



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en el cáncer de pulmón no microcítico con presencia de la mutación T790M

IPT, 34/2018. V1

Fecha de publicación: 3 de agosto de 2018[†]

El carcinoma de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media de aparición del cáncer de pulmón se sitúa entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9 % de los tumores entre los hombres y el 5,7 % entre las mujeres (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 (1,3,5).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España se han visto incrementadas año tras año desde la década de los 50 (3), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres, 8 por cada 100.000 habitantes/año (2).

Los tumores pulmonares se clasifican en función de su histología en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM; representan el 80-85% restante de los cánceres de pulmón). El CPNM incluye, fundamentalmente, los siguientes tipos histológicos: epidermoide, adenocarcinoma y de células grandes.

La caracterización del tumor es crucial por sus implicaciones tanto en el pronóstico como en el tratamiento de la enfermedad. Cuando la enfermedad se diagnostica en estadios tempranos es frecuentemente curable mediante cirugía (tasa de supervivencia a los 5 años del 70 %); por el contrario, los pacientes diagnosticados de CPNM que debutan con enfermedad en estadio avanzado tienen peor pronóstico, reflejado en sus menores tasas de supervivencia (tasa de supervivencia a los 5 años del 5 % en pacientes en estadio IIIB) o peor aún en estadio metastásico con supervivencias medianas de 9-10 meses (6).

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino. La co-administración de un platino con agentes tales como, taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed, etopósido y vinblastina ha

demostrado aportar una ganancia en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1).

Globalmente estos regímenes han demostrado tener una eficacia similar, por lo que las diferencias en el perfil de seguridad son las que probablemente dirigen la elección de una terapia frente a otras, salvo en los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma donde la combinación de platinos con pemetrexed o bevacizumab confieren cierta ventaja en la supervivencia global (4,5).

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. 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. Actualmente se dispone de tres TKI-EGFR aprobados a nivel europeo para el tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras EGFR; gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) y afatinib (Giotrif®). En base a la evidencia disponible a través de comparaciones indirectas de tratamiento, los tres TKIs pueden considerarse alternativas válidas (7).

Son varios los mecanismos de resistencia que puede exhibir el tumor frente al tratamiento con TKIs, pero quizá uno de los más frecuentes sea la presencia de la mutación T790M (50-60 %), la cual impide la unión de los TKIs en el lugar de acción, restaurando la afinidad del receptor de EGF por el ATP (8). La presencia de esta mutación en pacientes sin tratamiento previo tiene baja prevalencia (2-5%) (9).

OSIMERTINIB (TAGRISSO®)

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirosin Quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFRs) que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI.

Osimertinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M (10).

Osimertinib recibió una autorización de comercialización condicional mediante procedimiento centralizado en febrero de 2016. Posteriormente, en febrero de 2017, recibió la opinión positiva del CHMP para obtener la autorización estándar de comercialización.

Osimertinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles a dosis de 40 mg y 80 mg de osimertinib (como mesilato). La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día, independientemente del alimento, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (10).

Farmacología

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibitora frente al EGFR en líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación

[†] Fecha de adopción de la actualización de la fase I del informe por el GCPT: 6 de junio de 2017.

T790M (IC50s aparente 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 (IC50s aparente 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 (10).

Los estudios de farmacología se consideran suficientes para una autorización condicional aunque todavía falta información relevante para caracterizar perfil farmacocinético y farmacodinámico de osimertinib.

Eficacia

Los datos clínicos de la eficacia de osimertinib en el tratamiento de pacientes con CPNM y presencia de la mutación T790M, provienen de tres estudios. Un estudio fase III (estudio AURA 3), dos estudios fase II (estudio D5160C00001 AURA extensión y estudio D5160C00002 AURA2) y un estudio fase I (estudio D5160C00001; AURA).

Estudio D5160C00003; AURA3 (Fase III)

El estudio AURA 3 fue un ensayo clínico fase 3, abierto, aleatorizado, que comparó osimertinib frente a un doblete de platino en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado o metastásico que habían progresado tras una primera línea con EGFR TKI y cuyo tumor expresaba la mutación T790M en el gen EGFR (11).

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1, que no experimentaron deterioro en las dos semanas previas a la inclusión y con una esperanza de vida de al menos 12 semanas. Los pacientes con metástasis cerebrales fueron incluidos si eran asintomáticos, estables y no necesitaron esteroides al menos 4 semanas antes del comienzo del tratamiento. No se incluyeron pacientes que habían recibido osimertinib u otros EGFR-TKI de tercera generación.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir osimertinib 80 mg una vez al día o pemetrexed 500 mg/m² combinado con cisplatino 75 mg/m² o carboplatino a la dosis adecuada para alcanzar AUC₅, ambos administrados el Día 1 de ciclos de 21 días.

Los pacientes que recibieron osimertinib continuaron el tratamiento mientras tuvieran beneficio clínico o hasta cumplir los criterios de interrupción del mismo. Los pacientes en el brazo control recibieron hasta 6 ciclos de la combinación. Aquellos pacientes que no habían progresado tras la administración de 4 ciclos pudieron recibir terapia de mantenimiento con Pemetrexed 500 mg/m² en monoterapia el Día 1 en ciclos de 21 días.

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 según la evaluación del investigador siguiendo criterios RECIST 1.1 o muerte. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad por revisión central ciega independiente.

Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE), reducción del tamaño del tumor, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y SG. Además, se evaluaron como variables exploratorias SLP2 y el tiempo a la siguiente terapia anticancerosa.

La evaluación de eficacia se llevó a cabo en toda la población que fue aleatorizada.

Se llevó a cabo una evaluación de los resultados en aquellos pacientes que presentaron metástasis cerebrales en el estado basal y en aquellos con historia de metástasis cerebrales.

Se aleatorizaron un total de 419 pacientes en un ratio 2:1, 279 en el brazo de osimertinib y 140 en el brazo control. En el brazo control, 136 pacientes recibieron el tratamiento, de los cuales 42 recibieron pemetrexed + cisplatino y 94 pemetrexed + carboplatino de acuerdo con la decisión del investigador. Un 53,7% de los pacientes recibieron terapia de mantenimiento con pemetrexed en monoterapia. La mediana de administración de pemetrexed fue de 3,1 meses (IC95%: 0,7 – 11,7).

Las características basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 62,0 años [20-90] y el 15,3% de los pacientes eran ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes eran mujeres (64,2%). El 65,4% de los pacientes eran de origen asiático y el resto eran blancos.

El 96,4% de los pacientes presentaban cáncer metastásico y el tipo histológico más común fue el adenocarcinoma (98,6%). Las mutaciones más comunes fueron la delección del exón 19 (66,3%) y la mutación en el exón 21 (30,5%). Un 34,4% presentaron metástasis cerebrales en el estado basal. El 62,3% de los pacientes presentaron estado funcional 1.

El análisis principal de eficacia (cut-off 15 abril 2016) mostró un resultado estadísticamente significativo y clínicamente relevante de SLP en favor de osimertinib. La mediana de SLP fue de 10,1 meses (IC95%: 8,3 – 12,3) en el brazo de osimertinib frente a 4,4 meses (IC95%: 4,2 – 5,6) en el brazo de quimioterapia (HR: 0,30, IC95%: 0,23 – 0,41) (ver tabla 1 y figura 1).

El análisis de sensibilidad de SLP por revisión central ciega independiente fue consistente con el análisis principal (HR: 0,28; IC95%: 0,20 – 0,38).

Los resultados de las variables secundarias de eficacia se presentan en la tabla 1. En el momento de la realización de este informe no se dispone de resultados de SG debido a la falta de madurez de los mismos en el momento de la evaluación por el CHMP. Sin embargo, el HR parece evidenciar una tendencia favorable para osimertinib (HR: 0,72; IC95%: 0,34 – 1,52). Los resultados de SG se presentarán en el futuro, sin embargo no es de esperar que estos resultados sean concluyentes teniendo en cuenta que 94/140 (67%) pacientes se cruzaron del brazo de quimioterapia al brazo de osimertinib.

Osimertinib demostró mejorar la calidad de vida relacionada con la salud frente a la quimioterapia. Los pacientes en tratamiento con osimertinib experimentaron una mejoría de los síntomas de tos, disnea, dolor de pecho, fatiga y pérdida de apetito. Este beneficio fue estadísticamente significativo con respecto a la quimioterapia. Sin embargo, estos análisis deben ser interpretados con cautela ya que el diseño abierto podría dar lugar a un sesgo en los resultados.

Los análisis exploratorios demostraron la consistencia de estos resultados en todos los subgrupos evaluados, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales.

Estudio D5160C00001; AURA Extension (Fase II)

El estudio AURA Extension fue la parte de extensión del estudio AURA. Este estudio determinó la actividad antitumoral y la tolerabilidad en pacientes T790M positivos para la dosis seleccionada en el estudio fase I (11).

Se incluyeron pacientes con CPNM avanzado y con progresión a la última línea de tratamiento que incluía un TKI +/- quimioterapia. Se incluyeron pacientes con mutación EGFR confirmada o que habían presentado beneficio clínico a un tratamiento TKI.

Los pacientes debían presentar mutación T790M positiva confirmada mediante biopsia y un estado funcional 0-1 de la clasificación de la OMS.

Se excluyeron pacientes con metástasis cerebral activa y pacientes con enfermedad vascular clínicamente relevante entre otros criterios de exclusión. Sí se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales estables que no recibían corticosteroides.

Todos los pacientes recibieron osimertinib 80 mg. No se estableció una duración máxima de tratamiento. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta progresión o hasta cumplir los criterios de discontinuación. Las evaluaciones del tumor se realizaron según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST) versión 1.1 cada 6 semanas.

La variable primaria del estudio fue la TRO.

Las variables secundarias fueron la DR, la TCE, la reducción del tamaño del tumor, la SLP, y la SG.

Además se incluyeron como variables exploratorias medidas de calidad de vida recogidas mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13.

El análisis principal de resultados se llevó a cabo en la población evaluable para respuesta de acuerdo a la revisión del comité independiente. Por otro lado, se realizó un análisis de sensibilidad que evaluó los resultados en la población por intención de tratar (ITT) de acuerdo tanto a la revisión del comité independiente como a la del investigador.

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos para TRO y DR para diversas variables: sociodemográficas, pacientes que recibieron TKI-EGFR < 30 días o > 30 días antes de la primera dosis con osimertinib y pacientes cuya terapia previa no fue un TKI-EGFR; pacientes con una duración del anterior tratamiento < 6 meses o > 6 meses; hábito tabáquico; metástasis cerebrales y pacientes con T790M+ o T790M-en plasma y tipo de mutación del EGFR (deleción del exón 19/ L858R/ otras).

Estudio D5160C0002; AURA2 (Fase II)

El estudio fase II AURA2, abierto, de un solo brazo, evaluó la eficacia y la seguridad de osimertinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con progresión a terapia con TKI +/- quimioterapia (11).

Se incluyeron pacientes con progresión de enfermedad tras una línea de tratamiento con TKI o tras tratamiento con TKI y un doblete de platino, que no eran candidatos para cirugía curativa o radioterapia y con un estado funcional 0-1 de la clasificación de la OMS.

Los pacientes debían presentar mutación EGFR confirmada, asociada a la sensibilidad a TKI y mutación T790M positiva confirmada mediante biopsia.

Se excluyeron pacientes con metástasis cerebral activa y pacientes con enfermedad vascular clínicamente relevante entre otros criterios de exclusión. Sí se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales asintomáticos, estables y que no requirieron esteroides en las 4 semanas previas al inicio del estudio. También se excluyeron pacientes con hipertensión no controlada, diátesis sangrante activa, con trastornos del ritmo cardíaco, en el ECG y aquellos con QTc>470ms; también se excluyeron los pacientes con historia de neumonitis previa.

El diseño del estudio y el análisis de resultados fueron muy similares a los del estudio AURA Extension. La dosis administrada fue de 80 mg. Los pacientes recibieron osimertinib hasta progresión (RECIST v.1.1) o hasta cumplir los criterios para discontinuación de tratamiento. Los pacientes fueron evaluados cada 6 semanas.

La variable primaria del estudio fue la TRO. Las variables secundarias fueron DR, TCE, reducción del tamaño del tumor, SLP

y SG. Además se incluyeron las medidas de la calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-LC13.

El análisis principal de resultados se llevó a cabo en la población evaluable para respuesta de acuerdo a la revisión del comité independiente y también se realizó un análisis de sensibilidad en la población ITT.

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos para TRO y DR para las mismas variables descritas en el estudio AURA Extension.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio AURA3

Parámetro de Eficacia	TAGRISSO (N=279)	Quimioterapia (N=140)
Supervivencia Libre de Progresión		
Número de Acontecimientos (% madurez)	140 (50)	110 (79)
Mediana, Meses (IC del 95%)	10,1 (8,3, 12,3)	4,4 (4,2, 5,6)
HR (IC del 95%); valor-P	0,30 (0, 23, 0,41); valor-P <0,001	
Supervivencia Global¹		
Número de Muertes (% madurez)	69 (24,7)	40 (28,6)
Mediana de SG, Meses (IC del 95%)	NC (20,5, NE)	NC (20,5, NE)
HR (IC del 95%); valor-P	0,72 (0,48, 1,09); valor-P = 0,121	
Tasa de Respuesta Objetiva²		
Número de respuestas, Tasa de Respuesta (IC del 95%)	197 71% (65, 76)	44 31% (24, 40)
Odds ratio (IC del 95%); valor-P	5,4 (3,5, 8,5); valor-P <0,001	
Duración de Respuesta (DdR)²		
Mediana, Meses (IC del 95%)	9,7 (8,3, 11,6)	4,1 (3,0, 5,6)

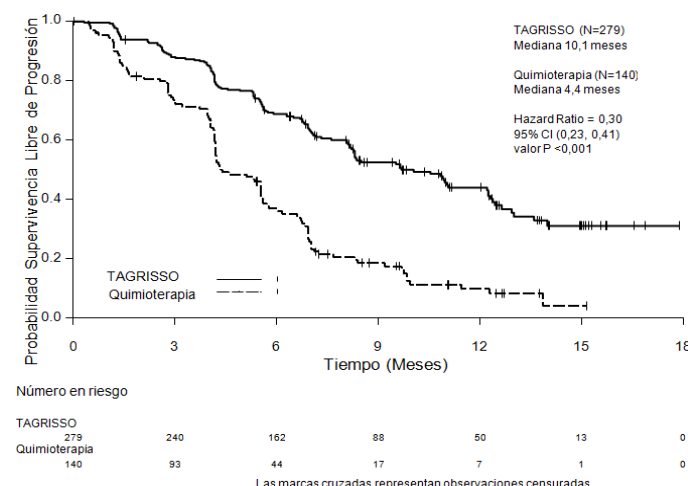
HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

Todos los resultados de eficacia basados en la revisión del investigador según RECIST.

¹ El primer análisis de SG fue realizado, de forma aproximada, 4 meses después del análisis principal de SLP. El análisis de SG no fue ajustado por los efectos de confusión potenciales debido al cruzamiento (94 [67%] de pacientes en el brazo de quimioterapia que recibieron tratamiento subsiguiente con osimertinib).

² Los resultados de TRO y DdR de acuerdo a la revisión del investigador son consistentes con aquellos comunicados por la Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE); La TRO de acuerdo a la revisión RCIE fue 64,9% [IC del 95%: 59,0, 70,5] para osimertinib y 34,3 % [IC del 95%: 26,5, 42,8] para quimioterapia; La DdR de acuerdo a la revisión RCIE fue 11,2 meses (IC del 95%: 8,3, NE) para osimertinib y 3,1 meses (IC del 95%: 2,9, 4,3) para quimioterapia.

Figura 1. Kaplan-Meier de SLP por evaluación del investigador en toda la población aleatorizada



Resultados de eficacia de los estudios D5160C00001 AURA Extension y D5160C00002 AURA2 (11)

Se incluyeron un total de 411 pacientes; 201 en AURA Extension y 210 en el estudio AURA2. La edad media de los pacientes fue de 62,2 años, con una edad de 65 años o más en el 45,5 % de la población. El 67,9 % de los pacientes incluidos fueron mujeres y el 60,1 % era de origen asiático.

El 63 % de la población presentó un estado funcional de 1 y el 36,7 % un estado 0 según la clasificación de la OMS. El tipo histológico fue adenocarcinoma para el 96,6% de los pacientes. Un 98,5 % presentaron mutación T790M y otra mutación del EGFR (el 67,9% delección del exón 19 y el 28,7% L858R) y un 1,5% sólo presentó la mutación T790M. El 96,1 % presentaron metástasis, en su mayoría viscerales (83 %), cerebrales (39,4%). La media de la suma del tamaño de las lesiones fue de 60,6 mm.

En cuanto a las líneas previas de tratamiento, la media de regímenes previos de tratamiento fue de 2,9. El 31,6 % recibió un único régimen de tratamiento previo. La media de regímenes de tratamiento con TKIs fue de 1,7. El 58,9 % recibió un único régimen de tratamiento con TKI.

La mediana de duración del tratamiento fue de 7,7 meses en el momento de presentación de resultados (el estudio AURA Extension estaba todavía en marcha), con una duración máxima de 11,6 meses.

La combinación de ambos estudios determinó una TRO en la población evaluable para respuesta, de acuerdo con la revisión del comité independiente, de 66,1 % (IC95 %: 61,2 %, 70,7 %); 61,3 % (IC95 %: 54,2 %, 68,1 %) en el estudio AURA Extension y 70,9 % (IC95 %: 64,0 %, 77,1 %) en el estudio AURA 2. Menos del 1 % (n=2) de pacientes alcanzaron RC. La TRO en la población ITT en la combinación de resultados de ambos estudios fue de 64,2 % (IC95 %: 59,4 %, 68,9 %) y 70,6 % (IC95 %: 65,9 %, 74,9 %) de acuerdo a la revisión del comité independiente y del investigador, respectivamente. La mediana de la DR no se pudo determinar en la combinación de ambos estudios ya que en el estudio AURA Extension no se había alcanzado la mediana en el momento de presentación de los resultados; sin embargo, el límite inferior del IC95 % fue de 8,3 meses. La mediana de la DR en el estudio AURA2 fue de 7,8 meses (IC95 %: 7,1-NE). La duración mínima de la respuesta fue de 1,3 meses y la duración máxima de 9,7 meses.

La TCE en la población evaluable para respuesta en la combinación de ambos estudios de acuerdo con la revisión del comité independiente fue del 91 % (IC95 %: 87,7 %, 93,6 %).

La SLP en la población evaluable para respuesta en la combinación de ambos estudios de acuerdo con la revisión del comité independiente fue de 9,7 meses (IC95 %: 8,3, NE).

Los datos de supervivencia global eran inmaduros en el momento del análisis de los resultados, y no se había alcanzado la mediana de SG. La mediana de seguimiento de los pacientes para esta variable fue de 7,4 meses. La tasa de supervivencia a los 9 meses fue de 85,3 % (IC95 %: 80,85 %, 88,71 %).

Los resultados de EORTC QLQ-LC13 y EORTC QLQ-LC30 sugirieron que osimertinib no produce deterioro en la calidad de vida de los pacientes comparado con el estado basal.

En todos los subgrupos analizados en ambos estudios se observaron resultados de TRO con límites inferiores por encima del 49%.

En el momento de la solicitud de la autorización estándar de comercialización se presentó un análisis actualizado de los resultados del pool de estos estudios. Estos resultados fueron consistentes con los que se han descrito previamente y consistentes con los resultados del estudio AURA3.

Seguridad

La evaluación principal de seguridad deriva de 415 pacientes del estudio AURA 3 que comparó osimertinib frente a quimioterapia. Además en el momento de la solicitud de autorización estándar se presentaron resultados actualizados del pool de los estudios fase II con 411 pacientes. En general, el perfil de seguridad de osimertinib resultó más favorable que el de quimioterapia en el estudio AURA3.

En el estudio AURA 3, la mediana de exposición a osimertinib fue de 8,1 meses [0,2 – 18,5] mientras que en el brazo de quimioterapia fue de 4,2 meses. En aquellos pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con pemetrexed la mediana de la duración de esta fue de 3,1 meses.

En el estudio AURA 3, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos entre los brazos de osimertinib (97,8%) y de quimioterapia (99,3%). Los acontecimientos adversos que se registraron de manera más frecuente (>50% de pacientes) fueron gastrointestinales, alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo, así como infecciones e infestaciones. Mientras que en el brazo de quimioterapia fueron los trastornos generales y efectos adversos en el lugar de administración. El perfil de acontecimientos adversos de osimertinib (>15%) se caracteriza principalmente por diarrea, piel seca, falta de apetito, paroniquia, tos, náusea y fatiga.

En particular, el brazo de osimertinib comparado con el brazo de quimioterapia presentó mayor frecuencia de diarrea (40,5% vs. 11,0%), piel seca (18,6% vs. 4,4%), paroniquia (16,5% vs. 1,5%) y dermatitis acneiforme (12,9% vs. 2,2%). Sin embargo las náuseas (16,1% vs. 49,3%), la falta de apetito (17,9% vs. 36,0%), el estreñimiento (14,0% vs. 34,6%), la fatiga (15,8% vs. 27,9%), la anemia (6,8% vs. 27,9%) y la disminución en el recuento de plaquetas (4,3% vs. 15,4%) fueron más frecuentes en el brazo de quimioterapia.

En el estudio AURA 3, los acontecimientos adversos grado ≥ 3 fueron más frecuentes en el brazo de quimioterapia (47,1% vs. 22,6%). En el brazo de osimertinib se registraron 4 (1,4%) casos de embolia pulmonar y 3 (1,1%) casos de cada uno de los siguientes acontecimientos adversos grado ≥ 3 : disminución del recuento de neutrófilos, astenia, disminución del apetito, diarrea, fatiga, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y de disnea.

Los pacientes tratados con osimertinib presentaron mayor frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial y acontecimientos relacionados que el grupo control (3,6% vs. 0,7%). La prolongación del intervalo QTc (QTcF > 500mseg) también se registró con mayor frecuencia en el brazo de osimertinib (1,4% vs. 0,7%).

La interrupción de tratamiento debida a acontecimientos adversos tuvo lugar en un 6,8% de los pacientes en el brazo de osimertinib. Mientras que esta se registró en un 10,3% de los pacientes en el brazo de quimioterapia.

En el brazo de osimertinib se registraron 4 acontecimientos adversos mortales (2 por fallo respiratorio, 1 por neumonitis y 1 por accidente cerebrovascular). Mientras que en el brazo de quimioterapia se registró 1 acontecimiento adverso mortal (por shock hipovolémico).

Los resultados de seguridad de los estudios fase II fueron consistentes con los descritos más arriba.

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 tres TKIs aprobados a nivel europeo para el tratamiento de CPNM

localmente avanzado o metastásico; gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®) y afatinib (Giotrif®).

La respuesta inicial al tratamiento con TKIs 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 mayoría terminan por desarrollar resistencias, con una mediana de SLP de entre 9 y 14 meses (13). Entre los mecanismos descritos de resistencia al tratamiento con TKIs, la presencia de la mutación T790M es una de las principales causas de fallo al tratamiento (50 -60 %) (14). Esta mutación restauraría la afinidad del receptor del EGF por el ATP, dando lugar a una menor unión de los TKIs que compiten con el ATP por sus sitios de unión al receptor.

Así, tras la progresión de la enfermedad después de administrar un TKI, las opciones disponibles se reducen a la quimioterapia basada en platino en combinación con taxanos, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed, etopósido y vinblastina, o en la re-administración de un TKI. La elección de la terapia depende del estatus del paciente, los síntomas, la respuesta al tratamiento previo y la extensión de la enfermedad. Sin embargo, la tasa de respuesta de estos pacientes es limitada.

Osimertinib 80mg administrado una vez al día se presenta como una alternativa en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva de EGFR T790M.

Osimertinib ha demostrado ser eficaz en estos pacientes en un estudio fase III abierto, aleatorizado, comparado frente a quimioterapia tras progresión a una línea de tratamiento con EGFR-TKI. Asimismo, se ha evaluado su eficacia en dos estudios fase II, abiertos, sin comparador, en una población con CPNM localmente avanzado o metastásico con presencia de la mutación T790M y con progresión a una o más líneas de tratamiento, incluyendo en todos los casos al menos un TKI.

La principal diferencia entre el estudio fase III y los estudios fase II fue que en el primero todos los pacientes habían recibido una única línea de tratamiento, mientras que en los estudios fase II la mayoría de los pacientes habían recibido 2 o más líneas previas (69%). Además los estudios fase 2 fueron estudios abiertos, de un solo brazo.

Los resultados del estudio AURA 3 confirmaron la eficacia de osimertinib que se habían encontrado en los estudios fase II que dio lugar a la autorización condicional de comercialización. Los resultados de SLP, TRO, DR y TCE se consideran clínicamente relevantes. Los resultados de SLP indican una reducción del riesgo de progresión o muerte del 70% (HR: 0,30; IC95%: 0,23-0,41) con una diferencia en las medianas de 5,7 meses entre los brazos de tratamiento. Por otro lado, los resultados de seguridad son consistentes con la información que ya se conocía del medicamento.

El perfil de seguridad de osimertinib parece manejable y mejor tolerado que la quimioterapia.

Los datos de SG serán presentados al CHMP como información suplementaria.

De acuerdo con la evidencia disponible para otros tratamientos, la tasa de supervivencia en pacientes con CPNM avanzado que progresan al tratamiento con TKI-EGFR es muy baja, con una mediana de SG de 1 a 2 años.

El ensayo clínico fase III IMPRESS incluyó pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR positiva y estadio III-IV que habían progresado (RECIST v.1.1) al tratamiento con gefitinib. Todos los pacientes recibieron cisplatino y pemetrexed, y fueron aleatorizados (1:1) para recibir gefitinib o placebo una vez al día. La variable principal de eficacia fue la SLP en la población ITT. TRO

fue una de las variables secundarias de eficacia. Los resultados no mostraron diferencias entre los pacientes tratados con gefitinib y aquellos tratados con placebo en términos de SLP y TRO (11, 16).

En el estudio IMPRESS, en el brazo de Placebo + pemetrexed/cisplatino (N=132) la TRO fue del 25,0 % (IC 95 %: 17,9 %-33,3 %), la mediana de SLP fue de 5,4 meses (IC 95 %: 4,6-5,5) y la mediana de SG fue de 17,2 meses (IC 95 %: 15,6-NE) (11, 16).

El estudio IMPRESS no evaluó los resultados en la población con mutación T790M positiva, sin embargo dado el mecanismo de acción de la quimioterapia, no sería de esperar una diferencia en los resultados comparado con la población global evaluada.

Otros agentes antineoplásicos han sido investigados en monoterapia o en combinación en el tratamiento de la resistencia adquirida a TKI-EGFR, pero la respuesta fue bastante limitada, i.e. TKI + everolimus obtuvo una tasa de respuesta del 0 %, neratinib del 3 % y IPI-504 del 4 % (11, 17-19). La combinación de afatinib y cetuximab obtuvo una tasa de respuesta global del 29 % y una SLP de menos de 5 meses, que es similar a la obtenida con quimioterapia (20).

La mutación T790M en primera línea es realmente escasa. Sin embargo, en pacientes que presenten la mutación T790M y que por tanto no sean candidatos al tratamiento con un TKI, se podría valorar la administración de osimertinib o bien de quimioterapia. En este escenario, se desconoce si la administración de osimertinib en primera línea seguida de quimioterapia presenta una mejor supervivencia que la secuencia inversa, por lo que no es posible hacer recomendaciones en este sentido. Está en marcha un ensayo clínico fase III (FLAURA) que evalúa la eficacia y seguridad de osimertinib versus gefitinib o erlotinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR (incluye un subgrupo de pacientes con mutación T790M positiva, aunque no es un criterio de inclusión) en 1ª línea de tratamiento, aunque dada la baja proporción de pacientes con mutación T790M en 1ª línea, se espera que la contribución real de este ensayo pueda ser limitada en este subgrupo (21).

Osimertinib debe ser administrado solamente en pacientes con mutación EGFR-T790M positiva. Para llevar a cabo esta determinación se debe usar un test validado para determinar el estado de la mutación T790M a partir de DNA tumoral, de tejido o circulante en el plasma. Si se emplea una determinación a partir de plasma y resulta negativa, es aconsejable realizar una determinación en tejido. Los estudios fase II utilizaron el test de diagnóstico de mutación EGFR Roche cobas. En la actualidad, la disponibilidad de los test de diagnóstico para EGFR T790M es baja. Este hecho puede suponer una limitación en el uso de osimertinib en algunos centros.

CONCLUSIÓN

Osimertinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M (10).

El tratamiento con osimertinib en pacientes con la presencia de la mutación T790M ha demostrado ser superior a la quimioterapia en términos de SLP (mediana de 10,1 frente a 4,4 meses) y en tasas de respuesta tras tratamiento con EGFR-TKI, aunque no disponemos de resultados que confirmen esta eficacia en términos de SG.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Osimertinib ha sido financiado en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M que hayan progresado tras una primera línea con EGFR TKI o en los que el tratamiento de primera línea de EGFR TKI no esté indicado.

REFERENCIAS

1. S. Peters I, A.A. Adjei, C. Gridelli, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr> (Acceso Enero 2014).
3. De Cos Escuín. El cáncer de pulmón en España. *Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales*. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(7):341-348.
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: 92–98.2.
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. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell) Atlanta, Ga: American Cancer Society Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>. (acceso septiembre 2016).
7. Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) de afatinib en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-afatinib-giotrif.pdf> (acceso abril 2016).
8. Yu HA, Arcila ME, Rekhman 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.
9. 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.
10. Ficha técnica de Tagrisso. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf. (acceso junio 2016).
11. European Public Assessment Report de Osimertinib. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500227937.pdf.
12. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(18):1689-99.
13. 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 Sep 3;361(10):947-57.
14. Maria E. Arcila, Geoffrey R. Oxnard, Khedoudja Nafa, Gregory J. Riely1 Stephen B. Solomon, Maureen F. Zakowski, et al. Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation Using a Locked Nucleic Acid-Based Assay. *Clin Cancer Res*. 2011 Mar 1; 17(5): 1169–1180.
15. Wang S, Tsui ST, Liu C, et al. EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2016 Jul 22;9(1):59.
16. Soria JC1, Wu YL2, Nakagawa K3, Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(8): 990-998.
17. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res*. 2007 Sep 1;13(17):5150-5.
18. Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, et al. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3076-83.
19. Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, et al. Activity of IPI-504, a novel heat-shock protein 90 inhibitor, in patients with molecularly defined non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4953-60.
20. Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. *Cancer Discov*. 2014 Sep;4(9):1036-45.
21. AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA). *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125?term=flaura&rank=1>. Acceso: agosto 2016.



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

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 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.