



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OSIMERTINIB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON MUTACIÓN EGFR

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición oscila entre los 55-75 años, siendo más frecuente en los hombres. En Asturias el CP es la segunda causa de muerte de la población y la primera en varones. El CP se divide en dos grandes grupos según su histología:

- CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre un 80-90% de los CP.
- CP de células pequeñas o microcítico que supone un 10-20% de los CP.

Dentro de los CPNM podemos distinguir tres subtipos: adenocarcinoma, epidermoide o de células escamosas y carcinoma de células grandes. La mutación activadora del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es un factor importante en el crecimiento de la célula tumoral en el bloqueo de la apoptosis, aumento de producción de factores angiogénicos y facilitación de metástasis. Se han descrito varios mecanismos de resistencia a Inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITK-EGFR), siendo el más común la sustitución de metionina por treonina en la posición 790 (T790M). Se ha descrito esta mutación como la responsable del 60% de los casos de resistencia a ITK-EGFR.

Indicación clínica solicitada:

- Tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M.
- Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del (EGFR).

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M

Se dispone del ensayo pivotal AURA3: fase III, aleatorizado, abierto frente a platino/pemetrexed en 419 pacientes (279 grupo osimertinib y 140 grupo pemetrexed) con mutación T790M previamente tratados con un ITK anti-EGFR, que se estratificaron de acuerdo a su condición de raza asiática y no asiática en una ratio 2:1.

La variable principal fue la mediana de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP). *Variables secundarias:* La Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), la Duración de la Respuesta, la Supervivencia Global (SG), la Tasa de Control de la Enfermedad (TCE), el número de muertes y la tiempo hasta respuesta en semanas.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OSIMERTINIB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON MUTACIÓN EGFR

Tratamiento de primera línea del CPNM avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR

Se dispone del ensayo pivotal FLAURA: fase III, aleatorizado (proporción 1:1), doble ciego, que evalúa osimertinib en primera línea de tratamiento en el CPNM con mutaciones activadoras en EGFR frente a gefitinib o erlotinib, en 556 pacientes (279 grupo osimertinib y 277 grupo ITK de primera generación). Los pacientes se estratificaron de acuerdo a su condición de raza asiática y no asiática y al tipo de mutación en EGFR (deleción del exon 19 (Ex19del) o mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R)).

La variable principal: fue la SLP evaluada por el investigador y la SLP evaluada por el Comité Revisor Independiente (CRI). *Variables secundarias:* la TRO evaluada por el investigador, la Duración de la respuesta, la TCE, la SG y el tiempo hasta respuesta en semanas.

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

Criterio primario de eficacia:

Tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M

-En el ensayo AURA3 la mediana de SLP para los pacientes tratados con osimertinib fue de 10,1 meses, frente a los 4,4 meses de los que recibieron platino + pemetrexed, con una diferencia de medianas de 5,7 meses y un HR de 0,30 (IC95% 0,23 a 0,41; $p < 0,001$). Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados, incluidos los pacientes con metástasis en SNC. No se consiguió demostrar la superioridad de osimertinib en términos de SG, aunque los resultados aún son inmaduros. En cualquier caso, no se espera que proporcionen mucha información por el cruzamiento masivo de los pacientes.

Tratamiento de primera línea del CPNM avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR

- Osimertinib obtuvo un beneficio de 8,7 meses en la mediana de SLP frente al tratamiento con un ITK anti-EGFR de primera generación (erlotinib o gefitinib) con un HR de 0,46 (IC95% 0,37-0,57), siendo un resultado tanto estadísticamente significativo como clínicamente relevante. El beneficio en SLP fue independiente de la presencia o no de metástasis en SNC al inicio del estudio.

- Hasta la fecha, no se dispone de resultados maduros de SG, variable clave para confirmar el beneficio adicional de osimertinib frente al resto de alternativas disponibles y frente a la secuenciación de tratamientos.



INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OSIMERTINIB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON MUTACIÓN EGFR

Criterio primario de seguridad:

- El perfil de seguridad de osimertinib se considera aceptable y en consonancia con el de otros ITK. Los eventos adversos más frecuentemente registrados son rash, sequedad de piel, paroniquia, disminución de apetito, náuseas y fatiga. El tratamiento con osimertinib se ha asociado con mayor frecuencia con prolongación del intervalo QTc en un 10% de los pacientes en el estudio FLAURA, aunque ningún caso tuvo repercusión clínica.

Criterio secundario de conveniencia:

- La vía de administración oral se considera una ventaja respecto a la quimioterapia intravenosa, pudiendo reducir las pérdidas de productividad de pacientes y cuidadores. Además ahorra gastos asociados a la estancia y administración en Hospital de Día. Por otra parte, al tratarse de un tratamiento oral la efectividad de Osimertinib puede verse comprometida por la falta de adherencia del paciente.

-En la comparación entre los diferentes ITK anti-EGFR, osimertinib presenta la ventaja de poder administrarse con o sin alimentos, incluso con inhibidores de la bomba de protones, sin que su biodisponibilidad se vea afectada.

Criterio secundario de coste:

Tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M

- El **coste por tratamiento** con osimertinib en esta indicación, según la duración del tratamiento medio del estudio AURA3 es de 51.108,41 €. El **coste incremental** respecto a la terapia de referencia 43.459,89-47.029,67 €. El **impacto presupuestario** anual estimado a nivel autonómico estaría en torno a 500.000 €.

- El **coste eficacia incremental** frente a la terapia de referencia estaría entre 91.494,50 - 97.257,89 €/ AVGLP. El **impacto presupuestario** anual estimado a nivel autonómico estaría en torno a los 1,08-1,17 millones de €.

Tratamiento de primera línea del CPNM avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR

- El **coste por tratamiento** con osimertinib en esta indicación, según la duración del tratamiento medio del estudio FLAURA es de 102.216,82 €. El **coste incremental** respecto a la terapia de referencia (erlotinib o gefitinib) es de 77.754,02-87.539,15 €.

El **coste eficacia incremental** frente a la terapia de referencia estaría en torno a los 101.823,4 - 131.439 € por año de vida libre de progresión ganado.



**INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE OSIMERTINIB EN CÁNCER
DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON MUTACIÓN EGFR**

PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

Osimertinib (Tagrisso®)

Se recomienda que **SE INCLUYA EN LA GFT** con recomendaciones, y con el compromiso de revisión cuando existan nuevos datos (D-2):

- Como tratamiento preferente en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con confirmación de mutaciones activadoras del EGFR en ADN tumoral (deleción del exón 19 o mutación del exón 21) que no han recibido tratamiento previo, con buen estado funcional y con una expectativa de supervivencia de al menos 3 meses.
- Como tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado o metastásico EGFR positivo que han progresado al tratamiento con Inhibidores de la Tirosina Quinasa (ITK) de primera o segunda generación y con confirmación de la mutación de resistencia T790M positiva en ADN tumoral.