

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en primera línea

IPT, 25/2019. V1

Fecha de publicación: 13 de junio de 2019[†]

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España, el CP es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 28.645 casos diagnosticados en el año 2017 (23.398 en hombres y 5.247 en mujeres), situándose por detrás del cáncer colorrectal y de próstata (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3,4). En el caso de las mujeres, la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año) (1,3,5).

El cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPNM), representa el 80-85% de los CP. Dentro de los CPNM se distinguen distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). La caracterización histológica y molecular del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6). El CP se caracteriza por una elevada incidencia de metástasis cerebrales (7).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, han sido identificados como elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y neoplásicas. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. Los inhibidores del dominio tirosina-quinasa del EGFR (TKI-EGFR) se han introducido como terapia para el tratamiento de pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR. Se calcula que la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es de aproximadamente el 10% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 30%, para la población asiática. Las mutaciones activadoras EGFR son más frecuentes también en mujeres y en no fumadores (8).

Actualmente se dispone de cuatro TKI-EGFR aprobados a nivel europeo para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR en primera línea: gefitinib (Iressa®) y erlotinib (Tarceva®) de 1ª generación, afatinib (Giotrif®) de 2ª generación y osimertinib (Tagrisso®) de 3ª generación. Sin embargo, los tumores casi siempre desarrollan resistencia al tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa (TKI) del EGFR y la enfermedad progresa. Son varios los mecanismos de resistencia que

puede exhibir el tumor frente al tratamiento con TKI, pero quizá uno de los más frecuentes sea la presencia de la mutación T790M (50-60%) (9). La presencia de esta mutación en pacientes sin tratamiento previo tiene baja prevalencia (2-5%) (10).

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, alteraciones moleculares, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente y coste del tratamiento (11). Actualmente los TKI se consideran como tratamiento estándar en primera línea de CPNM localmente avanzado o metastásico en aquellos tumores que presentan mutación del EGFR (11-13), los cuales han demostrado superioridad frente a la quimioterapia convencional como tratamiento de primera línea en estudios fase III (14-16). Hasta la aprobación de osimertinib en primera línea, en base a la evidencia disponible a través de comparaciones indirectas de tratamiento, gefitinib, erlotinib y afatinib pueden considerarse alternativas válidas (17).

OSIMERTINIB (TAGRISSO®)

Osimertinib está aprobado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M (18).

Osimertinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles en dosis de 40 mg y 80 mg de osimertinib (como mesilato). La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (18).

Farmacología

Osimertinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de 3ª generación irreversible de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que inhibe tanto las mutaciones sensibilizantes del EGFR (EGFRm) como aquellas que confieren resistencia (mutación T790M de resistencia a los TKI).

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibidora frente al EGFR en líneas celulares de CPNM con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M. Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación. La administración oral *in vivo* de osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPNM con EGFRm y con mutación T790M, y en modelos transgénicos murinos de cáncer de pulmón (18).

Eficacia (18,19)

La eficacia de osimertinib en el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado, no susceptibles de cirugía o radioterapia curativa, o metastásico, con mutación positiva del EGFR (Ex19del o L858R), sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada, se evaluó en un ensayo clínico fase III (FLAURA), aleatorizado, doble ciego, con control activo.

En el estudio pivotal se utilizó la misma dosis que la previamente aprobada en pacientes con mutación positiva del EGFR T790M.

En el estudio FLAURA se aleatorizaron (esquema 1:1) 556 pacientes; 279 al brazo de osimertinib 80 mg por vía oral una vez al día y 277 al brazo control (183 (66,1%) a gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día y 94 (33,9%) a erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día), hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2018.

pacientes del brazo control, se les permitió el paso al brazo de osimertinib de forma abierta tras progresión de la enfermedad, siempre que las pruebas de las muestras tumorales para la mutación T790M fueran positivas. Así 48 pacientes del brazo control pasaron a tratamiento con osimertinib después de la progresión confirmada y mutación T790M positiva.

Se estratificó en función del subtipo de mutación EGFR (Ex19del vs. L858R) y en función de la raza (asiática vs. no asiática).

Se incluyeron pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico, con histología de adenocarcinoma o con predominio de adenocarcinoma si era mixta, y al menos 1 lesión (ni irradiada ni biopsiada previamente) ≥ 10 mm en el diámetro más largo (excepto los ganglios linfáticos, que debían tener un eje corto ≥ 15 mm) medida con TAC o RNM, que no hubieran recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada (estadio IIIB/IV), que no fueran susceptibles de cirugía curativa o radioterapia, y que pudieran recibir erlotinib o gefitinib en primera línea, con un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1, sin deterioro en las dos semanas previas a la inclusión y con una esperanza de vida de al menos 12 semanas.

Las muestras de tejido tumoral de los pacientes tenían que tener una de las dos mutaciones comunes del EGFR que se conoce que están asociadas con la sensibilidad TKI-EGFR: Ex19del o L858R. Un 62,7% de los pacientes en el brazo de osimertinib vs. 62,8% en el brazo control tenían delección del exón 19 y un 37,3% del brazo de osimertinib vs. 37,2% en el brazo control tenían mutaciones del exón 21 (L858R).

Los pacientes con metástasis cerebrales fueron incluidos si eran asintomáticos, estables neurológicamente y no necesitaron esteroides al menos 2 semanas antes del comienzo del tratamiento.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido un tratamiento previo del CPNM localmente avanzado o metastásico con TKI-EGFR, quimioterapia o inmunoterapia o que se trataran con fármacos inductores potentes del citocromo P450 3A4 y aquellos con otros tipos de tumor maligno. Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que hubiera necesitado tratamiento con esteroides o cualquier indicio de EPI clínicamente activa, fueron excluidos del estudio. Tampoco participaron pacientes con anomalías clínicamente importantes en el electrocardiograma (ECG) o con factores de riesgo de prolongación del QT.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad evaluada por el investigador según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1 (RECIST 1.1) o la muerte. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad por Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE).

Las variables secundarias principales fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y la reducción del tamaño del tumor, según la evaluación del investigador siguiendo criterios RECIST 1.1 y medidas de calidad de vida recogidas mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13. Además, se evaluaron como variables exploratorias el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión en tratamiento con la primera terapia subsiguiente (SLP2), el tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST) y el tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST).

Se evaluaron los resultados de pacientes que presentaron metástasis cerebrales al inicio vs. ausencia de metástasis cerebrales.

Las características demográficas basales y las características de la enfermedad de la población total del estudio fueron: mediana de edad

64 años (rango 26-93 años), ≥ 75 años (14%), mujeres (63%), blancos (36%), asiáticos (62%), no fumadores (64%), estado funcional de la OMS de 0 (41%) y de 1 (59%), enfermedad ósea metastásica (36%), metástasis viscerales extra-torácicas (35%), y metástasis en el SNC (21%, identificados por el sitio de la lesión de SNC al inicio del ensayo, la historia médica, y/o cirugía previa, y/o radioterapia previa para las metástasis del SNC). El 5% de los pacientes presentaba CPNM localmente avanzado y un 95% metastásico. Las características basales estuvieron en general equilibradas entre los brazos de tratamiento.

No se planificó ni realizó ningún análisis de sensibilidad que comparara los resultados en SLP de osimertinib y gefitinib frente a osimertinib y erlotinib, dado que otros estudios comparativos previos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de erlotinib y la de gefitinib (17).

Aunque el estudio se diseñó para que los pacientes recibieran el tratamiento del estudio en primera línea, hubo violaciones del protocolo en 3 (0,5%) pacientes (2 [0,7%] en el grupo de osimertinib vs. 1 [0,4%] en el grupo control) que recibieron tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Los pacientes podían haber recibido terapia adyuvante o neoadyuvante anterior en una fase más temprana de la enfermedad, así, 37/556 (6,7%) pacientes recibieron quimioterapia citotóxica adyuvante o neoadyuvante previa (21 [7,5%] osimertinib vs. 16 [5,8%] control), 104/556 (18,7%) pacientes recibieron radioterapia previa (47 [16,8%] osimertinib vs. 57 [20,6%] control). 15 (2,7%) habían recibido radioterapia cerebral previa (8 [15,1%] osimertinib vs. 7 [11,1%] control). Se administró radioterapia durante el tratamiento a 8 (2,9%) pacientes en el brazo de osimertinib y 10 (3,6%) pacientes en el brazo control.

La mayoría de los eventos de SLP se debieron a la progresión según criterios RECIST, 125 (44,8%) pacientes en el brazo de osimertinib y 192 (69,3%) en el control. Once (3,9%) pacientes en el brazo de osimertinib y 14 (5,1%) pacientes en el brazo control murieron en ausencia de progresión.

En el momento del primer corte de datos (12 junio 2017), la mediana de duración de la exposición total al tratamiento fue de 16,2 meses (rango, 0,1 a 27,4) para los pacientes que recibieron osimertinib y 11,5 meses (rango, 0 a 26,2) para los pacientes que recibieron gefitinib o erlotinib.

Los resultados de eficacia del estudio FLAURA se resumen en la tabla 1 y las curvas de Kaplan-Meier se muestran en la figura 1.

El análisis principal de eficacia (fecha de corte 12 junio 2017), muestra una mejora de 8,7 meses en el brazo de tratamiento con osimertinib frente brazo control en la SLP (18,9 meses vs. 10,2 meses, respectivamente), clínicamente relevante y estadísticamente significativa (HR=0,46, IC95%: 0,37-0,57; $p < 0,0001$). Las tasas de SLP favorecieron al grupo de tratamiento con osimertinib frente al grupo control, a los 6 meses (88,4% vs. 75,2%), 12 meses (68,2% vs. 42,3%) y 18 meses (50,9% vs. 24,4%).

Los resultados del análisis de sensibilidad de SLP, TRO y DR evaluados por el proceso de la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) fueron consistentes con los evaluados por los investigadores, siendo la SLP obtenida por la RCIE de 17,7 meses [IC95%: 15,1-21,4] con osimertinib y 9,7 meses [IC95%: 8,5-11,0] en el brazo control (HR: 0,45; IC95%: 0,36-0,57); valor de $p < 0,0001$ y la TRO obtenida por evaluación de la RCIE fue 78,1% (IC95%: 73-83) con osimertinib y 70,4% (IC95%: 65-76) en el brazo control.

Tabla 1 Resultados de eficacia del ensayo FLAURA de acuerdo a la revisión del investigador según RECIST (fecha de corte: 12 junio 2017)

Parámetro de eficacia	Osimertinib (N=279)	TKI-EGFR comparador (gefitinib o erlotinib) (N=277)
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de acontecimientos (62% madurez)	136 (48,7)	206 (74,4)
Mediana, meses (IC del 95%)	18,9 (15,2-21,4)	10,2 (9,6-11,1)
HR (IC del 95%); valor-P	0,46 (0,37-0,57); P < 0,0001	
SLP a los 6 meses (%) (IC95%)	88,4% (83,9-91,7)	75,2% (69,5-79,9)
SLP a los 12 meses (%) (IC95%)	68,2% (62,3-73,5)	42,3% (36,3-48,2)
SLP a los 18 meses (%) (IC95%)	50,9% (44,5-57,0)	24,4% (19,2-30,0)
Supervivencia global (SG)		
Número de fallecimientos (25% madurez)	58 (20,8)	83 (30,0)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	NE	NE
HR (IC del 95%); valor-P	0,63 (0,45-0,88); P=0,0068 (NS) †	
Supervivencia a los 12 meses (%) (IC95%)	89,1 (84,7-92,2)	82,5 (77,4-86,5)
Supervivencia a los 18 meses (%) (IC95%)	82,8 (77,7-86,8)	70,9 (64,8-76,1)
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^a		
Número de respuestas (n), tasa de respuesta (IC del 95%)	223 (79,9% (74,7-84,5))	210 (75,8% (70,3-80,7))
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	1,27 (0,85-1,90); P=0,2421	
Duración de la Respuesta (DR)		
Mediana, meses (IC del 95%)	17,2 (13,8-22,0)	8,5 (7,3-9,8)
Tasa de control de la enfermedad (TCE)		
Número de los pacientes con control de la enfermedad (RC+RP+SD≥6 meses) (IC del 95%)	271 (97,1) (94,4-98,8)	256 (92,4) (88,6-95,2)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	2,78 (1,25-6,78); p=0,0110	
Segunda SLP después de empezar la primera terapia posterior (SLP2)		
Número de pacientes con progresión secundaria (%)	73 (26)	106 (38)
Mediana SLP2, meses (IC del 95%)	NE (23,7-NE)	20,0 (18,0-NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,58 (0,44-0,78); P=0,0004	
Tiempo desde la aleatorización al primer tratamiento posterior o muerte (TFST)		
Número de pacientes que han tenido un primer tratamiento posterior o muerte (%)	115 (41)	175 (63)
Mediana TFST, meses (IC 95%)	23,5 (22,0-NE)	13,8 (12,3-15,7)
HR (IC del 95%); valor-P	0,51 (0,40-0,64); P<0,0001	

Parámetro de eficacia	Osimertinib (N=279)	TKI-EGFR comparador (gefitinib o erlotinib) (N=277)
Tiempo desde la aleatorización al segundo tratamiento posterior o muerte (TSST)		
Número de pacientes que han tenido un segundo tratamiento posterior o muerte (%)	75 (27)	110 (40)
Mediana TSST, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	25,9 (20,0-NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,60 (0,45-0,80); P=0,0005	

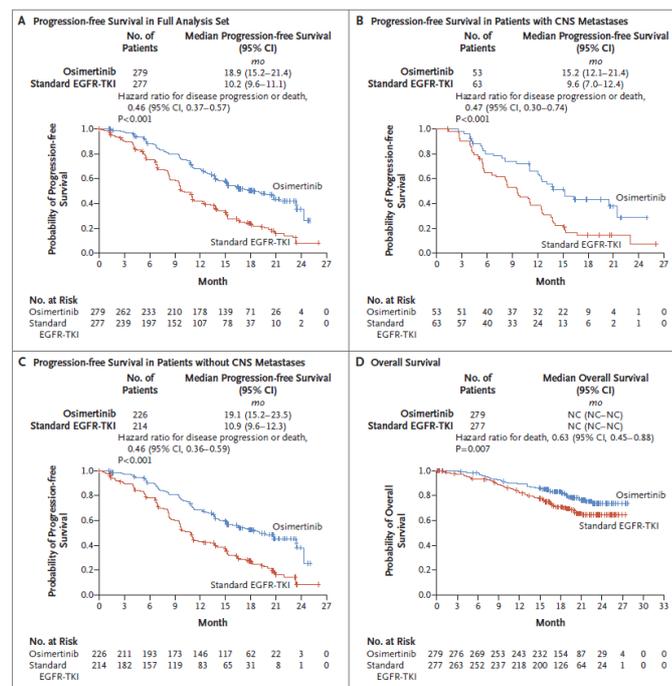
HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimado, NS=No estadísticamente significativo; SLP= Supervivencia libre de progresión; RC=Respuesta completa; RP=Respuesta parcial; SD=Enfermedad estable.

Todos los resultados de eficacia basados en la revisión del investigador según RECIST. ^a Se basa en respuesta no confirmada.

La mediana de tiempo de seguimiento fue 15,0 meses para los pacientes que recibieron osimertinib y 9,7 meses para los pacientes que recibieron el TKI-EGFR comparador. HR < 1 favorece a osimertinib, Odds ratio > 1 favorece a osimertinib.

† Basado en un análisis intermedio con un 25% de madurez, se requirió un valor-P < 0,0015 para alcanzar significación estadística.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Progresión, Supervivencia Global de acuerdo a la revisión del investigador del estudio FLAURA (20)



| Pacientes censurados.

Los valores en la base de las figuras indican el número de sujetos que no han mostrado el evento en estudio en el tiempo indicado.

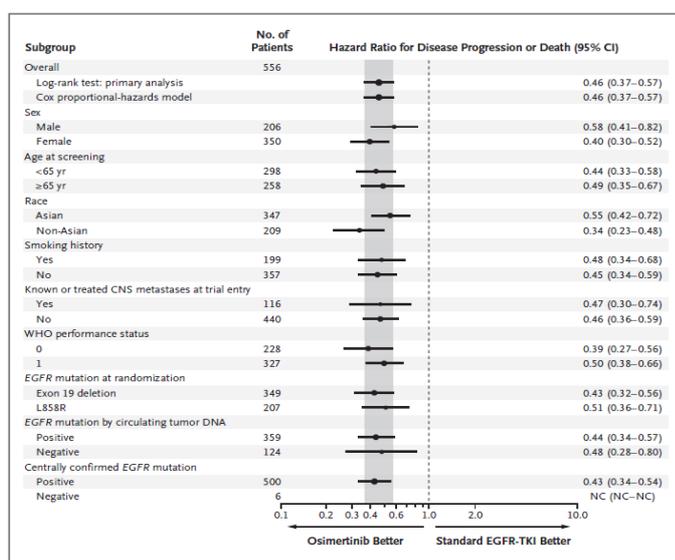
Los datos de supervivencia global (SG) eran todavía inmaduros en el momento del primer análisis de resultados (25,4% de madurez y al menos 15 meses de seguimiento), HR: 0,63; IC95%: 0,45-0,88, p=0,0068 (aunque no significativo, ver pie de tabla 1). Una mayor proporción de pacientes tratados con osimertinib seguían vivos a los 12 meses y los 18 meses comparado con los pacientes del brazo control (89,1% vs. 82,5% y 82,8% vs. 70,9%, respectivamente). Está previsto un segundo análisis de SG cuando se hayan alcanzado aproximadamente 334 muertes (60% de madurez), si bien no es de esperar que estos resultados sean concluyentes teniendo en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo de osimertinib tras la progresión (aproximadamente un 20% de los pacientes del brazo control).

Los resultados en el TFST y TSST favorecieron al brazo de osimertinib, si bien los resultados no son maduros por el número limitado de pacientes que habían recibido una segunda terapia posterior en el momento del primer corte de datos. La mediana de TSST no se alcanzó en el brazo de osimertinib vs. 25,9 meses en el brazo control.

El análisis de las variables exploratorias post-progresión muestra que el beneficio en términos de SLP con osimertinib en primera línea se conservaba durante las líneas posteriores de tratamiento.

Como se muestra en la figura 2, el beneficio de osimertinib en SLP frente al control fue consistente en todos los subgrupos analizados, raza, edad, género, historia de tabaquismo, estado de la metástasis en SNC al inicio y tipo de mutación EGFR (Ex19del o L858R).

Figura 2. Supervivencia libre de progresión. Forest plot. Análisis de subgrupos (20)



Las HR de SLP fueron < 0,60 a favor de osimertinib para todos los subgrupos. Cabe destacar que los resultados en SLP en pacientes ≥ 75 años (N=79, 14%) fueron inferiores respecto a los < 75 años en el brazo de osimertinib (SLP de 12,1 meses vs. 19,1 meses, respectivamente), si bien se trata de un análisis de subgrupos no preespecificado, sin potencia estadística y "n" baja de pacientes, que no permite extraer conclusiones válidas.

En cuanto al tipo de mutación EGFR, 349 (62,8%) pacientes presentaban la mutación Ex19del vs. 207 (37,2%) pacientes con la mutación L858R. La SLP según evaluación del investigador fue mayor en el grupo de osimertinib que en el control, independientemente del tipo de mutación. Además, en los pacientes tratados con osimertinib con mutación Ex19del, la SLP fue mayor que para los pacientes con la mutación L858R (21,4 meses vs. 14,4 meses, respectivamente) en línea con observaciones previas.

Al inicio del estudio, no se observaron diferencias en los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud comunicados por los pacientes (HRQL) entre los brazos de osimertinib y el control (gefitinib o erlotinib). Durante los primeros 9 meses de tratamiento el cumplimiento de los cuestionarios sobre los síntomas y la HRQL de los pacientes fue generalmente alto (≥70%) y similar en ambos brazos de tratamiento, sin observarse diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento.

Datos de eficacia en metástasis cerebrales (estudio FLAURA)

En el estudio FLAURA se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales si eran asintomáticos, estables y no necesitaron tratamiento con corticoides al menos 2 semanas antes del comienzo del tratamiento.

En el ensayo FLAURA, se realizó un análisis de subgrupos preplanificado en pacientes en los que se detectaron lesiones en SNC medibles y/o no medibles por revisión neurorradiológica central independiente cegada. La resonancia magnética no fue obligatoria para todos los pacientes, lo cual limita la capacidad de detectar metástasis cerebrales asintomáticas. De 556 pacientes, 200 pacientes tenían disponibles escáneres cerebrales iniciales. En base a una revisión de estos escáneres por parte del RCIE se identificó un subgrupo de 128 pacientes (osimertinib, n = 61; erlotinib/gefitinib, n = 67) con lesiones del SNC medibles y/o no medibles. Estos datos se resumen en la Tabla 2. Las características basales en pacientes con lesiones en SNC estuvieron en general equilibradas entre los brazos de tratamiento, mediana de edad 63 años en los dos brazos, 37,7% hombres en el brazo de osimertinib vs. 38,8% en el control, aunque hubo más pacientes de raza asiática en el brazo de osimertinib que en el control (65,6% vs. 55,2%, respectivamente) y presentaron diferencias en el estado funcional de la OMS, un 26,2% en el brazo de osimertinib vs. 40,3% en el brazo control con estado funcional de 0 y 73,8% vs. 58,2% con estado funcional de 1, respectivamente.

Los resultados de eficacia en SNC de acuerdo a la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC al inicio, se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Eficacia en SNC de acuerdo a la revisión RCIE en pacientes con metástasis en SNC en el escáner cerebral basal en el estudio FLAURA (18)

Parámetro de eficacia (SLP en SNC)	Osimertinib (N=61)	TKI-EGFR comparador (gefitinib o erlotinib) (N=67)
Supervivencia libre de progresión (SLP) en SNC¹		
Número de acontecimientos (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, meses (IC del 95%)	NE (16,5-NE)	13,9 (8,3-NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,48 (0,26-0,86); P = 0,014 [†]	
Libre de progresión en SNC y vivos a los 6 meses (%) (IC del 95%)	87 (74-94)	71 (57-81)
Libre de progresión en SNC y vivos a los 12 meses (%) (IC del 95%)	77 (62-86)	56 (42-68)

HR=Hazard Ratio; IC=Intervalo de Confianza, NE=No Estimado, HR< 1 favorece a osimertinib[†] Estadísticamente significativo (nivel de significación nominal p<0,05)

¹ SLP SNC determinada por RECIST v1.1 por el RCIE SNC (lesiones SNC medibles y no medibles al inicio, según RCIE) n=61 para osimertinib y n=67 para el TKI- EGFR comparador; respuestas no confirmadas.

La eficacia en SNC según RECIST v1.1 mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP (HR: 0,48; IC95%: 0,26-0,86; p=0,014). La TRO fue del 65,6% (IC95%: 52,3-77,3) en el brazo de osimertinib frente al 43,3% (IC95%: 31,2-56,0) en el brazo control en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebral.

Los resultados de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales al inicio de acuerdo con la RCIE del estudio FLAURA fue consistente con el análisis realizado por el investigador.

Además, en el ensayo FLAURA, se realizó un análisis de subgrupos preplanificado en pacientes en los que se detectaron lesiones en SNC medibles y/o no medibles por revisión neurorradiológica central independiente cegada. Para los pacientes con metástasis cerebrales al inicio, la SLP fue de 15,2 meses en el brazo osimertinib y de 9,6 meses en el brazo control, mientras que para aquellos que no las presentaban fue de 19,1 meses en el brazo de osimertinib, y 10,9 meses en el brazo control. En la población global hubo menos pacientes con nuevas lesiones en SNC en el brazo de osimertinib que en el control (11/279

[3,9%] vs. 34/277 [12,3%]). En el subgrupo de pacientes sin lesiones en el SNC al inicio, también hubo un menor número de lesiones nuevas en el SNC en el brazo de osimertinib que en el brazo control (7/226 [3,1%] vs. 15/214 [7,0%]). Este análisis de subgrupos sugiere que, independientemente del estado de las metástasis cerebrales al inicio, los pacientes tratados con osimertinib tienen menos lesiones en el SNC que los tratados con gefitinib o erlotinib. Además, la mediana de DR y la proporción de pacientes que permanecieron en respuesta a los 3, 6, 9 y 12 meses favorecieron a osimertinib, independientemente del estado del SNC al inicio.

Seguridad (18,19)

Los datos globales de seguridad con osimertinib proceden de 1.142 pacientes con CPNM con mutación del EGFR positiva (309 pacientes recibieron osimertinib en primera línea y 833 en segunda línea o posteriores), de dos estudios aleatorizados de fase III (279 pacientes del FLAURA, en primera línea y 279 pacientes del AURA3, en segunda línea solamente), dos estudios de un único brazo (201 pacientes del AURAex y 210 pacientes del AURA2, segunda línea o posterior) y un estudio de fase I (173 pacientes del AURA1, primera línea o posterior). La población agrupada no incluyó pacientes que cruzaron a osimertinib después de la progresión de la enfermedad.

Los datos actualizados de seguridad del estudio FLAURA (fecha de corte 25 de septiembre de 2017, después de 90 días más de seguimiento respecto al primer corte de datos), proceden de los 556 pacientes aleatorizados, con una mediana de exposición a osimertinib de 18,79 meses (rango, 0,1 a 30,9) y de 11,53 meses (rango, 0 a 29,6) con gefitinib/erlotinib.

La incidencia de eventos adversos (EA) fue similar entre los dos brazos de tratamiento (97,8% en ambos brazos), así como también la mortalidad (2,9% osimertinib vs. 3,2% control) y los EA graves (22,6% osimertinib vs. 26% control), siendo la neumonía el EA grave más frecuente en ambos brazos (2,5% en cada uno). Los EA grado ≥ 3 (36,9% osimertinib vs. 45,1% control), los EA grado ≥ 3 relacionados con el fármaco (18,3% osimertinib vs. 28,2% control), los EA que llevaron a reducir la dosis (3,9% osimertinib vs. 6,16% control) y los EA que dieron lugar a la suspensión del tratamiento (13,3% osimertinib vs. 17,7% control) fueron más frecuentes en el grupo control.

Los EA con una frecuencia $\geq 50\%$ fueron: trastornos gastrointestinales (78,5% osimertinib vs. 87,0% control), trastornos de la piel y tejido subcutáneo (77,4% osimertinib vs. 87,0% control), e infecciones e infestaciones (66,3% osimertinib vs. 60,6% control).

Los EA más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: diarrea (58,1%, igual en ambos grupos), piel seca (31,5% osimertinib vs. 32,5% control), paroniquia (29,4% osimertinib vs. 29,6% control), estomatitis (28,7% osimertinib vs. 20,2% control), dermatitis acneiforme (25,4% osimertinib vs. 48,4 control) y disminución del apetito (22,2% osimertinib vs. 19,5% control), aumento de las transaminasas AST (9,3% osimertinib vs. 24,5% control) y ALT (6,5% osimertinib vs. 27,1% control). Otros EA frecuentes fueron: disnea (12,9% osimertinib vs. 7,6% control), pirexia (10,4% osimertinib vs. 4,0% control) y prolongación del intervalo QT del ECG (10% osimertinib vs. 4,3% control).

Los EA de grado ≥ 3 ($\geq 1,5\%$) fueron: disminución del apetito (2,5% osimertinib vs. 1,8% control), diarrea y neumonía (2,2% osimertinib vs. 2,5% control), prolongación QT del ECG (2,2% vs. 0,7%), hiponatremia (1,8% vs. 1,4%) y disminución del recuento de neutrófilos (1,8% vs. 0,4%).

Además, los EA de especial interés como la EPI/neumonitis, los eventos cardíacos y la prolongación del intervalo QT, fueron más frecuentes en el brazo de osimertinib: EPI/neumonitis (4,3% osimertinib vs. 2,2% control), prolongación QT (11,5% osimertinib vs. 5,4% control), insuficiencia cardíaca (4,7% osimertinib vs. 2,2%

control). La prolongación del intervalo QT fue mayor en mujeres (14%) que en hombres (3%), y en la raza asiática (14,4%) que en la blanca (3%). Estos resultados son consistentes con los datos previamente conocidos.

Aunque los eventos cardíacos, la prolongación del intervalo QT, la insuficiencia cardíaca y la miocardiopatía y los EA hematológicos asociados con una disminución en los recuentos de plaquetas, leucocitos, neutrófilos y linfocitos, se han informado con mayor frecuencia en el estudio FLAURA en comparación con la población agrupada, la mayoría de estos EA fueron manejables.

Los EA graves más frecuentes ($\geq 1\%$) con osimertinib fueron neumonía (2,5%), EPI, embolismo pulmonar y pleuritis (1,4% cada uno) y pirexia (1,1%).

En el estudio FLAURA, 71 pacientes (25,4%) del brazo de osimertinib y 97 pacientes (35%) del brazo control fallecieron, y 16 fueron por EA (8 en cada brazo) pero sólo una de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento del estudio (1 brazo control).

En relación con las modificaciones de dosis, no hubo diferencias entre ambos brazos de tratamiento (38,7% osimertinib vs. 38,6% control), sin embargo, las debidas a EA fueron menores en el brazo de osimertinib que en el brazo control (25,4% vs. 32,1%).

La suspensión del tratamiento debido a EA con osimertinib fue del 13,3% (9,7% relacionados con el tratamiento) vs. 17,7% en el brazo control.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 50 kg) tuvieron mayor riesgo de EA grado ≥ 3 y de prolongación del intervalo QT que los pacientes con mayor peso corporal (≥ 50 kg) (52% vs. 35%, y 14% vs. 4% respectivamente). Los pacientes mayores de 65 años y de bajo peso corporal (< 50 kg) fueron los que presentaron un mayor riesgo de EA grado ≥ 3 por lo que se recomienda una vigilancia más estrecha en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia hepática grave ni con enfermedad renal terminal ni en diálisis (18).

El perfil de seguridad de osimertinib en el estudio FLAURA fue similar a erlotinib/gefitinib, aunque con menos EA grado ≥ 3 a pesar de una mediana de duración de la exposición más prolongada con osimertinib y similar y coherente con lo ya conocido, no habiéndose identificado nuevas señales de seguridad.

DISCUSIÓN

El tratamiento recomendado para los pacientes con CPNM que presentan mutación EGFR positiva y no han recibido tratamiento previo es la administración de un TKI. Actualmente, se dispone de cuatro TKI aprobados a nivel europeo para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR positiva: gefitinib (Iressa[®]), erlotinib (Tarceva[®]), afatinib (Giotrif[®]) y osimertinib (Tagrisso[®]).

La respuesta inicial al tratamiento con TKI en el contexto de primera línea es en general muy buena, con tasas de respuesta que suelen oscilar entre el 60% y el 75%, lo cual proporciona un alto control de la sintomatología asociada a la progresión tumoral y una mayor calidad de vida al paciente. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes terminan por desarrollar resistencias (16). Varios estudios clínicos aleatorizados han demostrado que la presencia de mutaciones EGFR comunes en pacientes con CPNM avanzado, son predictivas de respuesta y muestran mejores resultados al tratamiento con TKI-EGFR (19). Las mutaciones del Ex19del y L858R, representan el 85-90%.

Osimertinib en base a los resultados del ensayo clínico fase III FLAURA, ha mostrado un incremento en la mediana de SLP de 8,7 meses respecto a erlotinib/gefitinib, estadísticamente significativa y

clínicamente relevante en el contexto de la indicación evaluada [HR=0,46] (19). El beneficio observado en términos de SLP fue consistente en todos de los subgrupos analizados, y a favor de osimertinib. Los resultados de SLP del ensayo FLAURA para gefitinib/erlotinib en la evaluación del investigador (10,2 meses) están en línea con los obtenidos en otros estudios (14,16).

Los datos del análisis de subgrupos (especificado a priori y estratificada la aleatorización en base al tipo de mutación) sugieren una mayor eficacia de osimertinib en los pacientes con mutaciones Ex19del en comparación con L858R (SLP: 21,4 vs. 14,4 meses, respectivamente) (19). Esta tendencia también se observa en los resultados de los análisis exploratorios llevados a cabo con otros TKI en la misma indicación, si bien parece arriesgado asumir una superioridad de osimertinib en pacientes con mutaciones Ex19del en comparación con pacientes con la mutación L858R, como ya se ha puesto de manifiesto con otros TKI (17). En el estudio FLAURA se observaron mejores resultados en SLP con osimertinib que con gefitinib/erlotinib en pacientes con mutaciones Ex19del (21,4 vs. 11 meses [HR: 0,43; IC95%: 0,32-0,56, p<0,0001] y con mutaciones L858R (14,4 vs. 9,5 meses [HR: 0,51; IC95%: 0,36-0,71, p<0,0001]).

El efecto observado en SLP fue respaldado por las variables secundarias del estudio que se mostraron consistentes a favor de osimertinib. Reconociendo las limitaciones de las comparaciones entre estudios, los resultados de TRO están en línea con las TRO observadas en estudios controlados y aleatorizados con los TKI-EGFR actualmente aprobados (58%-83%) (19).

Cabe resaltar que el análisis de las variables exploratorias postprogresión muestra que el beneficio en términos de SLP con osimertinib en primera línea se conserva durante las líneas posteriores de tratamiento. Los resultados en el TFST y TSST favorecieron a osimertinib, si bien los resultados no son maduros, con un número limitado de pacientes con una segunda terapia posterior en el momento del primer corte de datos y la mediana de TSST no se alcanzó en ambos brazos (19). El beneficio de SLP con osimertinib se mantuvo a lo largo del tiempo post-progresión, con una mediana SLP2 con osimertinib NA (23,7-NA) frente a tratamiento estándar erlotinib/gefitinib de 20 meses (18,2-NA) [HR 0,58 (IC95%: 0,44-0,78) p<0,0001]. El aumento escalonado de las HR estadísticamente significativas (SLP 0,46; TPTS 0,51; SLP2 0,58; TSTS 0,60) proporcionan apoyo a los datos de SG del análisis interino.

Aunque los datos de SG eran todavía inmaduros en el momento del primer análisis de resultados, se obtuvo una HR de 0,63 que no alcanzó el umbral preespecificado para la significación estadística (p<0,0015), aunque una mayor proporción de pacientes tratados con osimertinib seguían vivos a los 12 meses y a los 18 meses comparado con los pacientes tratados con gefitinib/erlotinib (89,1% vs. 82,5% y 82,8% vs. 70,9%, respectivamente). Será difícil estimar la magnitud del efecto sobre SG en el análisis final debido a la apertura del estudio, al consecuente cruce de pacientes del brazo control al brazo de osimertinib, así como al uso de otros tratamientos después de la progresión. Por el momento, ninguno de los TKI ha demostrado prolongar de manera significativa la SG.

En cuanto al perfil de seguridad de osimertinib, en comparación con la primera generación de TKI-EGFR (gefitinib y erlotinib), osimertinib dio lugar a una mayor frecuencia de estomatitis (28,7% vs. 20,2%), y similar frecuencia de diarrea (58,1%), y menos casos de dermatitis acneiforme (25,4% vs. 48,4%), elevación de AST (9,3% vs. 24,5%) y elevación de ALT (6,5% vs. 27,1%) y menor frecuencia de acontecimientos adversos hepáticos (17,4% vs. 36,5%). En cuanto a los EA grado ≥ 3 ocurrieron en el 36,9% de los pacientes con osimertinib vs. 45,1% en el control (19). Estos resultados son consistentes con el perfil de seguridad de pacientes que albergan la mutación T790M, no habiéndose detectado nuevas señales de seguridad y se considera manejable y similar al de erlotinib y gefitinib.

La frecuencia de prolongación del QT del ECG fue mayor con osimertinib que con (10% osimertinib vs. 4,3% control) erlotinib/gefitinib. Los pacientes de edad avanzada (>65 años) o los pacientes con peso corporal bajo (<50 kg) pueden tener mayor riesgo de desarrollar EA grado ≥ 3 o mayor, por lo que se recomienda una monitorización estrecha en estos pacientes.

La eficacia y seguridad de osimertinib en vida real ha sido evaluada en el estudio ASTRIS en pacientes con CPNM con mutación T790M. Los resultados de la cohorte europea (n=759, donde el 17% eran españoles) muestran que la actividad clínica de osimertinib fue consistente a la observada en la población global de ASTRIS y a la del programa de ensayos clínicos de osimertinib, sin haberse identificado nuevas señales de seguridad (21).

La elección de gefitinib o erlotinib como control activo, considerados estándar de tratamiento en la indicación evaluada, proporciona mayor fuerza a los resultados. Afatinib no se incluyó en el grupo comparador porque no se encontraba disponible en todos los centros participantes.

Los pacientes que desarrollan, o son diagnosticados de metástasis cerebrales actualmente tienen pocas opciones de tratamiento (19). Aproximadamente el 24% de los pacientes tienen metástasis cerebrales al inicio, y hasta el 28,5% de los pacientes lo desarrollan como progresión de la enfermedad hasta los 5 años del diagnóstico (22). Hay estudios que informan tasas de respuesta del 70-85% con TKI en pacientes con CPNM que albergan mutaciones de EGFR y con metástasis cerebrales (19). Pero a pesar de los importantes avances logrados desde la introducción de TKI-EGFR en la práctica clínica, todavía existe una necesidad de nuevas opciones de tratamiento en pacientes con metástasis cerebrales, dado que los TKI-EGFR actualmente comercializados (gefitinib, erlotinib y afatinib) no consiguen detener su desarrollo y los pacientes con CPNM con mutaciones en EGFR pueden tener una mayor probabilidad de tener metástasis cerebrales (23). En este sentido, un aspecto a tener en cuenta con osimertinib es la actividad antitumoral que ha mostrado con una mejora en la SLP en pacientes con metástasis cerebrales [HR: 0,48 (0,26-0,86); p= 0,014] y una TRO del 65,6% frente al 43,3% con gefitinib/erlotinib (19). La progresión de las metástasis también fue significativamente menor en pacientes tratados con osimertinib que con gefitinib/erlotinib (6% vs. 15%) y la mediana de la DR fue significativamente más larga en pacientes tratados con osimertinib, siendo un 40% vs. 26,6% los pacientes que continuaban en respuesta a los 12 meses. La probabilidad de experimentar un evento de progresión del SNC fue menor con osimertinib en comparación con gefitinib/erlotinib (24).

En cuanto a afatinib, TKI de segunda generación, se han obtenido medianas de SLP en torno a los 11,1 meses en el estudio principal fase III, 1200.32 o LUX-Lung 3, en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico vs pemetrexed, con una reducción del riesgo de progresión o muerte de aproximadamente el 42% [HR 0,58 IC95% (0,43-0,78)], una TRO del 56,1% y una mediana de SG de 28 meses, no estadísticamente significativa [HR 0,91; IC95% (0,66-1,25)] (16). Y aunque los resultados del estudio LUX-Lung 7 abierto y fase IIB que compara afatinib con gefitinib, son favorables a afatinib ya que mejoró significativamente la SLP (HR: 0,73 IC95%:0,57-0,95, p= 0,017), con medianas de 11,0 meses vs 10,9 meses y con un perfil de tolerabilidad manejable (25).

Dacomitinib, es un TKI de segunda generación, actualmente no aprobado en Europa, que se ha comparado con gefitinib en el ensayo clínico fase III abierto ARCHER 1050 (26) en pacientes con CPNM avanzado y EGFRm en primera línea de tratamiento sin metástasis en el SNC al diagnóstico. En este estudio se obtuvo una mediana de SLP de 14,7 meses por RCIE con dacomitinib vs. 9,2 meses para gefitinib (HR = 0,59, IC95% (0,47-0,74); P<0,0001) estadísticamente significativa.

Los EA grado 3-4 más comunes con dacomitinib fueron dermatitis acneiforme (14%), diarrea (8%) y elevación de ALT (1%), hubo dos muertes relacionadas con dacomitinib (una relacionada con diarrea no tratada y una con coleditis/enfermedad hepática no tratada).

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está autorizado (aunque no financiado) para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (27). Los resultados del estudio JO25567 fase II aleatorizado, abierto, llevado a cabo en Japón sirvieron para evidenciar la eficacia de la combinación en la indicación evaluada. Se observó una mediana de SLP significativamente superior con la combinación (16 meses erlotinib + bevacizumab vs. 9,7 meses erlotinib [HR 0,54; IC95% 0,36-0,79; p= 0,0015]). En el análisis exploratorio se obtuvo una mediana de SG de 48,4 meses con erlotinib + bevacizumab vs. 48,5 meses con erlotinib [HR 0,91; IC95% 0,56-1,46; p= 0,6838], si bien son datos aún inmaduros y deben tomarse con cautela por el análisis exploratorio de los mismos. La combinación de erlotinib y bevacizumab representa otra opción de tratamiento de primera línea para pacientes con CPNM que albergan mutaciones de EGFR positivas (11,28,29).

La evidencia disponible hasta el momento y dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en la eficacia y seguridad de afatinib, erlotinib y gefitinib en los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente no tratado con presencia de mutaciones activadoras de EGFR (19), se podría asumir con las limitaciones implícitas a una comparación indirecta entre los resultados de los estudios, que osimertinib es una alternativa preferente a afatinib, gefitinib y erlotinib en estos pacientes, si bien se debe considerar que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento. La elección de la terapia depende del estatus del paciente, los síntomas, la respuesta al tratamiento previo y la extensión de la enfermedad y el coste del tratamiento. El ensayo Fase II APPLE, que comparará la primera línea de tratamiento con osimertinib y osimertinib después de gefitinib tras la progresión podrá aportar evidencia en este sentido.

Los datos más maduros de SG y SLP2 podrán ayudar a evaluar cómo actúa osimertinib sobre el desarrollo de resistencias secundarias y si la introducción temprana de osimertinib podría tener algún impacto en las siguientes líneas de tratamiento. Los resultados iniciales de SLP2 y TFST son favorables a osimertinib, lo que puede indicar que osimertinib no tiene un impacto negativo en las terapias posteriores (19).

Conocer los mecanismos de resistencia será importante en la selección del tratamiento en pacientes con CPNM con EGFRm. Los mecanismos de resistencia a osimertinib cuando se usan como terapia de primera línea aún no se han caracterizado completamente. Actualmente, se están realizando estudios para identificar los mecanismos de resistencia secundaria al osimertinib, con el fin de hacer combinaciones racionales de terapia dirigida.

Una mutación de EGFR predice si un paciente va a responder o no a los TKI-EGFR (30,31). Por ello es necesaria la determinación de la mutación de EGFR al diagnóstico, especialmente en el caso de cáncer de pulmón de células no escamosas (que representa aproximadamente un 10) y en pacientes que no han sido fumadores (32).

Osimertinib se desarrolló inicialmente en base a su capacidad para superar la mutación de resistencia T790M y su selectividad para el receptor mutante. En este sentido, aún no se ha determinado si el estado basal de T790M es un factor decisivo en cuanto a qué pacientes pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con osimertinib en primera línea (33).

Por el momento, el beneficio de osimertinib en primera línea en pacientes con EGFRm supera las incertidumbres potenciales sobre la secuencia de tratamiento óptimo, ya que actualmente no es posible predecir con antelación qué pacientes desarrollarán resistencia a T790M antes de recibir terapia con TKI-EGFR. Los resultados disponibles del uso de los TKI como segunda línea de tratamiento indican que el porcentaje de pacientes candidatos a recibir líneas posteriores de tratamiento es bajo por lo que es esencial optimizar la primera línea de tratamiento.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados del estudio fase III FLAURA, osimertinib en monoterapia en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y que no han recibido tratamiento previo con TKI-EGFR, ha demostrado ser superior a gefitinib/erlotinib, con una ganancia en la mediana de SLP de 8,7 meses y una reducción del riesgo de progresión o muerte del 54% (HR 0,46; p<0,001) respecto a gefitinib/erlotinib, si bien la TRO con osimertinib no alcanzó significación estadística (HR=1,27; p=0,2421). El beneficio en SLP fue consistente en los diferentes subgrupos estudiados, incluyendo los pacientes con y sin metástasis cerebrales no sintomáticas al inicio del tratamiento. Por el momento, no disponemos de resultados que confirmen esta eficacia en términos de SG. Los datos preliminares, aún inmaduros, sugieren una reducción del riesgo de muerte del 37%, si bien no son estadísticamente significativos.

En comparación con gefitinib o erlotinib, el tratamiento con osimertinib ha demostrado una mejora en la SLP en los pacientes con metástasis cerebrales no sintomáticas al inicio (HR 0,48; p<0,014), así como una menor incidencia de nuevas lesiones del SNC independientemente de la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio (3,9% en el brazo de osimertinib vs. 12,3% gefitinib/erlotinib).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de osimertinib es el esperado para un TKI, con un porcentaje de EA graves similar a gefitinib/erlotinib y favorable frente a los otros TKI en cuanto a EA grado ≥ 3 y suspensiones del tratamiento debido a EA. Los efectos adversos más frecuentes con osimertinib en comparación con gefitinib/erlotinib, fueron: estomatitis, disminución del apetito, disnea, pirexia, efectos cardíacos, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT del ECG. Se deben monitorizar de forma estrecha los pacientes >65 años y peso < 50kg debido a un aumento del riesgo de EA grado ≥ 3 .

Con los datos disponibles hasta el momento, osimertinib se puede considerar como tratamiento preferente en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR que no han recibido tratamiento previo, con buen estado funcional y con una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses. Aunque los datos preliminares sugieren que osimertinib no parece tener impacto negativo en las terapias de siguiente línea, se debe considerar que aún está por determinar la mejor secuencia de tratamiento. Será necesario disponer de datos más maduros de SG y del cruce de pacientes para confirmar la mejor secuencia del tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras revisar las condiciones de financiación y precio, no se considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 (Supl 7): vii56–64.

2. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2018.pdf. (Acceso agosto 2018).
3. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–98.
5. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene. 2012;31:4811-14.
7. Lin J, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and emerging treatments for brain metastases. Oncology (Williston Park). 2015 Apr;29(4):250-7.
8. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de osimertinib (Tagrisso®) en el cáncer de pulmón no microcítico con presencia de la mutación T790M. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-osimertinib-Tagrisso-cancer-pulmon-NM-MT790.pdf>. (Acceso agosto 2018).
9. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res 2013;19:2240-7.
10. Felip E, Concha A, de Castro J et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol (2015) 17:103-112.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29 (Supplement 4):iv192-iv237.
12. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-smallcell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 2017; 35: 3484-515.
13. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2018 Nov 17.
14. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239-46.
15. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-34.
16. Mok TS1, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009; 361 (10): 947-57.
17. Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de afatinib (Giotrif®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf>. (Acceso agosto 2018).
18. Ficha técnica Tagrisso® (Osimertinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf. (Acceso agosto 2018).
19. Informe Evaluación EMA EPAR de Tagrisso® (Osimertinib) variación 19. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500251570.pdf. (Acceso agosto 2018).
20. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med (2018) 378:113–25.
21. Tiseo M, Santo A, Hochmair MJ, Geldart T, Metro G, Hanrahan E, Lamberg K, Moran T, Nyhus C, Paredes A, Vansteenkiste JF, Vicente D, Miranda M, Rigas J, de Marinis F. 1461P ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients (pts) with EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) - European subset, Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_8, 1 October 2018.
22. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. Lung Cancer. 2015;88:108–11.
23. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: A Retrospective multi-institutional analysis. J Clin Oncol 2017;35:1070-7.
24. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Aug 28;JCO2018783118.
25. Keunchil Park. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 May;17(5):577-89.
26. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18 (11): 1454–66. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
27. Ficha técnica Avastin® (Bevacizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. (Acceso septiembre 2018).
28. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an openlabel, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2014;15(11):1236–1244.
29. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2017;5(5):435–444.
30. Paez JG, Jänne PA, Lee JC et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004 Jun 4; 304(5676):1497-500.



31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350(21):2129-39.
32. Trigo JM. Cáncer de pulmón no microcítico avanzado: novedades en la estrategia de tratamiento. I Jornada sobre avances en cáncer de pulmón. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2017.
33. Chong-Kin Liam. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutant advanced non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(Suppl 1):S62-S66. doi: 10.21037/tlcr.2017.10.10
View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.10.10>.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.