%) habían fallecido: 35 (13%) en el grupo osimertinib y 26 (19%) en el grupo platino-pemetrexed.

Los datos para el análisis de supervivencia global no fueron completos en el momento de la publicación de los datos. La proporción de pacientes con eventos adversos de grado 3 o mayor fue menor con osimertinib (23%) que con quimioterapia (47%). La conclusiones del estudio fueron que en este tipo de pacientes, Osimertinib tuvo una eficacia significativamente mayor que la quimioterapia basada en platino más pemetrexed (**figura 12**).

Figura 12. Ensayo AURA 3. Curva de SLP



4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados.

Estos ensayos fase I-II y fase II han demostrado una actividad evidente de osimertinib como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR T790M que han fracasado a tratamiento previo con otros TKIs de 1º o 2º generación. No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de paciente, y aunque los datos no vienen derivados de ensayos fase III, han dado lugar a que la FDA y EMA concedieran la aprobación acelerada a este fármaco.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Darren A. E. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. osimertinib, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer.

Cancer Discov 2014; 4(9): 1046-61. Analiza toda la parte preclínica e osimertinib y los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, todos los ensayos fase I realizados y analiza los datos de los ensayos fase II y fase III en curso

Steuer CE, Khuri FR and Ramalingam SS. The Next Generation of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Lung Cancer. Cancer 2015;121:E1-E6. Estudia en profundidad los datos hasta la fecha de los 3 TKIs de tercera generación que inhiben selectivamente la mutación de resistencia T790M, incluido osimertinib y describe un análisis comparativo en cuanto a los resultados y evidencia disponible de los tres fármacos, así como su desarrollo futuro.

Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. Drugs 2016;76(2):263-73. Describe los resultados de todos los ensayos realizados con osimertinib, tanto publicados como presentados en diversos congresos, con actualización de los datos

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

NCCN versión 4.2016: con mutación de EGFR Las guías NCCN, en su última versión, consideran que en los pacientes con CPNM avanzado con mutación de EGFR que progresan a una terapia con TKI de EGFR, debería ser sometidos a rebiopsia, y en caso de tener la mutación T790M positiva, considerar el tratamiento con osimertinib. No hay todavía claras recomendaciones respecto al uso de este fármaco en las guías de ESMO ni en las guías de SEOM, porque las guías fueron elaboradas antes de la aprobación de osimertinib por las agencias regulatorias.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Afortunadamente, el desarrollo de nuevos fármacos ha dado esperanza a esta población de pacientes con mutación T790M. osimertinib, rociletinib y HM61713 tienen datos preliminares que muestran una eficacia significativa en esta población con buena tolerancia. Los datos actualmente disponibles no son lo suficientemente maduros como para determinar que agente es el mejor en su clase, con las notables diferencias sobre todo relacionados con la toxicidad y la frecuencia de administración, aunque osimertinib es el fármaco con resultados más maduros y consistentes en base a los ensayos realizados hasta la fecha. Varios otros TKIs de EGFR específicos está siendo investigados actualmente en pacientes con CPNM con mutación EGFR sensibilizante y positividad a T790M (ASP8273 Astellas Pharma Inc, Tokio, Japón y EGF816 Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza) pero su desarrollo es demasiado temprano para saber cuál será su papel clínico para estos pacientes.

Rociletinib (CO-1686; Clovis Oncología, Boulder, Colo) ha demostrado datos prometedores sobre la eficacia en ensayos tempranos. Rociletinib también fue diseñado para inhibir la activación EGFRm y la mutación T790M. Se ha completado el estudio de fase I y la fase II de expansión. La cohorte de extensión de fase 2 estratificaba a los pacientes en 2 grupos: aquellos que habían recibido un TKI antes de la inscripción y aquellos que habían recibido 2 ITC o quimioterapia. Además, el estado T790M positivo era un requisito para la inclusión en esta cohorte de la fase 2. Al igual que sucedió con AZD9291, no se identificó la dosis máxima tolerable en la primera fase del ensayo. El evento adverso más común (AE) observado fue hiperglucemia. En cuanto a eficacia, entre los 243 pacientes con positividad confirmada de T790M en el ensayo TIGER-X, la tasa de respuesta global fue de 60% y la SLP 8 meses. Clovis ha enviado una modificación importante el 16 de noviembre de 2015 en respuesta a solicitud de la FDA de petición de datos adicionales en pacientes en los niveles de dosis de rociletinib de 500 y 625 mg BID. No obstante, en base a los datos negativos de los ensayos clínicos más avanzados, Clovis ha parado el desarrollo clínico en pacientes con mutación EGFR T790M.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de paciente mutación EGFR T790M, y aunque los datos no vienen derivados de ensayos fase III, los datos anteriormente expuestos de los estudios fase II, han dado lugar a que la FDA y EMA concedieran la aprobación acelerada a este fármaco.

4.5.2. Categorización

El tratamiento con osimertinib deberá dirigirse a pacientes con CPNM avanzado EGFR-positivo, que hayan fracasado al tratamiento con TKIs de 1º ó 2º generación y que presenten mutación de resistencia T790M.

4.5.3. Innovación

Estos ensayos fase I-II y fase II y el ensayo fase III AURA 3 han demostrado una actividad evidente de osimertinib.

como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR T790M que han fracasado a tratamiento previo con otros TKIs de 1º o 2º generación. No hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de paciente, y aunque los datos no vienen derivados de ensayos fase III, han dado lugar a que la FDA y EMA concedieran la aprobación acelerada a este fármaco.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Este fármaco tiene asociado un biomarcador preciso, que es la mutación de EGFR de resistencia T790M, analizado en tejido derivado de una rebiopsia tras objetivar progresión a un TKI de primera o segunda generación. El fundamento de la biopsia líquida es la existencia de DNA libre circulante (cfDNA) en sangre periférica que se puede detectar por diferentes técnicas, y concretamente, para la detección de la mutación T790M, con una adecuada sensibilidad y especificidad. Aunque el standard sería la realización de la detección de la mutación en tejido de rebiopsia, la biopsia líquida es ha sido contrastada en una gran cantidad de estudios y puede ser útil en los casos en los que no pueda realizarse dicha biopsia o su obtención sea complicada, aunque en algunos algoritmos es incluso la primera opción diagnóstica.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo. El subtipo histológico más frecuentes (85% de los pacientes) es el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). En el momento del diagnóstico, más del 80% de los casos de CPNM se presentan en una fase avanzada (IIIB o IV). La histología adenocarcinoma constituye el 60% del global de pacientes con CPNM. La desregulación de la actividad de EGFR por mecanismos oncogénicos a causa de las mutaciones de EGFR, activa las vías de señalización celulares. Aproximadamente sólo un 8-10% de los pacientes occidentales con CPNM con histología adenocarcinoma, tienen una mutación del EGFR. El tratamiento de primera línea en estos pacientes, será con un TKIs de EGFR (gefitinib, erlotinib, y afatinib) se asocia con tasas de respuesta de 56-74% y ofrece una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10 a 14 meses, claramente superior a la quimioterapia basada en platino. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes progresarán dentro del 1º-2º año tras el inicio del tratamiento (resistencia adquirida). De estos pacientes, aproximadamente un 10-15% no podrán recibir tratamientos posteriores debido a la mala situación clínica en el momento de la progresión. El 85-90% de pacientes a los que sí se podrá ofrecer una línea ulterior, se le recomendará realización de rebiopsia para analizar la mutación de resistencia T790M. De estos pacientes, un porcentaje importante (10-20%), no se podrá obtener materia

tumoral suficiente para proceder al análisis de la mutación T790M, aunque en un futuro próximo, la biopsia líquida podrá solventar este problema parcialmente. De los pacientes a los que sí se obtiene material suficiente con la rebiopsia, la mutación T790M positiva acontece en un 50-60% de los casos. Estos pacientes, serán los candidatos a ser tratados con osimertinib. En global, aproximadamente 3-5% de los pacientes con adenocarcinoma avanzado serían tratados con osimertinib en segunda línea.

4.5.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Los pacientes de estas características, adenocarcinomas estadio avanzado con mutación sensibilizante de EGFR, en progresión a una primera línea de un TKI de EGFR, que tienen la mutación T790M positivo, fuera de ensayo clínico y ante la no posibilidad de acceso a los TKI de tercera generación como osimertinib, el tratamiento que se le ofrece es quimioterapia en combinación basada en platino o bien monoterapia, según las características clínicas de los paciente. La respuesta global esperable oscila en un 10-20% y la SLP 4-5 meses, con toxicidad significativamente mayor a los los TKIs. Estos datos contrastan de forma ostensible con los ofrecidos por osimertinib, con respuesta global del 66% y SLP de 9,7 meses, además de una menor toxicidad.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Cabe destacar describir ciertas toxicidades, que, aunque infrecuentes, son de especial mención y están descritas en la **figura 13**:

Enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis). En los diferentes ensayos clínicos, la neumonitis intersticial pulmonar ocurrió en 3.3% (n =27) de los pacientes tratados con osimertinib (n =813); 0.5 (n=4) fueron mortales. Se recomienda parar la administración de osimertinib e investigar bajo esta sospecha a cualquier paciente que presenta empeoramiento de los síntomas respiratorios que pueden ser indicativos (p. ej., disnea, tos y fiebre). Suspender permanentemente osimertinib tras confirmarse la neumonitis.

Prolongación del intervalo QTc. La prolongación del intervalo QT (QTc) corregido por la frecuencia cardíaca se produce en los pacientes tratados con osimertinib. De los 411 pacientes de los ensayos Aura 1 y 2, un paciente (0.2) tuvo un QTc mayor de 500 mseg y 11 pacientes (2,7) tuvieron un aumento de QTc respecto a basal mayor de 60 mseg. En los estudios, pacientes con base QTc de 470 mseg o más fueron excluidos. Se debe realizar monitorización periódico con ECG y electrolitos en pacientes con síndrome de

QTc largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anormalidades electrolíticas o aquellos que toman medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. La recomendación es suspender permanentemente osimertinib en pacientes que presentan prolongación del intervalo QTc con signos y síntomas de arritmias mortales.

Miocardopatía. En los ensayos clínicos, la cardiomiopatía (definida como insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida o estrés miocardiopatía) ocurrió en 1.4 (n=11) de los pacientes tratados con osimertinib (n=813), de los que 0.2% (n=2) fueron mortales. En los ensayos Aura 1 y 2, una disminución de la fracción de eyección Ventricular izquierda (FEVI) >10 y una caída a <50 ocurrieron en 2.4% (9/375) de pacientes que seguimiento con evaluación de la FEVI. Se recomienda evaluar la FEVI por ecocardiografía o MUGA antes de la iniciación de osimertinib y luego a intervalos de 3 meses durante el tratamiento, habría que suspender el tratamiento con osimertinib si la fracción de eyección disminuye por 10 de los valores pretratamiento y es menos de 50%. Si se desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva sintomática o disfunción ventricular asintomática persistente que no se resuelve dentro de 4 semanas, se recomienda suspender permanentemente osimertinib.

Figura 13. Eventos adversos más frecuentes y modificación de dosis

Target Organ	Adverse Reaction ^a	Dose Modification
<i>Pulmonary</i>	Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis	Permanently discontinue TAGRISSO.
<i>Cardiac</i>	QTc [†] interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs ^b	Withhold TAGRISSO until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then resume at 40 mg dose.
	QTc interval prolongation with signs/symptoms of life threatening arrhythmia	Permanently discontinue TAGRISSO.
	Asymptomatic, absolute decrease in LVEF ^c of 10% from baseline and below 50%	Withhold TAGRISSO for up to 4 weeks. • If improved to baseline LVEF, resume. • If not improved to baseline, permanently discontinue.
	Symptomatic congestive heart failure	Permanently discontinue TAGRISSO.
<i>Other</i>	Grade 3 or higher adverse reaction	Withhold TAGRISSO for up to 3 weeks.
	If improvement to Grade 0-2 within 3 weeks	Resume at 80 mg or 40 mg daily.
	If no improvement within 3 weeks	Permanently discontinue TAGRISSO.

^a Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

^b ECGs = Electrocardiograms

^c LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

[†] QTc = QT interval corrected for heart rate

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos

Los pacientes en la fase de escalada de dosis del estudio, recibieron de 20 a 240 mg de AZD9291 diaria. No se observaron efectos tóxicos limitantes de dosis durante el periodo de evaluación de 28 días (7 días después de la administración de una dosis única más 21 días de dosificación diaria) en ningún nivel de dosis, y por lo tanto la dosis máxima que se asoció con un nivel aceptable de efectos adversos no fue definido. Los eventos adversos más comunes fueron diarrea (47% de los pacientes), cutánea (40%), náuseas (22%), y disminución del apetito (21%). Los eventos adversos diarrea y erupción aumentaron en frecuencia de una manera dependiente de la dosis. No se observó ningún caso toxicidad grado 3 o superior en el 32% de los pacientes. Los

eventos adversos que condujeron a reducción de la dosis o interrupción fueron del 7% y 6%, respectivamente, del total de los pacientes. No se observaron acontecimientos adversos graves en el 22% de los pacientes. Los eventos adversos graves que se consideran relacionados con el tratamiento, según el investigador del centro, se observaron en el 6% de los pacientes. No hubo diferencias significativas en la gravedad o frecuencia de eventos adversos entre pacientes asiáticos y no asiáticos. Se observaron 6 casos de neumonitis, 2 ocurrieron en pacientes asiáticos no japoneses y 4 en pacientes no asiáticos. Los 6 pacientes interrumpieron osimertinib, y el evento se resolvió totalmente tras la interrupción de la medicación. Sólo 6 pacientes tuvieron un evento adverso de hiperglucemia, y 11 pacientes tuvieron un evento adverso de la prolongación del intervalo QT; ninguno de estos eventos dio lugar a la reducción o suspensión del fármaco. Hubo 7 eventos adversos fatales, uno de los cuales (neumonía) se informó como posiblemente relacionado con la medicación (**figuras 13.1, 13.2**).

Figura 14.1. Ensayo Aura. Datos de toxicidad por nivel de dosis

Event	20 mg (N=21)	40 mg (N=58)	80 mg (N=90)	160 mg (N=63)	240 mg (N=21)	Total (N=253)
<i>number of patients (percent)</i>						
Any adverse event	21 (100)	56 (97)	83 (92)	63 (100)	21 (100)	244 (96)
Any adverse event that was considered to be drug-related	14 (67)	38 (66)	71 (79)	59 (94)	21 (100)	203 (80)
Any adverse event of grade 3–5	6 (29)	21 (36)	26 (29)	24 (38)	5 (24)	82 (32)
Any adverse event of grade 3–5 that was considered to be drug-related	2 (10)	2 (3)	10 (11)	16 (25)	3 (14)	33 (13)
Any adverse event leading to dose reduction	0	1 (2)	0	10 (16)	6 (29)	17 (7)
Any adverse event leading to drug discontinuation	3 (14)	1 (2)	4 (4)	4 (6)	2 (10)	14 (6)
Any adverse event leading to drug discontinuation that was considered to be drug-related	2 (10)	0	1 (1)	3 (5)	1 (5)	7 (3)
Serious adverse event	4 (19)	13 (22)	20 (22)	16 (25)	3 (14)	56 (22)
Serious adverse event that was considered to be drug-related	3 (14)	1 (2)	4 (4)	6 (10)	1 (5)	15 (6)
Most common events†						
Diarrhea						
Any grade	5 (24)	24 (41)	30 (33)	43 (68)	16 (76)	118 (47)
Grade 3–5	0	1 (2)	1 (1)	1 (2)	1 (5)	4 (2)
Rashes and acne‡						
Any grade	5 (24)	13 (22)	29 (32)	40 (63)	15 (71)	102 (40)
Grade 3–5	0	0	0	2 (3)	0	2 (1)
Nausea						
Any grade	3 (14)	10 (17)	16 (18)	19 (30)	7 (33)	55 (22)
Grade 3–5	1 (5)	0	0	0	0	1 (<0.5)
Decreased appetite						
Any grade	7 (33)	11 (19)	14 (16)	16 (25)	6 (29)	54 (21)
Grade 3–5	1 (5)	0	1 (1)	0	0	2 (1)
Dry skin						
Any grade	2 (10)	9 (16)	10 (11)	25 (40)	5 (24)	51 (20)
Grade 3–5	0	0	0	0	0	0
Pruritus						
Any grade	2 (10)	11 (19)	15 (17)	12 (19)	7 (33)	47 (19)
Grade 3–5	0	0	0	0	0	0

Figura 14.2. Ensayo Aura. Datos de toxicidad por nivel de dosis

Event	20 mg (N=21)	40 mg (N=58)	80 mg (N=90)	160 mg (N=63)	240 mg (N=21)	Total (N=253)
<i>number of patients (percent)</i>						
Fatigue						
Any grade	4 (19)	15 (26)	9 (10)	11 (17)	5 (24)	44 (17)
Grade 3-5	1 (5)	0	0	0	1 (5)	2 (1)
Paronychia						
Any grade	2 (10)	5 (9)	11 (12)	18 (29)	6 (29)	42 (17)
Grade 3-5	0	0	0	1 (2)	0	1 (<0.5)
Constipation						
Any grade	1 (5)	13 (22)	15 (17)	10 (16)	1 (5)	40 (16)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0
Cough						
Any grade	3 (14)	9 (16)	12 (13)	13 (21)	0	37 (15)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0
Stomatitis						
Any grade	1 (5)	5 (9)	9 (10)	13 (21)	3 (14)	31 (12)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0
Vomiting						
Any grade	3 (14)	4 (7)	9 (10)	7 (11)	6 (29)	29 (11)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0
Anemia						
Any grade	0	6 (10)	11 (12)	9 (14)	2 (10)	28 (11)
Grade 3-5	0	1 (2)	3 (3)	0	0	4 (2)
Dyspnea						
Any grade	2 (10)	8 (14)	9 (10)	8 (13)	0	27 (11)
Grade 3-5	0	4 (7)	1 (1)	0	0	5 (2)
Upper respiratory tract infection						
Any grade	5 (24)	5 (9)	9 (10)	5 (8)	1 (5)	25 (10)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0
Headache						
Any grade	0	6 (10)	9 (10)	9 (14)	1 (5)	25 (10)
Grade 3-5	0	0	0	0	0	0

* Calculations were based on 253 patients who received at least one dose of the study treatment. Events were considered to be drug-related on the basis of assessment by the site investigator. The grade of adverse event was defined on the basis of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

† Shown are events that occurred in at least 10% of patients.

‡ This is a group term (sum of high-level and preferred terms, according to the definitions in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Respecto a la toxicidad en el ensayo Aura 2, los eventos adversos más frecuentes fueron: diarrea, 34% (1% Gr $\geq$ 3) y cutánea 40% (0,5% Gr $\geq$ 3). Un total de 38 pacientes (18%) experimentaron un evento adverso Gr $\geq$ 3. El evento enfermedad pulmonar intersticial se registró en cuatro pacientes (1,9%), uno de los cuales fue fatal (0,5%) y

considerado posiblemente relacionadas con osimertinib por el investigador. Ocho pacientes (4%) suspendieron el tratamiento debido a un AE.

Respecto a la toxicidad en el análisis agrupado de los dos estudio fase II (Aura y Aura 2), el más común de todos los eventos adversos fueron diarrea, 38% (0,7% Gr $\geq$ 3) y la toxicidad cutánea, 38% (0,5% Gr $\geq$ 3). El número de pacientes que experimentaron un evento adverso Gr $\geq$ 3 fue 80 (20%). Respecto a la toxicidad pulmonar intersticial, se registraron en nueve pacientes (2%), dos de los cuales fueron mortales (0,5%) y se consideraron por el investigador posiblemente relacionadas con osimertinib. Dieciséis pacientes (4%) suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso (**Figuras 14,15**).

Figura 15. Análisis agrupado ensayos Aura 1 / 2. Datos de toxicidad

AE, number (%) of patients	Grade 1	Grade 2	$\geq$ Grade 3	Unknown	Total (n=411)
AE by preferred term occurring in $\geq$ 15% of patients overall					
Diarrhoea	147 (36)	21 (5)	4 (1)	2 (1)	174 (42)
Rashes and acnes (grouped terms)	149 (36)	18 (4)	2 (1)	1 (0)	170 (41)
Dry skin	88 (21)	7 (2)	0	0	95 (23)
Paronychia	52 (13)	20 (5)	0	0	72 (18)
Nausea	58 (14)	9 (2)	2 (1)	0	69 (17)
Decreased appetite	49 (12)	13 (3)	3 (1)	0	65 (16)
Constipation	50 (12)	8 (2)	1 (0)	3 (1)	62 (15)
Select AEs of interest					
ILD and pneumonitis	4 (1)	0	7 (2)	0	11 (3)
Hyperglycaemia	3 (1)	1 (0)	1 (0)	0	5 (1)
QT prolongation	9 (2)	3 (1)	5 (1)	0	17 (4)

Figura 16. Análisis agrupado ensayos Aura 1 / 2. Datos acontecimientos adversos

AE category, number (%) of patients	Total (n=411)
Any AE	401 (98)
Any AE ≥Grade 3	121 (30)
Any AE leading to death	13 (3)
Any AE leading to dose interruption	77 (19)
Any AE leading to dose reduction	14 (3)
Any AE leading to discontinuation	23 (6)
Any serious AE	83 (20)
AE category, drug-related*	
Any AE	355 (87)
Any AE ≥Grade 3	48 (12)
Any AE leading to death	4 (1)
Any AE leading to discontinuation	15 (4)
Any serious AE	21 (5)

*As assessed by the investigator. As of 1 June 2015, of more than 1200 patients across all studies dosed with AZD9291, ILD grouped term events were reported in approximately 1.7% non-Japanese Asians, 2% non-Asians and 8.5% Japanese patients. Of 35 events: nine Grade 1, six Grade 2, 18 Grade ≥3, two currently ungraded. Of these, a total of four patients are reported to have died due to ILD (Grade 5)

En cuanto a los datos de seguridad del ensayo AURA 3, los eventos adversos ocurrieron en 273 de 279 pacientes (98%) en el grupo osimertinib y en 135 de 136 (99%) en el grupo platino-pemetrexed. En el grupo osimertinib se reportaron menos pacientes con eventos adversos de grado 3 o más que en el grupo platino-pemetrexed, 63 (23%) frente a 64 pacientes (47%). En el grupo de osimertinib, los eventos adversos notificados fueron diarrea en 113 pacientes (41%), erupción cutánea en 94 pacientes (34%), sequedad cutánea en 65 pacientes (23%), y paroniquia en 61 pacientes (22%). Los eventos adversos tipo neumonitis intersticial fueron notificados en 10 pacientes (4%) en el brazo de osimertinib (nueve eventos de grado 1 ó 2; y 1 paciente con fallecimiento) y en 1 paciente (1%) en el brazo de quimioterapia (grado 3). Se registró una prolongación del intervalo QT en 10 pacientes (4%) en el grupo osimertinib y 1 paciente (1%) en el grupo platino-pemetrexed. El osimertinib se asoció con una tasa más baja de eventos adversos que conducen a la discontinuación permanente del tratamiento (en 19 pacientes (7%) y 14 pacientes (10%), respectivamente). Se reportaron eventos adversos fatales en 4 pacientes en el grupo osimertinib (insuficiencia respiratoria en 2, neumonitis en 1 y accidente cerebrovascular isquémico en 1) (**figura 17**).

Figura 17. Ensayo AURA 3. Datos de toxicidad y seguridad

Adverse Event	Osimertinib (N=279)		Platinum–Pemetrexed (N=136)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Diarrhea	113 (41)	3 (1)	15 (11)	2 (1)
Rash†	94 (34)	2 (1)	8 (6)	0
Dry skin†	65 (23)	0	6 (4)	0
Paronychia†	61 (22)	0	2 (1)	0
Decreased appetite	50 (18)	3 (1)	49 (36)	4 (3)
Cough	46 (16)	0	19 (14)	0
Nausea	45 (16)	2 (1)	67 (49)	5 (4)
Fatigue	44 (16)	3 (1)	38 (28)	1 (1)
Stomatitis	41 (15)	0	21 (15)	2 (1)
Constipation	39 (14)	0	47 (35)	0
Pruritus	35 (13)	0	6 (4)	0
Vomiting	31 (11)	1 (<1)	27 (20)	3 (2)
Back pain	29 (10)	1 (<1)	12 (9)	1 (1)
Thrombocytopenia†	28 (10)	1 (<1)	27 (20)	10 (7)
Nasopharyngitis	28 (10)	0	7 (5)	0
Headache	28 (10)	0	15 (11)	0
Dyspnea	24 (9)	3 (1)	18 (13)	0
Neutropenia†	22 (8)	4 (1)	31 (23)	16 (12)
Leukopenia†	22 (8)	0	20 (15)	5 (4)
Anemia†	21 (8)	2 (1)	41 (30)	16 (12)
Asthenia	20 (7)	3 (1)	20 (15)	6 (4)
Pyrexia	18 (6)	0	14 (10)	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Aspartate aminotransferase elevation	14 (5)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Malaise	11 (4)	0	14 (10)	0

4.6.3. Poblaciones especiales

Un análisis del ensayo Aura II demostró la actividad de osimertinib en pacientes con CPNM y mutación T790M con y sin metástasis cerebrales. Datos puntuales sugieren que osimertinib pueden tener actividad en metástasis cerebrales. Los datos preclínicos han demostrado que osimertinib penetra la barrera hematoencefálica. Estudios (NCT02228369) están investigando de forma prospectiva la actividad potencial de osimertinib en el contexto de metástasis cerebrales.

5. CONCLUSIONES

Para el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR T790M que han fracasado a tratamiento previo con otros TKIs de 1º o 2º generación, no hay ningún fármaco hasta la fecha que cubra esta necesidad en esta específica subpoblación de paciente.

Osimertinib es inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une irreversiblemente a EGFR mutado (T790M, L858R y delección del exón 19).

En un conjunto de 411 pacientes agrupados incluidos en dos estudios fase I-II y fase II, diagnosticados de CPNM avanzado con mutación T790M positiva y en progresión a una línea anterior con TKI frente a mutaciones de sensibilidad de EGFR, osimertinib ha demostrado una alta la respuesta evaluada por un comité evaluador externo de > 60% en todos los subgrupos y una supervivencia libre de progresión mayor de 9 meses. Actualmente,

Osimertinib ha sido investigado en el estudio fase III aleatorizado AURA3 (NCT02151981) que la compara con quimioterapia basada en doblete de platino en pacientes de segunda línea tras fracaso a un TKI de primera o segunda generación, y con demostración en biopsia reciente de la positividad de la mutación T790M. La mediana de SLP fue significativamente mayor con osimertinib (10,1 meses frente a 4,4 meses, HR: 0,30, IC del 95%: 0,23-0,41, $p < 0,001$). La ORR fue significativamente mejor con osimertinib (71%, IC 95%, 65-76) respecto a la quimioterapia (31%, IC 95%, 24-40) (OR 5,39; IC 95%, 3,47-8,48; $P < 0,001$). Con estos resultados, queda claramente demostrada la superioridad de osimertinib frente a quimioterapia en este contexto.

En noviembre 2015, la FDA concedió la aprobación acelerada de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M (detectado por un test aprobado por la FDA) que han progresado durante o después de un TKI de EGFR. La aprobación de osimertinib se basa en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta en dos ensayos clínicos fase II en pacientes con CPNM pretratados con TKIs, con mutación EGFR T790M positiva, un estudio fase II, extensión del ensayo fase I / II AURA (NCT 01802632) y un ensayo adicional fase II (AURA 2; NCT 02094261). La aprobación de osimertinib que acreditada por los resultados del ensayo clínico AURA 3. Del mismo modo, El 17 de diciembre de 2015, el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de Uso Humano ha adoptado una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización condicional para el osimertinib (Tagrisso) para al tratamiento de pacientes con CPNM avanzado asociado con mutación de EGFR T790M.

Por lo expuesto anteriormente, es patente la necesidad de un tratamiento eficaz en pacientes con CPNM avanzado con mutación positiva EGFR T790M que han progresado al tratamiento con TKIs de 1º ó 2º generación. Los beneficios con osimertinib son su significativa actividad en pacientes con CPNM portadores de la mutación T790M y constituye un avance en el tratamiento de estos pacientes.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda osimertinib como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado EGFR-positivo que han progresado al tratamiento con inhibidores de tirosín-kinasa de 1º o 2º generación y que presentan la mutación de resistencia T790M positiva.

7. BIBLIOGRAFÍA

- .- Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. Lancet. 2011;378(9804):1727- 40.
- .- Linardou H, Dahabreh IJ, Bafaloukos D, Kosmidis P, Murray S. Somatic EGFR mutations and efficacy of tyrosine kinase inhibitors in NSCLC. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(6):352–66. doi:10.1038/nrclinonc.2009.62.
- .- Darren A. E. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov 2014; 4(9): 1046-61
- .- Steuer CE, Khuri FR and Ramalingam SS. The next generation of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer. Cancer 2015;121:E1-E6
- Greig SL. Osimertinib: First global approval. Drugs 2016;76(2):263-73.
- .- Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. Curr Opin Oncol 2015;27(2):94–101.
- .- Tan CS, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2015;16(9):e447-59.
- .- AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Tagrisso™ (osimertinib) tablet, for oral use: US prescribing information. 2015. <http://www.fda.gov>. Accessed 10 Dec 2015.
- .- US Food and Drug Administration. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer [media release]. <http://www.fda.gov>. Accessed 13 Nov 2015.

- .- AstraZeneca. Tagrisso™ (AZD9291) approved by the US FDA for patients with EGFR T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer [media release]. <http://www.astrazeneca.com>. Accessed 13 Nov 2015.
- .- European Medicines Agency. Opinions on annual re-assessments, renewals of marketing authorisations and accelerated assessment procedures. 2015. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 10 Dec 2015.
- .- Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(9):1046–61.
- .- Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* 2015;21(6):560–2.
- .- Planchard D, Loriot Y, Andre F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol* 2015;26(10):2073–8.
- .- Thress KS, Yang JC-H, Ahn M-J, et al. Levels of EGFR T790M in plasma DNA as a predictive biomarker for response to AZD9291, a mutant-selective EGFR kinase inhibitor [abstract no. 1270P plus poster]. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv446–7.
- .- Goss GD, Yang JCH, Ahn M, et al. AZD9291 in pre-treated patients with T790M positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): pooled analysis from two phase II studies [abstract no. 3113 plus poster]. In: European Cancer Congress; 2015.
- .- Janne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1689–99.
- .- Kim D, Yang J, Cross D, et al. Preclinical evidence and clinical cases of AZD9291 activity in EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) brain metastases (BM) [abstract no. 456P plus poster]. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv152.
- .- Ahn MJ, Tsai CM, Yang JCH, et al. AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: data from phase II studies [abstract no. 3083 plus poster]. In: European Cancer Congress; 2015.
- .- Janne PA, Ahn M-J, Kim D-W, et al. A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC updated progression free survival and duration of response data [abstract no. LBA3]. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 1):i60.
- .- Yang JC, Ahn M, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA study phase II extension cohort [abstract no. MINI16.06]. *J Thorac Oncol* 2015;10(9 Suppl 2):S319.
- .- Mitsudomi T, Tsai C, Shepherd F, et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study [abstract no. MINI16.08]. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9 Suppl 2):S320.

- .- Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, et al. AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from a phase 1 expansion cohort [abstract no. 8000]. J Clin Oncol 2015;33(15 Suppl).
- .- Wu Y-L, Papadimitrakopoulou VA, Ghiorghiu S, et al. AURA3 design: a randomised, phase III study of AZD9291 versus second-line chemotherapy for patients (pts) with EGFR-TKI-resistant (T790M) advanced non-small cell lung cancer [abstract no. 140TiP]. Ann Oncol 2015;26(Suppl 1):i43.
- .- Ramalingam SS, Rukazenzov Y, Thomas K, et al. A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naive patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-TKI-sensitizing mutation [abstract no. TPS8102]. J Clin Oncol. 2015;33(15Suppl).
- .- He J, Tan W and Ma J. Circulating tumor cells and DNA for real-time **EGFR** detection and monitoring of non-small-cell lung cancer. Future Oncol 2017;13(9):787-97.
- .- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017;376:629-40

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

NINGUNA