INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-390/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) y cuya enfermedad no ha progresado durante o después de quimiorradioterapia basada en platino

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Osimertinib (Tagrisso®) 2
Farmacología 2
Eficacia 3
Diseño del estudio LAURA 3
Resultados del estudio LAURA 4
Seguridad 6
Discusión 8
Conclusión 11
Grupo de expertos 12
Anexo 13
Referencias 14

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas para 2025 son de 34.506 nuevos casos (23.442 en varones y 11.604 en mujeres). En 2023 se notificaron 22.827 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.582 en varones y 6.245 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

El tabaquismo está considerado como el principal factor de riesgo (4). Entre los no fumadores, el principal factor de riesgo es la exposición al radón residencial, seguido de la exposición (ambiental, ocupacional o doméstica) al tabaco y a ciertos carcinógenos como el asbesto (4–6).

En función de su histología, el CP se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre el 80 y el 85% de los casos, o el CP de células pequeñas o microcítico (CPM) (10-15%). Dentro del CPNM se distinguen a su vez 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%) (7,8). En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 22% de los pacientes con CPNM tienen enfermedad localizada (estadio I), el 21%, enfermedad localmente avanzada o regional (estadios II y III) y el 53% enfermedad metastásica (estadio IV). En función del estadio, la supervivencia a 5 años de los pacientes con CPNM es del 63,7% para la enfermedad localizada, 35,9% para la enfermedad regional y del 8,9% para la enfermedad a distancia (9). De entre los pacientes que se diagnostican con estadio III, entre el 60 y el 90% tienen enfermedad irresecable, de estos, el 30-65% son candidatos a tratamiento con quimiorradioterapia (10–12).

Los objetivos del tratamiento del CPNM son el incremento de la supervivencia global, el retraso de la progresión de la enfermedad, el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, la biología tumoral, características moleculares y expresión de PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte celular programada) y factores relacionados con el paciente: estado funcional, comorbilidades y preferencias.

En pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio III) y no resecable, el estándar de tratamiento actual es la quimio-radiación concurrente con intención curativa. Cuando la quimiorradiación concurrente no es posible, la quimioterapia secuencial seguida de radioterapia definitiva puede ser una alternativa válida (13). En pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (≥1%), que no han progresado tras quimiorradioterapia basada en platino, se recomienda el tratamiento de consolidación con durvalumab en monoterapia dentro de los 42 días tras la quimio-radiación (14).

Osimertinib (Tagrisso®)

Osimertinib (Tagrisso®) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable, que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) y cuya enfermedad no ha progresado durante o después de quimiorradioterapia basada en platino. Además, cuenta con otras indicaciones para el tratamiento del CPNM que no son objeto de este informe, tanto en monoterapia (tratamiento adyuvante y de primera línea en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras del EGFR y tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M), como en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (en primera línea para CPNM avanzado con mutaciones activadoras del EGFR) (15).

Osimertinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 40 u 80 mg de osimertinib (como mesilato). La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día. El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas. Al valorar el uso de osimertinib, se debe determinar el estado de la mutación del EGFR usando un ensayo validado en un laboratorio clínico utilizando ADN de tejido tumoral de una muestra de biopsia o plasma (15).

Farmacología

Osimertinib es un inhibidor de la Tirosin Quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de EGFRs con mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI (15).

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una potencia y actividad inhibidora altas frente al EGFR en líneas celulares de CPNM con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (IC_{50} aparentes de 6 nM a 54 nM frente a fosfo-EGFR). Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (IC_{50} aparentes de 480 nM a 1,8 µM

frente a fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPNM con EGFRm y con T790M, y en modelos transgénicos murinos de cáncer de pulmón (15).

Eficacia

La eficacia y seguridad de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado, irresecable, con mutación positiva del EGFR (Ex19del o L858R), que no habían progresado durante o después de quimiorradioterapia definitiva basada en platino, se evaluaron en el estudio LAURA (NCT03521154): un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo (11,12).

Diseño del estudio LAURA

Para su inclusión en el estudio LAURA, los pacientes debían tener al menos 18 años de edad (20 en Japón), presentar CPNM localmente avanzado e irresecable [estadio III según la clasificación TNM de estadificación del cáncer de pulmón (IASLC) versión 8] y un estado funcional de la OMS de 0 o 1. Los pacientes debían haber recibido regímenes de quimiorradioterapia concurrente (CRTc) o quimiorradioterapia secuencial (CRTs), completando al menos 2 ciclos o 5 dosis semanales de quimioterapia basada en platino y una dosis total de radiación de 60 Gy ± 10% (54 Gy a 66 Gy), en un periodo ≤6 semanas previo a la aleatorización. La CRTs se definió como quimioterapia seguida de radioterapia, no al revés. No se permitió el tratamiento de consolidación con quimioterapia tras la radioterapia. Los pacientes no debían haber presentado progresión de la enfermedad tras la quimiorradioterapia definitiva basada en platino. Se requirió que las muestras de tejido tumoral del paciente presentaran deleción del exón 19 del EGFR o sustitución del exón 21 L858R, identificadas mediante pruebas centrales o locales utilizando un ensayo validado/aprobado (11,15).

Se excluyeron, entre otros, los pacientes con histología mixta de células pequeñas y CPNM, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) antes de la radioterapia, neumonitis sintomática tras quimiorradioterapia, eventos adversos (EA) de grado ≥2 (según CTCAE) no resueltos y enfermedades sistémicas no controladas o graves, incluyendo hipertensión no controlada o infección activa. También se excluyeron pacientes con náuseas o vómitos refractarios, enfermedades gastrointestinales crónicas, con incapacidad para tragar el producto o con resección intestinal que pudiese interferir con la absorción adecuada de osimertinib. Tampoco se incluyeron pacientes previamente tratados con TKI dirigidos frente al EGFR (11).

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir osimertinib 80 mg por vía oral una vez al día o placebo. La aleatorización se estratificó según la estrategia de quimiorradiación previa (CRTc frente a CRTs), la estadificación del tumor antes de la quimiorradiación (IIIA frente a IIIB/IIIC) y etnia (china vs. no china). Los pacientes continuaron recibiendo el tratamiento del ensayo hasta que presentaron intolerancia a la terapia o se confirmó la progresión de la enfermedad. Tras la progresión de la enfermedad, los pacientes aleatorizados a placebo podían pasar a recibir osimertinib (es decir, se permitió el *crossover* o entrecruzamiento); mientras que los pacientes aleatorizados a osimertinib, podían continuar recibiendo osimertinib tras la progresión si, de acuerdo con el criterio médico, continuaban obteniendo un beneficio clínico del mismo (11,15).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada mediante Revisión Central Independiente Ciega (BICR, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. Se consideraron variables secundarias clave la supervivencia global (SG) y la SLP en el sistema nervioso central (SNC) (evaluada por un neurorradiólogo de la BICR). Otras variables secundarias de eficacia incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), profundidad de la respuesta, tiempo hasta la muerte o metástasis a distancia (TTDM), el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento o muerte (TTD) y los resultados reportados por los pacientes (PRO), utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13. Además, se incluyeron variables posteriores a la progresión, como la SLP2 (es decir, la SLP con el tratamiento posterior) y el tiempo hasta la primera terapia siguiente y hasta la segunda terapia siguiente (TFST y TSST, respectivamente, por sus siglas en inglés) (11).

Los análisis de eficacia se realizaron según el principio de intención de tratar (ITT), incluyendo a todos los pacientes aleatorizados. Con el fin de controlar el error de tipo I, se implementó un procedimiento de pruebas múltiples con una estrategia de reciclado del error alfa (16). El procedimiento de análisis fue secuencial y jerárquico, de modo que, tras analizar la variable principal (SLP), se analizaron las variables secundarias clave de SG y SLP en el SNC, en este orden. Si el análisis principal de la SLP resultaba significativo, se reciclaba el alfa del 5% para el análisis de la SG y, posteriormente, la SLP en el SNC (11).

Se planificaron dos análisis para la SG: un análisis intermedio en el momento del análisis principal de la SLP y un análisis final, que se llevaría a cabo cuando ocurriesen aproximadamente 120 fallecimientos en total (aproximadamente un 60% de madurez). El control del error de tipo alfa entre los análisis intermedio y final se llevó a cabo utilizando la función de gasto de Lan-DeMets (17).

Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad para la variable principal, incluyendo la evaluación de la SLP por el investigador. Además, se llevaron a cabo análisis preespecificados en los siguientes subgrupos: grupo de edad (<65 vs. ≥65), sexo (masculino vs. femenino), hábito tabáquico (exfumador o fumador actual vs. no fumador), estrategia de CRT (concurrente vs. secuencial), estadio de la enfermedad (IIIA vs. IIIB/IIIC), etnia (china vs. no china), detección de mutación de EGFR en plasma en el momento del cribado (positiva vs. negativa vs. desconocida), tipo de mutación del EGFR en biopsia de tejido (Ex19del vs. L858R), raza (asiática vs. no asiática) y respuesta a la CRT previa (completa vs. parcial vs. enfermedad estable vs. no evaluable) (11).

Resultados del estudio LAURA

El estudio incluyó un total de 216 pacientes, de los cuales 143 fueron aleatorizados a osimertinib y 73 a placebo. Las características demográficas basales y las características de la enfermedad de la población general del ensayo fueron: mediana de edad de 62,5 años (rango 36-84 años), ≥75 años (12,5%), mujeres (61,1%), asiáticos (82,4%), blancos (13,9%), sujetos que no han fumado nunca (69,9%). El estado funcional basal de la OMS fue 0 (51,4%) o 1 (48,6%); el 35,2% de los pacientes tenía CPNM en estadio IIIA, el 48,6% de los pacientes tenía estadio IIIB y el 16,2% de los pacientes tenía estadio IIIC. Con respecto al estado de mutación del EGFR, el 54,2% presentaron deleciones del exón 19 y el 45,4% mutaciones del exón 21 L858R. Antes de la aleatorización, el 89,4% de los pacientes recibieron CRTc y el 10,6% de los pacientes recibieron CRTs. Todos los pacientes recibieron quimioterapia basada en platino (55,1% quimioterapia basada en carboplatino y 44,0% quimioterapia basada en cisplatino). La mediana de la dosis total de radiación fue de 60 Gy para los pacientes en ambos grupos (11,15).

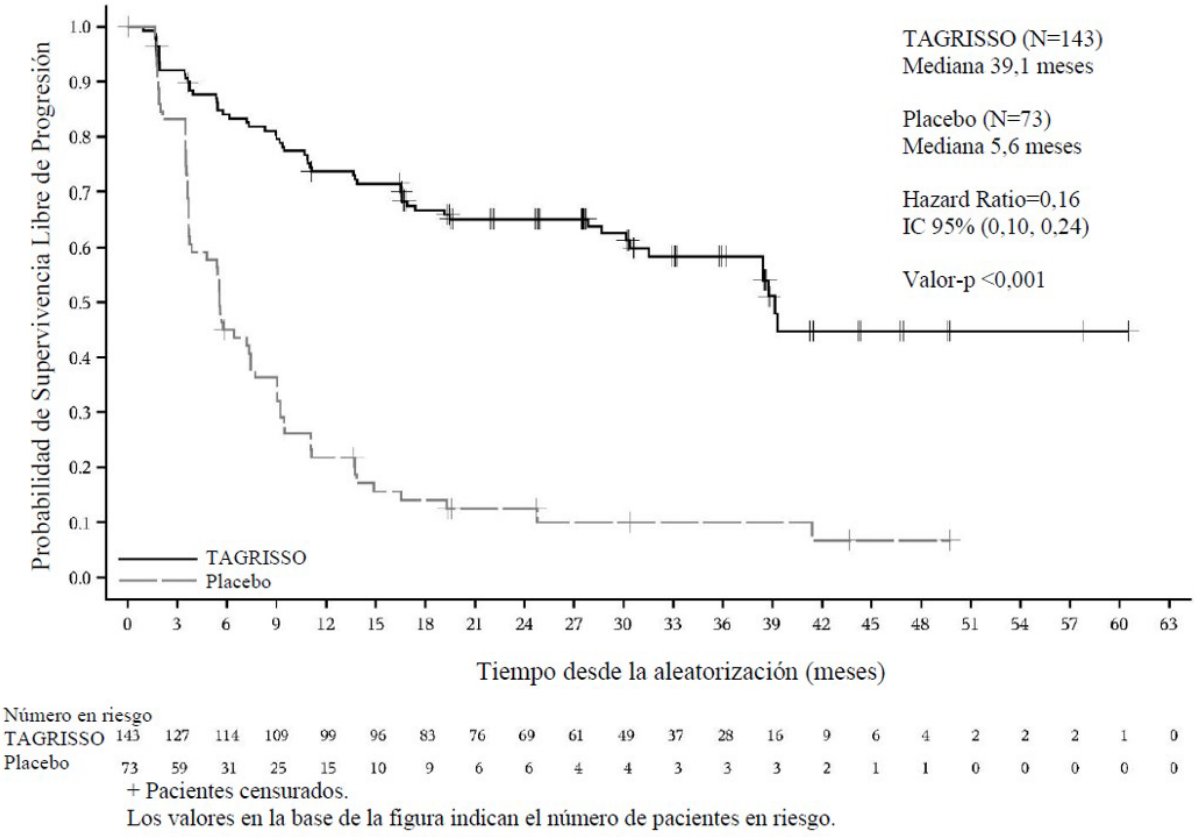
En general, las características basales de la población estuvieron equilibradas entre los brazos de tratamiento. Se observa un pequeño desbalance en los pacientes mayores de 75 años (9,1% en el brazo osimertinib y 19,2% en el brazo placebo). La proporción de pacientes con estado funcional de la OMS de 0 fue del 55,9% y 42,5% en los brazos osimertinib y placebo, respectivamente (11).

El tratamiento con osimertinib después de quimiorradioterapia basada en platino resultó en una mejora estadísticamente significativa de la SLP en comparación con placebo. En la fecha de corte de datos (5 de enero de 2024), se habían producido 120 eventos, 57 en el brazo osimertinib (39,9%) y 63 en el brazo placebo (86,3%) (56% de madurez). Las medianas de SLP fueron de 39,1 (IC 95%: 31,51 a NA) y 5,6 meses (IC 95%: 3,71 a 7,43), respectivamente (HR=0,16; IC 95%: 0,10 a 0,24; p<0,001) (figura 1). Los análisis de sensibilidad, incluyendo la SLP evaluada por el investigador, mostraron resultados consistentes con el análisis principal. En concreto, la SLP evaluada por el investigador mostró un HR de 0,19 (IC 95%: 0,12 a 0,29; p<0,001). La concordancia entre la evaluación del investigador y del comité independiente fue elevada: 86,0% en el grupo de osimertinib y 93,2% en el grupo de placebo. Por otro lado, en general, el análisis de subgrupos mostró también resultados consistentes con los obtenidos en la población global, sin evidencia de interacción relevante en ninguno de ellos. El límite superior del IC al 95% del HR se mantuvo por debajo de 1 en todos los subgrupos excepto el de pacientes no asiáticos, que presenta un tamaño muy reducido (11).

En el momento del análisis intermedio para la supervivencia global, se habían producido eventos en el 19,6% de los pacientes del grupo osimertinib y el 20,5% de los pacientes del grupo placebo, con una madurez de datos del 19,9%. No se alcanzó la significación estadística, con un HR de 0,81 (IC 95%: 0,42 a 1,46). Este análisis se debe interpretar teniendo en cuenta que se produjo una alta tasa de entrecruzamiento entre los brazos de tratamiento: un 69,9% de los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir osimertinib tras la progresión de la enfermedad (confirmada por el BIRC). Está previsto que el análisis final de SG se lleve a cabo cuando se produzcan aproximadamente 120 eventos (aproximadamente un 60% de madurez) (11).

Dado que la SG no alcanzó la significación estadística en el análisis intermedio, debido a la madurez limitada de los datos, la SLP en el SNC no pudo ser analizada formalmente, de acuerdo con el plan de análisis estadístico. La mediana de SLP en el SNC no se alcanzó en el brazo osimertinib y fue de 14,88 meses en el brazo placebo (HR=0,17; IC 95%: 0,09 a 0,32; valor de p nominal <0,001 y madurez de datos del 27,3%). Una menor proporción de pacientes presentó nuevas lesiones en el SNC, según la revisión del neurorradiólogo, en el grupo de osimertinib en comparación con el grupo placebo (17/143 [11,9%] frente a 26/73 [35,6%], respectivamente). Una vez que el paciente progresaba, no se le hacían más controles radiológicos según protocolo, por lo que no había imágenes cerebrales para los pacientes que habían presentado progresión fuera del SNC. Para tener esto en cuenta, se llevó a cabo un análisis de riesgos competitivos que indicó que la probabilidad de observar progresión en el SNC (condicionado a que el paciente no experimentase un evento competitivo de progresión fuera del SNC o fallecimiento para ese momento) era consistentemente menor en el brazo osimertinib que en el brazo placebo (11,18).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión de acuerdo con la evaluación de la BICR



La TRO fue del 53,8% (IC 95%: 45,3 a 62,2) en los pacientes tratados con osimertinib y del 26,0% (IC 95%: 16,5 a 37,6) en los pacientes del grupo placebo. Obtuvieron respuesta completa (RC), confirmada por el BICR, 3 pacientes (2,1%) del grupo

osimertinib y ninguno del grupo placebo. Las medianas de duración de la respuesta, confirmadas por el BICR, fueron de 36,9 (IC 95%: 31,6 a NA) y 7,4 meses (IC 95%: 5,5 a 15,4), respectivamente (11).

La mayor reducción observada en el tamaño tumoral en el brazo osimertinib fue una disminución media del 41,5% y mediana de 43,3% (rango: -100% a 144%), en comparación con una disminución media del 23,5% y mediana del 21,9% (rango: -100% a 23%) en el brazo placebo. La diferencia de medias ajustadas entre ambos brazos fue del -16,6% (IC 95%: -25,85 a -7,41) (11).

La mediana de TTDM no se alcanzó en el grupo osimertinib (IC 95%: 39,29 a NA) y fue de 13,04 meses (IC 95%: 9,03 a NA) en el grupo placebo (HR = 0,21; IC 95%: 0,11 a 0,38; valor de p nominal <0,001). Por otro lado, las medianas de TTD fueron de 40,28 (IC 95%: 32,72 a NA) y 8,31 meses (IC 95%: 6,14 a 11,10) en los brazos osimertinib y placebo, respectivamente (HR=0,21; IC 95%: 0,14 a 0,32; valor de p nominal <0,001) (11).

Con respecto a las variables posteriores a la progresión, las medianas de TFST fueron de 43,83 (IC 95%: 38,87 a NA) y 9,46 meses (IC 95%: 6,60 a 11,53) en los brazos osimertinib y placebo, respectivamente (HR=0,13; IC 95%: 0,08 a 0,21; valor de p nominal <0,001), siendo la madurez de los datos de un 52,8%. El HR de la SLP2 fue de 0,62 (IC 95%: 0,35 a 1,08; valor de p nominal de 0,088; madurez de los datos del 26,9%), con medianas de 48,2 (IC 95%: 44,42 a NA) y 47,38 meses (IC 95%: 28,22 a NA) en los brazos osimertinib y placebo, respectivamente. Se debe tener en cuenta que las medianas de SLP2 fueron estimadas en base a un único evento y deben ser interpretadas con precaución. La mediana de TSST no se alcanzó en el brazo osimertinib (IC 95%: 44,42 a NA) y fue de 47,38 meses (IC 95%: 34,14 a NA) en el brazo placebo (HR=0,51; IC 95%: 0,28 a 0,91; valor de p nominal de 0,022) (11).

No se observaron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento en el riesgo de deterioro en la escala QLQ-C30 o muerte (50,4% en el brazo de osimertinib vs. 58,8% en el brazo placebo; HR=1,14; IC 95%: 0,74 a 1,78); tampoco se observaron diferencias significativas en las escalas funcional, de síntomas u otros ítems de interés. Los resultados observados con la escala EORTC QLQ-LC13 fueron similares (11).

Seguridad

La seguridad de osimertinib en esta indicación ha sido evaluada principalmente por los resultados del estudio LAURA, aunque se dispone también de datos de apoyo de un total de 1813 pacientes con CPNM con mutación en EGFR que recibieron osimertinib en monoterapia en el contexto de varios estudios, tanto en primera línea (AURA, FLAURA y FLAURA 2) como en segunda línea o posteriores (AURA, AURA 2 y AURA 3), así como en el contexto adyuvante (estudio ADAURA) (11).

En el estudio LAURA, la mediana de exposición total al tratamiento fue de 24,0 meses en el grupo de osimertinib (rango: 0,39 a 62,88) y de 8,3 meses en el grupo de placebo (rango: 0,46 a 56,64).

La mayor parte de los pacientes presentaron algún EA (97,9% y 87,7% de los pacientes de los grupos osimertinib y placebo, respectivamente). El 80,4% de los pacientes del grupo osimertinib presentaron EA relacionados con el tratamiento (según el investigador), frente al 41,1% de los pacientes del grupo placebo. Los EA más comunes (≥10% en el grupo osimertinib) fueron: neumonitis por radiación (47,6% vs. 38,4% en los grupos osimertinib vs. placebo, respectivamente), diarrea (35,7% vs. 13,7%), erupción (23,8% vs. 13,7%), COVID-19 (20,3% vs. 8,2%), paroniquia (16,8 vs. 1,4%), tos (16,1% vs. 9,6%), disminución del apetito (14,7% vs. 5,5%), piel seca (12,6% vs. 5,5%), prurito (12,6% vs. 6,8%), estomatitis (11,9% vs. 2,7%), disminución en el recuento de glóbulos blancos (11,9% vs. 2,7%) y neumonía (11,2% vs. 8,2%).

La mayor parte de los EA de ambos brazos de tratamiento fueron de gravedad leve o moderada. Se produjeron EA de grado ≥3 en el 35,0% de los pacientes del brazo osimertinib y el 12,3% de los pacientes del grupo placebo. Los EA de grado ≥3 que fueron más frecuentes en el grupo osimertinib que en el grupo placebo fueron diarrea (3 vs. 0 pacientes), neumonitis por radiación (3 vs. 0 pacientes), neumonitis (2 vs. 0 pacientes) e incremento de los niveles de creatina

fosfoquinasa en sangre (2 vs. 0 pacientes). En el grupo placebo, fue más frecuente la neumonía (3 pacientes [4,1%] vs. 4 pacientes en el grupo osimertinib [2,8%]).

Se produjeron EA graves en el 38,5% y 15,1% de los pacientes de los grupos osimertinib y placebo, respectivamente. Los EA graves más frecuentes (≥2% de los pacientes) fueron: neumonitis por radiación (10,5% vs. 2,7%) y neumonía (4,9% vs. 4,1%). Se produjeron EA graves relacionados con el tratamiento en el 8,4% y 1,4% de los pacientes, respectivamente. La neumonitis por radiación y la neumonitis fueron los únicos EA graves que se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento con osimertinib y que se presentaron en ≥2 pacientes. Un paciente del grupo placebo (1,4%) presentó un EA grave que se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento con placebo: efusión pleural y embolismo pulmonar. Un paciente del grupo placebo presentó un EA grave de neumonitis inducida por fármacos cuando pasó a recibir osimertinib, tras la progresión de la enfermedad (11).

En el estudio LAURA, el número de pacientes que fallecieron en la población de seguridad fue comparable entre los brazos de tratamiento: 28 pacientes en el brazo osimertinib (19,6%) y 15 en el brazo placebo (20,5%). La mayor parte de los fallecimientos se consideraron relacionados únicamente con la enfermedad de estudio (15,4% en osimertinib vs. 15,1% en placebo). Se produjeron EA que resultaron en la muerte del paciente en 3 pacientes del grupo osimertinib (2,1%; neumonía, neumonitis y accidente de tráfico) y 2 del grupo placebo (2,7%; infarto de miocardio y rotura de aneurisma aórtico; sólo un caso del grupo osimertinib se consideró relacionado con el tratamiento (neumonitis).

Se produjeron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 12,6% y el 5,5% de los pacientes de los grupos osimertinib y placebo, respectivamente. Aquellos que se reportaron en al menos 2 pacientes del grupo osimertinib fueron: neumonitis por radiación (7 vs. 2 pacientes), neumonitis (2 vs. 0 pacientes) y neumonía (2 vs. 0 pacientes). El 6,3% de los pacientes del grupo osimertinib (ninguno del grupo placebo) presentaron EA relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción de este.

Se consideraron EA de especial interés los pertenecientes a las siguientes categorías:

- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis** (que incluye: EPI, neumonitis, neumonitis intersticial aguda, alveolitis, daño alveolar difuso, fibrosis pulmonar idiopática, trastorno pulmonar, neumonía organizada, toxicidad pulmonar y fibrosis pulmonar). Se produjeron EA de la categoría EPI/neumonitis en el 7,7% de los pacientes del grupo osimertinib y el 1,4% de los pacientes del grupo placebo. El 2,1% de los pacientes del grupo osimertinib (3 pacientes) presentaron EA de EPI/neumonitis de grado ≥3 (frente a ninguno en el grupo placebo), incluyendo un fallecimiento por neumonitis. El investigador consideró que este evento estuvo relacionado con osimertinib y otro medicamento concomitante (rivaroxabán), así como con la enfermedad.
- **Neumonitis por radiación** (que incluye: neumonitis por radiación, fibrosis pulmonar por radiación, lesión pulmonar por radiación y alveolitis por radiación). Se produjeron eventos de la categoría de neumonitis por radiación en el 48,3% de los pacientes del grupo osimertinib y el 38,4% de los pacientes del grupo placebo. Se produjeron eventos de neumonitis por radiación de grado 3 en 3 pacientes (2,1%) del grupo osimertinib y ninguno del brazo placebo, sin que se reportasen eventos de grado 4 o 5 en ninguno de los brazos de tratamiento.
- **Efectos cardiacos:** Al comienzo del estudio, el 14,0% de los pacientes del grupo osimertinib y 9,6% del grupo placebo presentaban antecedentes de trastornos cardiacos, incluyendo un paciente en cada grupo con historial de insuficiencia cardiaca crónica. Un paciente del grupo osimertinib (0,7%) presentó un evento de insuficiencia cardiaca de grado 2 que se consideró no relacionado con el tratamiento. En respuesta a este evento, se interrumpió el tratamiento con osimertinib. El evento no se había resuelto en el momento del corte de datos. Cuatro pacientes del grupo osimertinib (3,0%) y ninguno del grupo placebo, presentaron disminuciones ≥10% desde el valor basal (y un valor absoluto <50%) en la fracción de eyección ventricular izquierda.

La proporción de pacientes con taquicardia sinusal fue superior en el brazo osimertinib [8 pacientes (5,6%)] que en el brazo placebo [1 paciente (1,4%)]. Seis de los casos del grupo osimertinib se consideraron relacionados con el

tratamiento. Tras ajustar por exposición, la tasa fue de 2,8 eventos por 100 pacientes-año en el brazo osimertinib y 1,4 eventos por 100 pacientes-año en el brazo placebo. Tras un análisis de los casos, se consideró que era poco probable que existiese una relación causal entre osimertinib y los eventos de taquicardia sinusal (11).

En el grupo osimertinib se observaron mayores reducciones (desde el valor basal) que en el grupo placebo en las medianas de hemoglobina y recuentos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas (27,5% vs. 16,7%). La mayor parte fueron cambios de grado 1, excepto para dos pacientes en cada brazo que presentaron cambios de grado 2 y un paciente del brazo osimertinib que presentó un cambio de grado 3.

La proporción de pacientes que presentó una elevación de los niveles de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior de la normalidad fue del 8,4% en el grupo osimertinib y el 1,4% en el grupo placebo. La proporción de pacientes con cambios en los niveles de creatinina de cualquier grado fue del 19,0% y 12,3%, respectivamente. No se produjeron cambios en los niveles de creatinina de grado ≥3.

El estudio LAURA incluyó un número relativamente pequeño de pacientes no asiáticos (27 pacientes en el brazo osimertinib y 11 en el brazo placebo. La proporción de pacientes que sufrieron cualquier EA o EA de grado ≥3 fue similar entre pacientes asiáticos y no asiáticos. Los EA de EPI/neumonitis fueron más frecuentes en la población no-asiática que en la asiática (18,5% vs. 5,2%), mientras que la neumonitis por radiación fue menos frecuente en la población no-asiática (11,1% vs. 56,9%) (11).

Discusión

En la actualidad, el tratamiento estándar para pacientes con CPNM localmente avanzado e irresecable, susceptible de terapia con intención curativa, es la quimiorradioterapia (13,14,19). Sin embargo, a pesar de la intención curativa de este tratamiento, la mayoría de los pacientes progresan posteriormente (11). Para los pacientes cuya enfermedad no ha progresado tras quimiorradioterapia basada en platino, existen en la actualidad dos opciones de tratamiento: durvalumab en monoterapia, para pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 ≥1%, y osimertinib en monoterapia, para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R) (15,20). La tabla A1 (anexo) recoge las principales características de estos dos tratamientos.

La eficacia y seguridad de osimertinib en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable y con mutaciones activadoras del EGFR, cuya enfermedad no ha progresado tras quimiorradioterapia basada en platino, se han estudiado en el ensayo LAURA, de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En general, el diseño del estudio, la selección de variables y los métodos utilizados para controlar la multiplicidad se consideran adecuados. Una limitación importante es que el estudio incluyó una proporción baja de pacientes no asiáticos, debido en parte a que las mutaciones en EGFR son más frecuentes en la población asiática. El estudio incluyó sólo un 13,9% de pacientes de raza blanca. Debido al reducido tamaño del subgrupo de pacientes no asiáticos y al bajo número de eventos, los resultados del análisis de este subgrupo, aunque muestran una tendencia a favor de osimertinib, presentan intervalos de confianza muy amplios (HR=0,48; IC 95%: 0,20 a 1,19). No obstante, no se han encontrado diferencias en la exposición a osimertinib en función de la raza y no hay consistencia, en la evidencia disponible, de una posible respuesta diferente de osimiertinib en función de la raza: en otros estudios con proporciones mayores de pacientes no asiáticos, no se observaron diferencias relevantes de la eficacia de osimertinib en función de la raza (11).

En este estudio, el tratamiento con osimertinib ha demostrado mejorar la SLP en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante, con un HR de 0,16 (IC 95%: 0,1 a 0,24; p<0,001) y medianas de SLP de 39,1 meses con osimertinib frente a 5,6 meses con placebo. Este resultado está apoyado por los análisis de sensibilidad y de subgrupos, que han mostrado consistencia con el análisis principal. Por otro lado, las variables secundarias del ensayo muestran también resultados favorables a osimertinib, proporcionando apoyo al análisis

principal (11,12). En la escala de magnitud del beneficio clínico de la ESMO (ESMO-MCBS, por sus siglas en inglés), osimertinib obtiene una puntuación de 4, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (21).

Tras la progresión de la enfermedad, el 69,9% de los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir osimertinib, lo que se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de SG. En el análisis intermedio de SG, los datos eran aún inmaduros y no se alcanzó la significación estadística (HR=0,81; IC 95%: 0,42 a 1,56; p=0,53). Los resultados no muestran un efecto detrimental del tratamiento con osimertinib sobre la SG. El análisis final de la SG está previsto para cuando se produzcan 120 eventos en total (11).

El análisis de la SLP en el SNC también mostró resultados favorables al tratamiento con osimertinib, con una mediana no alcanzada en el brazo osimertinib frente a 14,88 meses en el brazo placebo y un HR de 0,17 (IC 95%: 0,09 a 0,32). Sin embargo, de acuerdo con el plan de análisis estadístico, la significación estadística de esta variable sólo podrá evaluarse formalmente si se demuestra una mejora estadísticamente significativa en términos de supervivencia global (11,18). No obstante, aunque hasta el momento no se haya podido demostrar la significación estadística en esta variable, los resultados observados sugieren una mejora relevante y se debe tener en cuenta que osimertinib ha mostrado beneficios estadísticamente significativos sobre las metástasis en el SNC en varios estudios para otras indicaciones en pacientes con CPNM (15). Esta consistencia con otros estudios proporciona un apoyo importante a este resultado. En este contexto, debe destacarse que la prevención o retraso de progresión en el SNC representa un objetivo clínico de especial relevancia, dada la elevada probabilidad de aparición de metástasis cerebrales en esta población y el impacto significativo que éstas tienen sobre la calidad de vida de los pacientes (11).

El perfil de seguridad de osimertinib observado en el estudio LAURA es similar al previamente conocido para otras indicaciones. Aunque se trata de un EA probablemente relacionado con los tratamientos previos recibidos, la tasa de neumonitis por radiación observada en el grupo osimertinib fue superior a la observada en el grupo placebo (48,3% vs. 38,4%, respectivamente), por lo que no se puede descartar una posible contribución del tratamiento con osimertinib a este EA. Este EA fue observado en menor medida en los datos agrupados de pacientes que recibieron osimertinib en otras indicaciones (0,3%) (11).

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 ≥1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino (20). Su eficacia y seguridad en esta indicación se evaluaron en el ensayo PACIFIC (NCT02125461), de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (22,23). Las dos variables principales del estudio fueron la SLP y la SG. El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP en el grupo en tratamiento con durvalumab comparado con el grupo placebo, con un HR de 0,52 (IC 95%: 0,42 a 0,65; p<0,0001) y medianas de SLP de 16,8 vs. 5,6 meses, respectivamente. Además, se demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG con una mediana de seguimiento de 25,2 meses, que se confirmó en el análisis de seguimiento a 5 años. En este último análisis de SG, las medianas de SG fueron de 47,5 meses en los pacientes tratados con durvalumab y 29,1 meses en los tratados con placebo (HR=0,72; IC 95%: 0,59 a 0,89) (20). En la escala ESMO-MCBS, durvalumab obtiene una puntuación de 4, que se corresponde con un beneficio clínico sustancial (24).

Aunque tanto durvalumab como osimertinib en monoterapia son opciones de tratamiento para pacientes con CPNM localmente avanzado, que no han progresado tras quimiorradioterapia basada en platino, van dirigidos a poblaciones diferentes, que presentan distintos biomarcadores. De hecho, las poblaciones incluidas en los estudios LAURA (osimertinib) y PACIFIC (durvalumab) son notablemente diferentes, por ejemplo, en el estudio LAURA, el 69,9% de los pacientes no había fumado nunca, frente a sólo un 9% en el estudio PACIFIC. La proporción de mujeres (61,1% vs. 29,9%) y de pacientes asiáticos (82,4% vs. 26,9%) también fue notablemente superior en el estudio LAURA en comparación con PACIFIC. Por otro lado, el estudio PACIFIC incluyó una proporción muy reducida de pacientes con tumores con alteraciones en EGFR (sólo un 6%), mientras que se desconoce la proporción de pacientes del estudio LAURA que presentaban tumores con expresión de PD-L1 ≥1%.

El estudio PACIFIC incluyó en total 43 pacientes con mutaciones activadoras de EGFR, recibiendo 29 de ellos durvalumab y 14 placebo. En el análisis de subgrupos, el HR para la SLP en este subgrupo de pacientes fue de 0,76 (IC 95%: 0,35 a 1,94) (25). En un análisis post-hoc con mayor seguimiento, se observó que, en la población con mutaciones en EGFR, la mediana de SLP fue de 11,2 meses con durvalumab vs. 10,9 meses con placebo (HR=0,91; IC 95%: 0,39 a 2,13) y las medianas de SG fueron de 46,8 vs. 43,0 meses, respectivamente (HR=1,02; IC 95%: 0,39 a 2,63). Por lo tanto, los resultados obtenidos con durvalumab son similares a los obtenidos con placebo en el subgrupo de pacientes con mutaciones en EGFR; si bien se trata de un subgrupo de tamaño reducido y los intervalos de confianza son muy amplios, por lo que estos resultados deben ser interpretados con precaución (26).

El estudio PACIFIC-R es un estudio de internacional retrospectivo de pacientes que comenzaron a recibir durvalumab en un programa de acceso temprano. De los 1399 pacientes incluidos a fecha de noviembre de 2020, se comprobó el estado de mutaciones en EGFR a 582, de los cuales 46 presentaban mutaciones. Se observó que la SLP entre los pacientes con estado mutado del EGFR era más corta (11,1 meses; IC 95%: 8,8 a 24,0) que en la población global (21,7 meses; IC 95%: 19,1 a 24,5) (27). Aunque se trata de una comparación cualitativa, la mediana de SLP observada con estos pacientes con mutaciones en EGFR tratados con durvalumab es notablemente inferior a la observada en los resultados del estudio LAURA para los pacientes tratados con osimertinib, y muy similar a la observada en el análisis de subgrupos del estudio PACIFIC mencionado en el párrafo anterior.

En un estudio internacional retrospectivo, con datos de vida real, se comparó la SG, SLP y EA de las tres opciones terapéuticas existentes para pacientes con CPNM en estadio III y mutaciones EGFR que han recibido quimiorradioterapia previa y no han presentado progresión: terapia de consolidación con osimertinib, consolidación con durvalumab u observación. El estudio incluyó un total de 136 pacientes, de los cuales 56 recibieron durvalumab, 33 recibieron osimertinib y 47 se mantuvieron en observación sin recibir ninguno de los dos tratamientos. El 62,8% de los pacientes presentaba expresión de PD-L1 ≥1%. Con respecto a la mutación de EGFR, el 46% presentaba la sustitución L858R, el 50% deleción del exón 19 y el 3,7% otras mutaciones menos comunes. Tras ajustar las poblaciones por estado ganglionar, el estadio III A/B/C y la edad, los pacientes tratados con osimertinib presentaron una SLP a 24 meses significativamente mayor que los pacientes de las cohortes de durvalumab u observación (86% con osimertinib, 30% con durvalumab y 27% en observación). No se encontraron diferencias significativas entre las cohortes de durvalumab y de observación. Tampoco se encontraron diferencias en SG entre ninguna de las 3 cohortes, posiblemente por el limitado tiempo de seguimiento. Con respecto a la seguridad, la frecuencia de EA de grado ≥3 fue inferior en el grupo osimertinib (6,1%) que en el grupo durvalumab (18%), siendo el más frecuente la neumonitis (3% vs. 13%). Se debe tener en cuenta de que se trata de un estudio observacional con numerosas limitaciones, como su diseño retrospectivo, el posible sesgo de selección y el reducido tamaño muestral, si bien las características basales de las tres cohortes son similares y se aplicó un análisis ajustado para abordar los posibles factores de confusión. Por otro lado, es importante señalar que una proporción significativa de los pacientes (37,2%) no cumplían los criterios para recibir durvalumab según la indicación autorizada en la UE, al no presentar niveles de PD-L1 ≥1% (28).

Si bien se trata de análisis de subgrupos y estudios retrospectivos, no exentos de limitaciones, todos estos datos sugieren una menor eficacia del tratamiento con durvalumab en pacientes con mutaciones en EGFR. Además, existen diversos estudios y metaanálisis en CPNM, tanto en estadios tempranos como avanzados y metastásicos, que muestran esta tendencia a un menor efecto de los inhibidores de PD-1/PD-L1 en pacientes con mutaciones en EGFR (29–34).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los datos disponibles, osimertinib es la única opción de tratamiento dirigido para pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, no resecable, con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R) cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino. En aquellos pacientes que además de mutaciones activadoras del EGFR presenten expresión de PD-L1 ≥1%, es preferente el uso de osimertinib sobre el de durvalumab.

Conclusión

Osimertinib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) y cuya enfermedad no ha progresado durante o después de quimiorradioterapia basada en platino.

Su eficacia y seguridad en esta indicación se han estudiado en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En este estudio, el tratamiento con osimertinib ha demostrado mejorar la SLP en comparación con placebo de forma estadísticamente significativa y clínicamente relevante, con un HR de 0,16 (IC 95%: 0,1 a 0,24; p>0,001) y medianas de SLP de 39,1 meses con osimertinib frente a 5,6 meses con placebo. Este resultado está apoyado por los análisis de sensibilidad y de subgrupos, así como por los resultados de las variables secundarias, que han mostrado consistencia con el análisis principal. Los datos de SG son aún inmaduros y no han alcanzado la significación estadística; el análisis final de SG está previsto cuando se produzcan aproximadamente 120 eventos. La significación estadística de los resultados de SLP en el SNC solo se podrá evaluar formalmente si se alcanzan resultados significativos de SG, pero el análisis descriptivo disponible sugiere resultados relevantes a favor de osimertinib, con un HR de 0,17 (IC 95%: 0,09 a 0,32). El perfil de seguridad observado en este estudio es similar al previamente conocido para osimertinib en otras indicaciones.

Las otras opciones disponibles en la actualidad para esta población de pacientes consisten en la observación activa o el tratamiento con durvalumab en monoterapia, dirigido a una población diferente: pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 ≥1%.

De acuerdo con la evidencia disponible, osimertinib es la única opción de tratamiento dirigido para pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable, cuya enfermedad no ha progresado durante o después de quimiorradioterapia basada en platino y con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R). En aquellos pacientes que además de mutaciones activadoras del EGFR, presenten expresión de PD-L1 ≥1%, es preferente el uso de osimertinib sobre el de durvalumab.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre las opciones de tratamiento relevantes.

Nombre	Osimertinib	Durvalumab
Presentación	Comprimidos recubiertos con película de 40 u 80 mg de osimertinib	Concentrado para solución para perfusión
Posología	80 mg de osimertinib una vez al día por vía oral.	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas mediante perfusión intravenosa durante 1 hora.
Indicación	Osimertinib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, irresecable, que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)) y cuya enfermedad no ha progresado durante o después de quimiorradioterapia basada en platino.	Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del CPNM localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 ≥1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.
Efectos adversos	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (46%), erupción (45%), paroniquia (33%), piel seca (31%) y estomatitis (23%) (proporciones procedentes del conjunto de datos de seguridad de osimertinib en monoterapia en distintas indicaciones).	Las reacciones adversas más frecuentes de durvalumab en monoterapia fueron tos/tos productiva (18,1%), diarrea (15,1%), erupción (15,0%), artralgia (12,4%), pirexia (12,5%), dolor abdominal (11,8%), infecciones del tracto respiratorio superior (11,8%), prurito (11,1%) e hipotiroidismo (11,6%).
Contraindicaciones	-Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. -Uso junto con hierba de San Juan.	-Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today/

2. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2025. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol Tor Ont. 9 de marzo de 2022;29(3):1828-39.

4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.

5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. junio de 2012;48(9):1299-311.

6. Mortalidad atribuible a la exposición a radón residencial en España [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04_Mortalidad_radon.pdf

7. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. enero de 2019;21(1):3-17.

8. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de pulmón? [Internet]. [citado 22 de enero de 2025]. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html

9. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. National Cancer Institute; [citado 2 de abril de 2025]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html

10. Agbarya A, Shalata W, Addeo A, Charpidou A, Cuppens K, Brustugun OT, et al. Real-World Journey of Unresectable Stage III NSCLC Patients: Current Dilemmas for Disease Staging and Treatment. J Clin Med. 21 de marzo de 2022;11(6):1738.

11. European Public Assessment Report for Tagrisso. International non-proprietary name: Osimertinib. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0056. [Internet]. Report No.: EMA/559416/2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf

12. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 15 de agosto de 2024;391(7):585-97.

13. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 de julio de 2017;28(suppl_4):iv1-21.

14. Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. diciembre de 2021;32(12):1637-42.

15. FICHA TECNICA TAGRISSO 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 7 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT_1161086002.html

16. Burman CF, Sonesson C, Guilbaud O. A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. Stat Med. 28 de febrero de 2009;28(5):739-61.

17. GORDON LAN KK, DEMETS DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 1 de diciembre de 1983;70(3):659-63.

18. Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, Özgüroğlu M, Kato T, Yang JCH, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. diciembre de 2024;35(12):1116-25.

19. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. mayo de 2024;22(4):249-74.

20. FICHA TECNICA IMFINZI 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html

21. ESMO-MCBS Scorecards. Osimertinib. LAURA [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=471-1

22. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2022;40(12):1301-11.

23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 16 de noviembre de 2017;377(20):1919-29.

24. ESMO-MCBS Scorecards. Durvalumab. PACIFIC [Internet]. 2025. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=170-1

25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report for Imfinzi. International non-proprietary name: Durvalumab. Procedure No. EMEA/H/C/004771/0000. Report No.: EMA/CHMP/548232/2018.

26. Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III *EGFR*-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. J Thorac Oncol. 1 de mayo de 2023;18(5):657-63.

27. Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F, et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. febrero de 2023;18(2):181-93.

28. Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, Feng J, Shepherd F, Xu C, et al. Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. junio de 2024;19(6):928-40.

29. Negrao MV, Skoulidis F, Montesion M, Schulze K, Bara I, Shen V, et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. J Immunother Cancer. agosto de 2021;9(8):e002891.

30. Li Z, Zhang X, Wang Y, Yu Z, Yang C, Zhou Y, et al. Adjuvant therapy in completely resected, EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a comparative analysis of treatment efficacy between EGFR-TKI and anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. J Immunother Cancer. octubre de 2023;11(10):e007327.

31. Tsakonas G, Ekman S. Oncogene-addicted non-small cell lung cancer and immunotherapy. J Thorac Dis. mayo de 2018;10(Suppl 13):S1547-55.

32. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, Gebski V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. febrero de 2017;12(2):403-7.

33. Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, Gebski V, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 1 de febrero de 2018;4(2):210-6.

34. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. mayo de 2022;33(5):466-87.