

# OSIMERTINIB

en tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (delección del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R))

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Marzo 2022

Revisado en reunión GHEMA – junio 2022

Fecha de actualización: julio 2023

## INDICE

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	4
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	4
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD .....	4
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	4
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	5
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias .....	8
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	10
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	10
4.1 Mecanismo de acción. ....	10
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. ....	11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	11
4.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	12
4.5 Farmacocinética.....	12
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	13
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	13
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos .....	14
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	14
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .....	22
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas .....	24
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .....	25
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas .....	25
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	25
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas.....	25
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	25
5.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	25
5.4.1 Guías de Práctica clínica .....	25
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes .....	27
5.4.3 Opiniones de expertos .....	27

5.4.4 Otras fuentes.....	27
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	27
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	27
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	27
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	29
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	29
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	31
7. AREA ECONÓMICA.....	32
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	32
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	32
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	34
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	34
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	35
8.1 Descripción de la conveniencia.....	35
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	35
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	35
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	35
9.2 Decisión.....	36
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	37
9.4 Plan de seguimiento.....	37
10. BIBLIOGRAFÍA.....	37

#### Glosario:

**CPNM:** Cáncer de Pulmón No Microcítico.  
**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico.  
**NCI:** Instituto Nacional del Cáncer.  
**CPM:** Cáncer de Pulmón Microcítico.  
**EMA:** Agencia Europea del Medicamento.  
**FDA:** Food and Drug Administration.  
**GHEMA:** Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía.  
**NCI:** Instituto Nacional del Cáncer.  
**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.  
**QT:** Quimioterapia  
**ESMO:** European Society for Medical Oncology.  
**HR:** hazard ratio.  
**IC95%:** intervalo de confianza al 95%.  
**ITK:** Inhibidor de tirosina quinasa  
**LSN:** límite superior de la normalidad.  
**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.  
**ULN:** Upper Limit of Normal  
**AESI:** Adverse Event of Special Interest.  
**DAE:** Discontinuation due to Adverse Event.  
**SG:** supervivencia global.  
**SLE:** supervivencia libre de enfermedad.  
**LVEF:** Left Ventricular Ejection Fraction.  
**EPI:** Enfermedad Pulmonar Intersticial.  
**CTCAE:** Common Terminology Criteria for Adverse Events.  
**PIB:** Producto Interior Bruto.  
**CEI:** Coste Eficacia Incremental.  
**AVAC:** Años de Vida Ajustados por Calidad.  
**IP:** Informe de Posicionamiento Terapéutico.  
**VATS:** Video Associated Thoracic Surgery.

Citar este informe como:

Dodero Anillo JM, Palomo Palomo C, Alegre del Rey EJ. OSIMERTINIB en adyuvancia en cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones del EGFR en estadio IB-IIIA. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Marzo 2022.

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Osimertinib

**Indicación clínica solicitada:** Cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones del EGFR en estadio IB-IIIA.

**Autores / Revisores:** Jose Manuel Dodero Anillo, Cristina Palomo Palomo, Emilio J. Alegre del Rey.

**Tipo de informe:** Original.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de una nueva indicación de osimertinib, cuyo lugar en terapéutica precisa de valoración en entorno hospitalario.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Osimertinib

**Nombre comercial:** Tagrisso®

**Laboratorio:** AstraZeneca AB

**Grupo terapéutico:**

Denominación: Inhibidores de la tirosinquinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Código ATC: L01EB04

**Vía de administración:** Vía oral

**Tipo de dispensación:** Diagnóstico Hospitalario.

**Información de registro:** Vía de registro centralizado por la EMA, autorizado. Ha sido considerado para revisión acelerada.

Tabla.1 Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Tagrisso® 40 mg comprimidos recubiertos con película	30	709993	5.836,45 €
Tagrisso® 80 mg comprimidos recubiertos con película	30	709994	5.836,45 €

### 3.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Se ha realizado una búsqueda en Medline usando los descriptores "lung" "cancer" "guidelines" y se ha acotado la búsqueda a resultados del 2021 con artículos con texto completo de libre acceso. Se ha accedido para la búsqueda de datos a la web del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

**Tabla 2. Descripción del problema de salud**

Definición	<p>El cáncer de pulmón hace referencia a un conjunto de neoplasias malignas que se dividen fundamentalmente en dos tipos según su histología (1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de pulmón microcítico (CPM) o de células pequeñas: constituye cerca de 15% de los carcinomas broncogénicos. El CPM responde mejor a la quimioterapia y la radioterapia que los cánceres de pulmón con otros tipos de células, sin embargo, la cura resulta difícil de lograr debido a que el CPM cuenta con una mayor tendencia a la diseminación extensa en el momento del diagnóstico.</li> <li>• Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas: Incluye todos los tipos de cáncer epitelial de pulmón excepto el CPM. células escamosas carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. Suele ser un tipo de cáncer menos sensible a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el CPM.</li> </ul> <p>En el adenocarcinoma, que supone el 40% de los cánceres pulmonares, se realizan una serie de marcadores tumorales. En concreto, la mutación activadora de EGFR interviene en el crecimiento de la célula tumoral bloqueando la apoptosis y produciendo así un aumento de tamaño del tumor y una predisposición mayor a las metástasis. La detección de las mutaciones en <i>EGFR</i> permite predecir mejorías en la tasa de respuesta y la supervivencia sin progresión de los pacientes que reciben inhibidores de EGFR, como osimertinib. Pese a esto, se han descrito mecanismos de resistencia a este tipo de fármacos, siendo la más frecuente la mutación T790(2).</p>
Principales manifestaciones clínicas	<p>Los principales síntomas en el cáncer de pulmón consisten en cansancio, pérdida de apetito, tos con sangre en el esputo (hemoptisis), disnea e incluso dolor cuando se afectan estructuras óseas. Otros síntomas pueden venir derivados de las posibles metástasis, que dependerán de la zona de implantación (ganglios linfáticos, hueso, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales, etc.). En ocasiones se producirán una serie de síntomas derivados de un síndrome paraneoplásico, pudiendo presentar Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipercalcemia, o el síndrome de Cushing(3).</p>
Incidencia y prevalencia	<p>En España, el cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad, siendo el cáncer de pulmón el tipo que causa mayor mortalidad con 22.930 (20,3% del total de las muertes por cáncer) en 2020. Estas cifras no se alejan de la mortalidad estimada global, siendo el cáncer de pulmón también la primera causa mundial de muerte por cáncer en 2020, con 1,796,144 casos (18%). La incidencia de cáncer de pulmón en España se estima en 29.549 nuevos casos en 2021. Sin embargo, debido a su alta mortalidad, su prevalencia a los 5 años es relativamente baja (35.815</p>

Evolución / Pronóstico	<p>pacientes en 2020) (4).</p> <p>La tasa de supervivencia a 5 años es muy variable, pudiendo variar entre un 56% en el caso de cáncer de pulmón localizado y un 5% en el caso de pacientes con metástasis. Es importante señalar que, debido al estadio avanzado en el que se diagnostica a la mayoría de los pacientes, se estima que más de la mitad fallecen a causa de la enfermedad el mismo año del diagnóstico (5) .</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	<p>Para el estadiaje se emplea el sistema TNM de cáncer de pulmón, octava edición (7) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TX: tumor primario no puede ser evaluado, o existe presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial, pero no visible con broncoscopia.</li> <li>• T0: no evidencia del tumor primario.</li> <li>• Tis: carcinoma <i>in situ</i></li> <li>• T1mi: adenocarcinoma mínimamente invasivo</li> <li>• T1a: tumor de 1cm o menos en su mayor dimensión.</li> <li>• T1b: tumor de 1-2 cm.</li> <li>• T1c: tumor de 2-3cm.</li> <li>• T2a: tumor de 3-4 cm.</li> <li>• T2b: tumor de 4-5 cm.</li> <li>• T3: tumor 5-7 cm o tumor que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica, nervio frénico, pericardio parietal, o presencia de otros nódulos en el mismo lóbulo que el primario.</li> <li>• T4: más de 7 cm o que invade mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina. Cualquier tamaño, pero que haya nódulos en un lóbulo ipsilateral diferente que en el primario.</li> <li>• Nx: no se pueden estudiar nódulos linfáticos regionales.</li> <li>• N0: no hay presencia de metástasis en nódulos regionales.</li> <li>• N1: metástasis en nódulos linfoides peribronquiales e hiliares ipsilaterales.</li> <li>• N2: metástasis ipsilateral de ganglios mediastínicos o subcarinales.</li> <li>• N3: metástasis contralaterales de ganglios mediastínicos, hiliares o supraclaviculares.</li> <li>• M0: sin metástasis a distancia.</li> <li>• M1a: nódulo tumoral invade lóbulo contralateral; tumor con invasión pleural o pericárdica o tumor maligno en pleura o derrame pericárdico.</li> <li>• M1b: única metástasis en un solo órgano extratorácico.</li> <li>• M1c: múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos.</li> </ul>

	<p>Para obtener el estadio de la enfermedad y por tanto el abordaje terapéutico se combina el estado del tamaño (T) de los ganglios (N) y de las metástasis (M), como se observa en la siguiente tabla (6) :</p> <table border="1" data-bbox="925 336 1348 627"> <thead> <tr> <th>T/N</th> <th>Subcategory</th> <th>N0</th> <th>N1</th> <th>N2</th> <th>N3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">T1</td> <td>T1a</td> <td>IA1</td> <td>IB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td>T1b</td> <td>IA2</td> <td>IB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td>T1c</td> <td>IA3</td> <td>IB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">T2</td> <td>T2a</td> <td>IB</td> <td>IB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td>T2b</td> <td>IIA</td> <td>IB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td>T3</td> <td>T3</td> <td>IIIB</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> <td>IIIC</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>T4</td> <td>IIIA</td> <td>IIIA</td> <td>IIIB</td> <td>IIIC</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">M1</td> <td>M1a</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> </tr> <tr> <td>M1b</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> <td>IVA</td> </tr> <tr> <td>M1c</td> <td>IVB</td> <td>IVB</td> <td>IVB</td> <td>IVB</td> </tr> </tbody> </table>	T/N	Subcategory	N0	N1	N2	N3	T1	T1a	IA1	IB	IIIA	IIIB	T1b	IA2	IB	IIIA	IIIB	T1c	IA3	IB	IIIA	IIIB	T2	T2a	IB	IB	IIIA	IIIB	T2b	IIA	IB	IIIA	IIIB	T3	T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB
T/N	Subcategory	N0	N1	N2	N3																																																									
T1	T1a	IA1	IB	IIIA	IIIB																																																									
	T1b	IA2	IB	IIIA	IIIB																																																									
	T1c	IA3	IB	IIIA	IIIB																																																									
T2	T2a	IB	IB	IIIA	IIIB																																																									
	T2b	IIA	IB	IIIA	IIIB																																																									
T3	T3	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC																																																									
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC																																																									
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA																																																									
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA																																																									
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB																																																									
Carga de la enfermedad*	<p>El cáncer en España es actualmente un gran reto derivado de su alta incidencia, mortalidad y prevalencia. Mientras que en el año 1900 el cáncer ocupaba tan solo la 7ª causa de muerte de los españoles, hoy se ha convertido en la primera en el varón y la segunda en la mujer, siendo el responsable del 27% de las muertes que anualmente se producen en España. Las previsiones son además negativas, ya que la incidencia de cáncer irá aumentando en los próximos años. Además, el cáncer genera una alta carga de incapacidad temporal y permanente, estimándose unos costes totales anuales de más de 7.000 millones €, lo que supone el 10% del gasto sanitario español o lo que es lo mismo, el 0,66% del PIB (8) .</p>																																																													

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Una vez el cáncer de pulmón sea diagnosticado y se realice un correcto estadiaje, hay que valorar la posibilidad de realizar cirugía pulmonar para resecaer el tumor, si el tumor es resecaer. Se consideran criterios de irresecaer los siguientes (9):

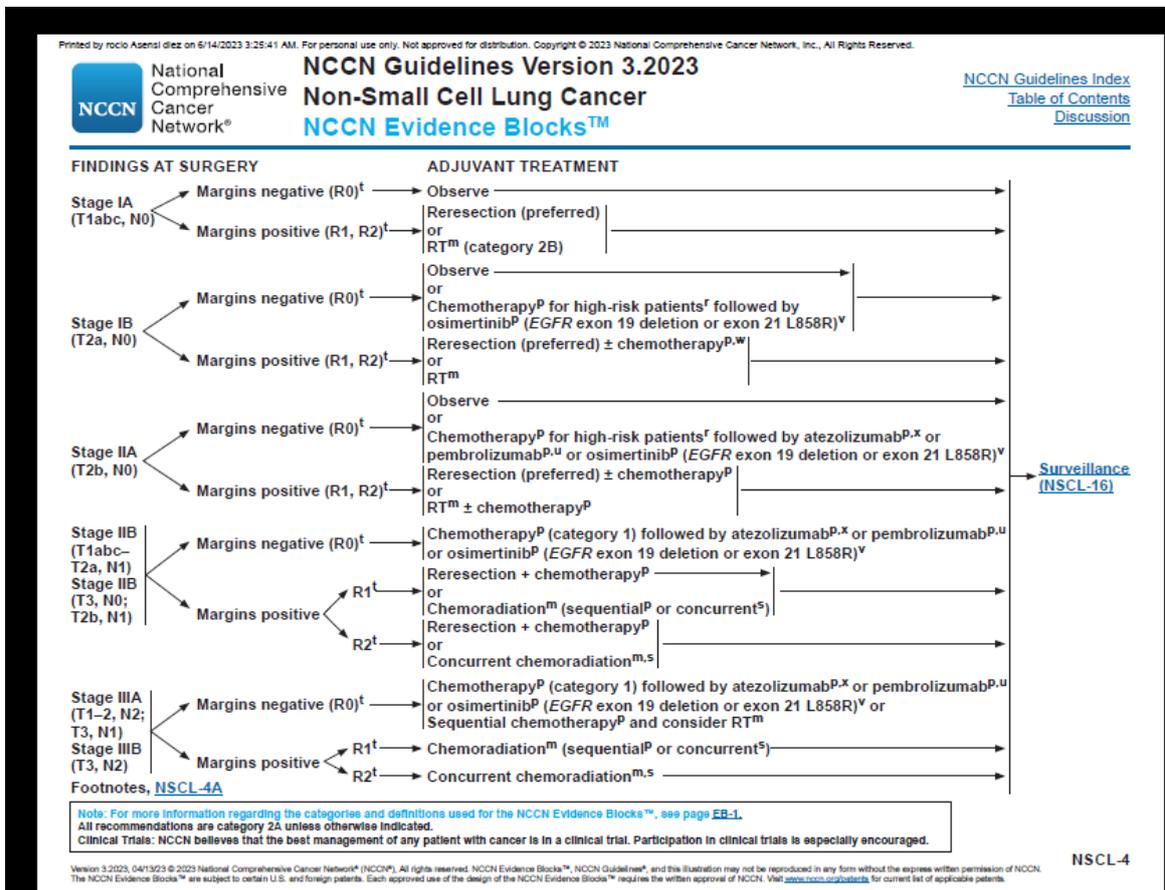
- Derrame pleural tumoral, definido por la presencia de citología del líquido pleural positiva para células tumorales y/o biopsia pleural con infiltración tumoral efectuada con aguja transtorácica o por toracoscopia; la observación de derrame pleural mínimo en TAC, no visible en Rx simple, no precisa del estudio mencionado.
- Afectación neoplásica del nervio recurrente demostrada por parálisis de cuerda vocal en broncoscopio.
- Invasión extensa de pared torácica, de tráquea, de carina traqueal o de los 2 cm. proximales del bronquio principal, cuando, tras su análisis con el equipo quirúrgico, se considera irresecaer. 4. Invasión extensa del cuerpo vertebral, del foramen neural, de los vasos subclavios o síndrome de Horner.
- Síndrome de vena cava superior

Según el estadio, se analizan los casos de acuerdo con los hallazgos en la cirugía para tomar una decisión terapéutica. En la guía de NCCN se propone lo siguiente (10) :

- Estadio IA. Con márgenes negativos: observación. Márgenes positivos: si es posible, resecaer de nuevo o radioterapia.
- Estadio IB-IIA. Márgenes negativos: observar o quimioterapia (basada en platino; cisplatino o carboplatino en combinación con otros quimioterápicos) para pacientes de alto riesgo (neuroendocrinos, invasión vascular, tumores mayores de 4 cm, invasión pleural). Considerar osimertinib en pacientes con mutación positiva del EGFR (delección

- del Exón 19 o L858R). Márgenes positivos: intentar resección de nuevo ± quimioterapia o radioterapia ± quimioterapia (solo quimioterapia para estadio IIA).
- Estadio IIB. Márgenes negativos: quimioterapia basada en platino y considerar osimertinib en pacientes con mutación positiva de EGFR. Márgenes positivos; existen dos escenarios posibles: R1 (tumor residual microscópico); resección+ quimioterapia o quimiorradiación concomitante o secuencial. R2 (tumor residual macroscópico): resección más quimioterapia o quimiorradiación concomitante.
- Estadio IIIA- IIIB. Márgenes negativos: quimioterapia u osimertinib si mutación de EGFR o quimioterapia secuencial + radioterapia (solo si N2). Márgenes positivos. R1: quimiorradiación secuencial o concomitante. R2: quimiorradiación concomitante.
- Estadio IV. A diferencia de los anteriores, el tratamiento es de entrada sistémico. Dependiendo de la presencia de mutaciones específicas se realizará tratamiento dirigido o general de primera línea, solo está indicada la determinación de estos marcadores si son pacientes que nunca han fumado, o han fumado muy poco o bien son exfumadores de larga duración (> 15 años) (11).

Para los estadios IB-III A, que es lo que se evalúa en el presente informe, el algoritmo de tratamiento propuesto en la guía NCCN versión-3.2023-3.2022 es (10) :



Printed by rocio Asensi diez on 6/14/2023 3:25:41 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2023 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 3.2023**  
**Non-Small Cell Lung Cancer**  
**NCCN Evidence Blocks™**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

PERIOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

**Adjuvant Systemic Therapy**

- Test for PD-L1 status, *EGFR* mutations, and *ALK* rearrangements (stages IB–IIIA, IIIB [T3,N2]).  
[Principles of Molecular and Biomarker Analysis \(NSCL-H\).](#)

**Preferred (nonsquamous)**

- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 21 days for 4 cycles<sup>2</sup>

**Preferred (squamous)**

- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles<sup>3</sup>
- Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 21 days for 4 cycles<sup>4</sup>

**Other Recommended**

- Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8; vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles<sup>5</sup>
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1, vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, 15, and 22, every 28 days for 4 cycles<sup>6,7</sup>
- Cisplatin 75–80 mg/m<sup>2</sup> day 1, vinorelbine 25–30 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles<sup>6,7</sup>
- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> day 1, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1–3, every 28 days for 4 cycles<sup>8</sup>

**Useful in Certain Circumstances**

- Chemotherapy Regimens for Patients Not Candidates for Cisplatin-Based Therapy
    - ↳ Carboplatin AUC 6 day 1, paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> day 1, every 21 days for 4 cycles<sup>9</sup>
    - ↳ Carboplatin AUC 5 day 1, gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> days 1 and 8, every 21 days for 4 cycles<sup>9</sup>
    - ↳ Carboplatin AUC 5 day 1, pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 21 days for 4 cycles<sup>10</sup> (nonsquamous histology)
- All chemotherapy regimens listed above can be used for sequential chemotherapy/RT.

[See Evidence Blocks on NSCL-F \(EB-1\)](#)

**Systemic Therapy Following Previous Adjuvant Systemic Therapy**

- Osimertinib 80 mg daily<sup>11</sup>
  - ↳ Osimertinib for patients with completely resected stage IB–IIIA or stage IIIB (T3, N2) NSCLC and positive for *EGFR* (exon 19 deletion, exon 21 L858R) mutations who received previous adjuvant chemotherapy or are ineligible to receive platinum-based chemotherapy.
- Atezolizumab 840 mg every 2 weeks, 1200 mg every 3 weeks, or 1680 mg every 4 weeks for up to 1 year<sup>12</sup>
- Atezolizumab for patients with completely resected stage IIB–IIIA, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC with PD-L1 ≥1% and negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.<sup>3</sup>
- Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks for up to 1 year<sup>13</sup>
- Pembrolizumab for patients with completely resected stage IIB–IIIA, stage IIIB (T3, N2), or high-risk stage IIA NSCLC and negative for *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations or *ALK* rearrangements who received previous adjuvant chemotherapy and with no contraindications to immune checkpoint inhibitors.<sup>3</sup>

[See Evidence Blocks on NSCL-E \(EB-2\)](#)

**Neoadjuvant Systemic Therapy**

- \* Contraindications for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors may include active or previously documented autoimmune disease and/or current use of immunosuppressive agents; some oncogenic drivers (ie, *EGFR* exon 19 deletion or exon 21 L858R, *ALK* rearrangements) have been shown to be associated with less benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors.

[References](#)

**Note:** For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page EB-1.  
All recommendations are category 2A, unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

NSCL-E  
2 OF 3

Version 3.2023, 04/15/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines®, and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. The NCCN Evidence Blocks™ are subject to certain U.S. and foreign patents. Each approved use of the design of the NCCN Evidence Blocks™ requires the written approval of NCCN. Visit [www.nccn.org/patents](#) for current list of applicable patents.

### 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Como se detalla más adelante, osimertinib se propone, en su ensayo pivotal, para pacientes que ya han recibido quimioterapia o que no son candidatos a quimioterapia adyuvante. Osimertinib no sustituiría a la quimioterapia, ya que en el ensayo no se compara con ésta y por tanto no ha demostrado ser superior. En esa situación, no se utiliza actualmente ninguna otra opción.

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Osimertinib es un Inhibidor de la Tirocin Quinasa (ITK) que inhibe los Receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). También ha demostrado eficacia en mutaciones que confieren resistencia a los ITK como la mutación T790M. (21)

### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS (22)

- Está indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)). [24/03/2022] Esta nueva indicación que justifica el presente informe se aprueba y financia por la Comisión Interministerial de Precios el 27 de octubre de 2022.

EMA: (23)

- Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CPNM en estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)). [21/04/2021] (23). Esta es la nueva indicación que justifica el presente informe.

Además, ya se había aprobado previamente para:

- Tratamiento de pacientes adultos con CPNM, localmente avanzado o metastásico con receptor EGFR y mutación T790M positiva [17/12/2015]
- Tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones del EGFR [26/04/2018]

FDA: (24)

Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CPNM en estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)). [18/12/2020] (24).

Se había aprobado también previamente para:

- Tratamiento de pacientes adultos con CPNM, localmente avanzados o metastásico con EGFR y mutación T790M positiva [2015]
- Tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones del EGFR [04/2018]

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día, se puede tomar con o sin alimentos. Si el paciente no es capaz de tragar el comprimido, éste se puede dispersar primero en 50 ml de agua sin gas. Si es necesaria la administración mediante sonda nasogástrica, se debe seguir el mismo proceso indicado anteriormente, pero utilizando volúmenes de 15 ml para la dispersión inicial y 15 ml para los enjuagues de residuos.

Los pacientes en el entorno adyuvante deben recibir tratamiento hasta la recidiva de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. No se estudió la duración del tratamiento más de 3 años. Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria reducción de la dosis, ésta se debe reducir a 40 mg tomados una vez al día. La siguiente tabla indica las directrices de reducción de dosis según la toxicidad de las reacciones adversas (12).

Órgano diana	Reacción adversa <sup>a</sup>	Modificación de la dosis
<i>Pulmonar<sup>b</sup></i>	EPI/neumonitis	Suspender TAGRISSO (ver sección 4.4)
<i>Cardíaco<sup>b</sup></i>	Intervalo QTc superior a 500 mseg en al menos 2 ECG independientes	Suspender TAGRISSO hasta que el intervalo QTc sea inferior a 481 mseg, o recuperación a la situación basal si el QTc basal es igual o superior a 481 mseg, luego reanudar a una dosis reducida (40 mg)
	Prolongación del intervalo QTc con signos/síntomas de arritmia grave	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Cutáneo<sup>b</sup></i>	Síndrome de Stevens-Johnson	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Sangre y sistema linfático<sup>b</sup></i>	Anemia aplásica	Suspender definitivamente TAGRISSO
<i>Otros</i>	Reacción adversa de grado 3 o superior	Suspender TAGRISSO durante hasta 3 semanas

3

	Si la reacción adversa de grado 3 o superior mejora a grado 0-2 después de la suspensión de TAGRISSO durante hasta 3 semanas	TAGRISSO puede reanudarse a la misma dosis (80 mg) o a una dosis inferior (40 mg)
	Reacción adversa de grado 3 o superior que no mejora a grado 0-2 después de la suspensión durante hasta 3 semanas	Suspender definitivamente TAGRISSO

<sup>a</sup> Nota: La intensidad de los acontecimientos adversos clínicos se clasificó por grados mediante los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos (CTCAE) del "National Cancer Institute" (NCI), versión 4.0.

<sup>b</sup> Consultar la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo para más detalles.

ECGs: Electrocardiogramas QTc: Intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales.

**Pediatría:** No se ha establecido seguridad y eficacia en menores de 18 años.

**Mayores de 65 años:** No es necesario ajuste de dosis.

**Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos que evalúen de forma específica el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de osimertinib. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con enfermedad renal terminal [aclaramiento de creatinina (ClCr) <15 ml/min, calculado mediante la ecuación de Cockcroft y Gault] o que estén sometidos a diálisis. No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, aunque se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia renal grave y terminal.

**Insuficiencia hepática:** No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) y aspartato aminotransferasa (AST) ≥ULN o bilirrubina total ≥1,0 a 1,5 x ULN y cualquier AST) o con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total entre 1,5 y 3 veces ULN y cualquier AST), pero se debe tener precaución al administrar osimertinib a estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Hasta

que se disponga de más datos, no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (12).

#### 4.5 Farmacocinética.

Se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de osimertinib en sujetos sanos y en pacientes con CPNM. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento plasmático aparente de osimertinib es 14,3 l/h, el volumen de distribución aparente es 918 l y la semivida terminal es de aproximadamente 44 horas. El AUC y la C<sub>máx</sub> aumentaron proporcionalmente respecto a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 20 a 240 mg. La administración de osimertinib una vez al día conduce a una acumulación de aproximadamente 3 veces, notificándose exposiciones en estado estacionario a los 15 días de administración. En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen típicamente dentro de un rango de 1,6 veces a lo largo del intervalo posológico de 24 horas.

##### Absorción

Después de la administración oral de Tagrisso®, se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas de osimertinib con una mediana (mín-máx) de t<sub>máx</sub> de 6 (3-24) horas, observándose varios picos a lo largo de las primeras 24 horas en algunos pacientes. La biodisponibilidad absoluta de Tagrisso® es del 70% (IC del 90% 67, 73). De acuerdo con un estudio de farmacocinética clínica realizado en pacientes a la dosis de 80 mg, los alimentos no alteran la biodisponibilidad de osimertinib en un grado clínicamente significativo. (Aumento del AUC en un 6% (IC del 90% -5, 19) y disminución de la C<sub>max</sub> en un 7% (IC del 90% -19, 6)). En voluntarios sanos que recibieron un comprimido de 80 mg en los que se elevó el pH gástrico mediante la administración de omeprazol durante 5 días, la exposición a osimertinib no se vio afectada (aumento del AUC y la C<sub>max</sub> en un 7% y en un 2%, respectivamente) con el IC del 90% para el cociente de la exposición dentro del límite del 80-125%.

##### Distribución

El volumen de distribución medio estimado en la población en estado estacionario (V<sub>ee</sub>/F) de osimertinib es 918 l, lo que indica una amplia distribución en el tejido. *In vitro*, la unión de osimertinib a proteínas plasmáticas es del 94,7% (5,3% libre). También se ha demostrado que osimertinib se une covalentemente a proteínas plasmáticas de rata y seres humanos, a la albúmina sérica humana y a los hepatocitos de rata y seres humanos.

##### Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que osimertinib se metaboliza fundamentalmente mediante el CYP3A4 y el CYP3A5. Sin embargo, con los datos actuales disponibles, no se pueden descartar por completo vías metabólicas alternativas. De acuerdo con los estudios *in vitro*, se han identificado posteriormente 2 metabolitos farmacológicamente activos (AZ7550 y AZ5104) en el plasma de especies preclínicas y en seres humanos después de la administración oral de osimertinib; AZ7550 mostró un perfil farmacológico similar al de TAGRISSO, mientras que AZ5104 mostró una potencia superior tanto en el EGFR mutado como en el no mutado. Ambos metabolitos aparecen lentamente en el plasma tras la administración de Tagrisso® a los pacientes, con una mediana (mín-máx) de t<sub>max</sub> de 24 (4-72) y 24 (6-72) horas, respectivamente. En el plasma humano, osimertinib original representó el 0,8%, y los 2 metabolitos representaron el 0,08% y el 0,07% de la radiactividad total, estando la mayor parte de la radiactividad unida covalentemente a proteínas plasmáticas. La media geométrica de la exposición tanto de AZ5104 como de AZ7550, de acuerdo con el AUC, fue de aproximadamente el 10% en cada caso de la exposición de osimertinib en el estado estacionario.

La principal vía metabólica de osimertinib fue la oxidación y la desalquilación. En seres humanos, se han observado al menos 12 componentes en las muestras de orina y heces agrupadas, suponiendo 5 de ellos >1% de la dosis, de los cuales osimertinib inalterado, AZ5104 y AZ7550 representaron aproximadamente el 1,9%, el 6,6% y el 2,7% de la dosis, al tiempo que un aducto cisteínico (M12) y un metabolito desconocido (M25) representaron el 1,5% y el 1,9% de la dosis, respectivamente. De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib es un inhibidor competitivo del CYP 3A4/5 pero no de los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1 a concentraciones

clínicamente relevantes. De acuerdo con los estudios *in vitro*, osimertinib no es un inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 a concentraciones clínicamente relevantes hepáticamente. Es posible la inhibición intestinal de UGT1A1, pero el impacto clínico es desconocido.

### **Eliminación**

Después de una dosis oral única de 20 mg, se recuperó un 67,8% de la dosis en las heces (1,2% como compuesto original) mientras que se encontró un 14,2% de la dosis administrada (0,8% como compuesto original) en la orina a los 84 días de la recogida de muestras. Osimertinib inalterado representó aproximadamente el 2% de la eliminación, localizándose el 0,8% en la orina y el 1,2% en las heces. (12)

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Para la nueva indicación estudiada de osimertinib, disponemos actualmente del informe EPAR de la EMA de abril 2021 y del *supplement approval* de la FDA de diciembre de 2020 que incluyen dicha indicación. En ambos documentos se hace referencia al mismo ensayo pivotal: ADAURA, ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado, que evalúa la eficacia de osimertinib frente a placebo en pacientes con mutación positiva de EGFR que hayan o no recibido un tratamiento con quimioterapia adyuvante (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02511106, número EudraCT: 2015-000662-65) (25).

Se procede a realizar una búsqueda bibliográfica con fecha de 03/09/2021 en Medline con los siguientes descriptores: "osimertinib", "resected", "EGFR", "non-small-cell lung cancer" "stage IB". Se obtiene una lista de 10 resultados; acotamos los resultados de búsqueda a los últimos 3 años y obtenemos 9 resultados, de los cuales seleccionamos en tipo de estudio "clinical trial" y obtenemos un solo resultado que corresponde al estudio ADAURA. Se procede el 03/09/2021 a realizar una búsqueda en *clinicaltrials.org* con las siguientes características: "lung cancer, non-small cell" como enfermedad, "osimertinib" "resected" "EGFR" como términos de búsqueda y seleccionamos como tipo de estudio "ensayo clínico" y obtenemos 4 ensayos clínicos. El primero de ellos es el estudio ADAURA, los otros tres estudios corresponden a ensayos con osimertinib en neoadyuvancia, por lo que los descartamos al no coincidir con la indicación clínica evaluada en este informe.

### **5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

Tabla 5. Variables empleadas en el ensayo clínico ADAURA (25)			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Tiempo (en días) desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia de la enfermedad o muerte (por cualquier causa en ausencia de recurrencia). Medida aproximadamente a los 4 años.	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Medida a los 2,3,4 y 5 años.	Final
Variable secundaria	Tasa de Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Tiempo (en días) desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia de la enfermedad o muerte (por cualquier causa en ausencia de recurrencia). Definido como el porcentaje de pacientes vivos y libres de enfermedad a los 2, 3 y 5 años, respectivamente, estimado a partir de gráficos de Kaplan Meier de la variable principal de SLE en el momento del análisis	Intermedia

		principal.	
Variable secundaria	Cuestionario de calidad de vida (HRQoL)	Cuestionario realizado por el paciente utilizando el SF-36 versión dos, que incluye 8 apartados: funcionalidad física, vitalidad, percepción general de salud, dolor general, función social, limitaciones emocionales o físicas y salud mental. Englobado por dos sistemas de puntuación: "Physical component summary" (PCS) y "Mental Component Summary" (MCS).	Final
Variable secundaria	PK en plasma	Análisis farmacocinético de osimertinib en plasma y de sus dos metabolitos: AZ5104 y AZ7550.	Intermedia
<b>SEGURIDAD</b>	<b>Enunciado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Variable intermedia o final</b>
Variable principal	Perfil efectos adversos	Efectos adversos calificados por los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 4 del Instituto Nacional de Cáncer estadounidense.	Final
Variable secundaria	Análisis de sangre y orina	Se realizarán análisis periódicos de sangre (bioquímica y hematología) y de orina (sistemático de orina)	Intermedia
Variable secundaria	Signos clínicos	Exploración que incluye signos vitales, examen físico, peso, ECG, fracción de eyección de ventrículo izquierdo medida por ecocardiografía, estado clínico medido por el "WHO performance status" y estudio oftalmológico.	Intermedia

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

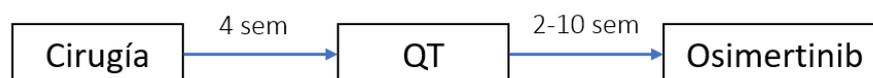
**Tabla 6. Estudio ADAURA: Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–III A EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection. J Clin Oncol. 2020;38**

**-Nº de pacientes:** 682 (339 pacientes en grupo osimertinib y 343 pacientes en el grupo placebo)  
**-Diseño:** Ensayo clínico fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego, paralelo controlado con placebo. Se ha realizado una estratificación en la randomización por estadio de la enfermedad (IB vs II vs IIIA), por el estado de la mutación EGFR (Ex19del o L858R) y por raza (asiático vs no asiático).  
**-Tratamiento grupo activo:** osimertinib 80 mg al día un máximo de 3 años. En caso de recurrencia en un paciente del grupo control se le ofrecerá osimertinib en ausencia de otra intervención sistémica.

**-Tratamiento grupo control:** placebo 1 comprimido al día un máximo de 3 años

**-Criterios de inclusión:**

1. Adultos mayores de 18 años (en Japón o Taiwán mayores de 20 años).
2. Confirmación histológica CPNM primario no escamoso.
3. Resonancia magnética o TAC de cráneo realizado antes de la cirugía. Los pacientes que no se hayan realizado dichas pruebas antes de la cirugía pueden reclutarse si se realizan las pruebas previas a la aleatorización.
4. Los pacientes deben de ser clasificados en estadio IB, II o IIIA tras la operación en base a la estadificación TNM mediante biopsia percutánea transtorácica y mediante el sistema para cáncer de pulmón (séptima edición).
5. Confirmación mediante el laboratorio central de que el tumor posee una de las dos mutaciones EGFR más comúnmente asociadas a sensibilidad a los ITK (delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21), por separado o en combinación con otras mutaciones del EGFR, incluyendo la mutación T790M.
6. Es necesario que se haya completado una resección completa del tumor primario. Todo el tumor macroscópico debe researse en la cirugía. Los márgenes deben de estar libres de tumor. La técnica de resección puede ser mediante cirugía abierta o por VATS (Video Associated Thoracic Surgery).
7. Presentar al momento de la aleatorización una recuperación completa de la cirugía y el tratamiento estándar posoperatorio (si procede). El tratamiento no podrá comenzar dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía. No deben de haber transcurrido más de 10 semanas entre la cirugía y la aleatorización para los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante; y no podrán transcurrir más de 26 semanas entre la cirugía y la aleatorización para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante. Adicionalmente:



*(En total, no más de 26 semanas)*

- La cicatrización de la herida posoperatoria debe ser completa tras cualquier cirugía;
- Los pacientes que hayan recibido adyuvancia basada en quimioterapia con platino deberán pasar al menos dos semanas (pero no más de 10) desde la última dosis hasta la aleatorización.
- Los pacientes deben de haberse recuperado de todas las toxicidades del tratamiento anterior superiores a un grado 1 del CTCAE en el momento de iniciar el tratamiento del estudio, a excepción de la alopecia y la neuropatía relacionada con el tratamiento con platino de Grado 2.

8. ECOG PS de 0 a 1.

**-Criterios de exclusión:**

1. Previa aleatorización y tratamiento en el presente estudio.
2. Tratamiento con cualquiera de los siguientes:
  - Tratamiento con radioterapia, preoperatoria, postoperatoria o programada para el cáncer de pulmón.
  - Tratamiento neoadyuvante basado en platino o cualquier otra quimioterapia.
  - Cualquier terapia anticancerosa anterior, incluyendo terapias en investigación para el tratamiento del CPNM, salvo doblete basado en platino como adyuvancia posoperatoria.
  - No presentar cirugía mayor (incluyendo cirugía del tumor primario, excluyendo la colocación de accesos vasculares) 4 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
  - Pacientes que tomen actualmente (o que no puedan detener el tratamiento antes de recibir la primera dosis de estudio) medicamentos o suplementos medicinales que sean inductores potentes del CYP3A4 (al menos 3 semanas antes).
  - Tratamiento con un fármaco experimental dentro de las 5 semividas del fármaco o cualquiera de sus compuestos si se conoce.
3. Pacientes que solo se sometieron a segmentectomías o resecciones en cuña.
4. Historia de malignidad previa. Excepto cáncer de piel, no melanoma, in situ, tratado adecuadamente y de forma curativa, o tumores sólidos con tratamiento curativo y sin evidencias de enfermedad por más de 5 años y que bajo la opinión del especialista no tenga riesgo sustancial de recurrencia.
5. Cualquier toxicidad no resuelta antes del tratamiento de grado 1 del CTCAE salvo alopecia y neuropatía grado 2 relacionada con adyuvancia con platino.
6. Cualquier evidencia de enfermedades sistémicas graves o mal controladas, incluyendo hipertensión no controlada y diátesis hemorrágicas, que en opinión del médico puedan poner en peligro el cumplimiento del protocolo; o infección activa, incluyendo hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Infección activa que incluya cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento endovenoso por dicha causa; pacientes con hepatitis B activa, que incluye a los pacientes que tienen un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B positivo (HbsAg positivo) medible por serología. No se requiere un screening de estados crónicos.
7. Náuseas y vómitos refractarios, enfermedades crónicas gastrointestinales, imposibilidad para tragar el producto de estudio o resección significativa previa de intestino que comprometa la absorción adecuada de osimertinib.
8. Cualquiera de los siguientes criterios cardíacos:
  - Intervalo QT corregido medio, medido en reposo (QTc) > 470 msec, obtenido mediante al menos 3 ECG, utilizando el valor QtcF derivado de la máquina de cribado de ECG.
  - Cualquier anomalía clínicamente significativa en el ritmo, la conducción, o morfología en el ECG en reposo. (Ejemplos: bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo completo de tercer o segundo grado).
  - Cualquier factor que aumente el riesgo de prolongación del Qtc, o el riesgo de eventos arrítmicos, así como de fallo cardíaco, hipopotasemia, QT largo congénito, historia familiar de síndrome QT largo o muerte súbita sin explicación en menores de 40 años en familiares de primer grado, o cualquier medicación concomitante que prolongue el intervalo QT.
9. Historia médica de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), ILD inducido por fármacos, neumonitis

por radiación que haya requerido tratamiento esteroideo o cualquier evidencia clínica de ILD activa.

10. Reservorio inadecuado de médula ósea o inadecuado funcionamiento orgánico, demostrable por cualquiera de los siguientes datos de laboratorio:

- Neutrófilos absolutos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/L
- Plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L
- Hemoglobina < 90 g/L
- Alanina aminotransferasa (ALT) > 2.5x límite superior de la normalidad (LSN)
- Aspartato aminotransferasa (AST) > 2.5 x LSN
- Bilirrubina total > 1.5 x LSN o > 3 x LSN en presencia de Síndrome de Gilbert documentado (hiperbilirrubinemia no conjugada)
- Creatinina > 1.5 x LSN con un aclaramiento de creatinina < 50 mL/min (calculado por la fórmula de Cockcroft-Gault); la confirmación del aclaramiento de creatinina solo es necesario cuando la creatinina es >1.5 x LSN.

11. Mujeres en periodo de lactancia.

**-Pérdidas:** del total de 2447 pacientes cribados, se incluyeron en el estudio 682. El principal motivo de no comenzar en el estudio fue tener una mutación de EGFR negativa: 1250 (51,1%). Hubo 110 pacientes que no se pudo obtener el EGFR, que no firmaron el consentimiento informado (CI) y 106 pacientes que no cumplían todos los criterios de inclusión. De los 682 pacientes aleatorizados hubo un error en la misma en el brazo de osimertinib y no recibieron tratamiento.

**-Tipo de análisis:** se ha realizado análisis por intención de tratar para todas las variables de eficacia. Para el análisis de seguridad se emplearon aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco. También se realiza un análisis farmacocinético al igual que en el análisis de seguridad, en pacientes que al menos hayan tenido una concentración medible de PK con datos de fecha y hora de las muestras.

**- Cálculo de tamaño muestral:** Se estimaron necesarios aproximadamente 700 pacientes para ser aleatorizados 1:1 (osimertinib: placebo), con el fin de detectar un Hazard Ratio (HR) para la variable principal SLE de 0,70, con una potencia estadística del 80% y una diferencia estadísticamente significativa con una p<0.05, con un test de dos colas, en el subgrupo II-IIIa. Para la población global se estimó un HR de 0,79 con una p<0,04, de dos colas y una potencia estadística del 90%.

#### Resultados

Variables evaluadas en el estudio	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)	P	HR (IC 95%)
SLE. Grupo II-IIIa. Mediana (IC 95%) (meses) <sup>a</sup>	NA (38,8-NC)	19,6(16,6-24,5)	<0,0001	0,17 (0,12-0,23)
SLE grupo población general (incluyendo IB). Mediana (IC 95%) (meses) <sup>b</sup>	NA	27,5(22.0-35.0)	<0,0001	0,20 (0.15-0.27)
SG. Grupo II-IIIa. Mediana (IC 95%) (meses) <sup>c</sup>	NA	NA	0,0244	
-SG a los dos años (%) (IC95%)	-100(100-100)	-92.6(87.69-95.6)		0,40(0,18-0,89)
-SG a los tres años (%) (IC95%)	-91.7(82.4-96.2)	- 89.0(82.1-93.3)		
SG. Grupo población general. Mediana (IC 95%) (meses) <sup>d</sup>	NC	48.2(48.2-NC)		
-SG a los dos años (%) (IC95%)	-99.6(96.9-99.9)	-94.7(91.4-96.8)	0,0553	0.48(0.23-1.02)
-SG a los tres años (%) (IC95%)	-93.9(87.4-97.1)	-91.8(87.1-94.9)		

a-Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en el subgrupo de pacientes con estadio II-IIIa. Fecha de corte de datos 17 enero de 2020.

b-Figura 2. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población general del estudio.

Fecha de corte de datos 17 enero de 2020.

c- Figura 3. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en el subgrupo de pacientes con estadio II-IIIa.

Fecha de corte de datos 17 enero de 2020.

d-Figura 4. Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población general del estudio. Fecha de corte de datos 17 Enero de 2020.

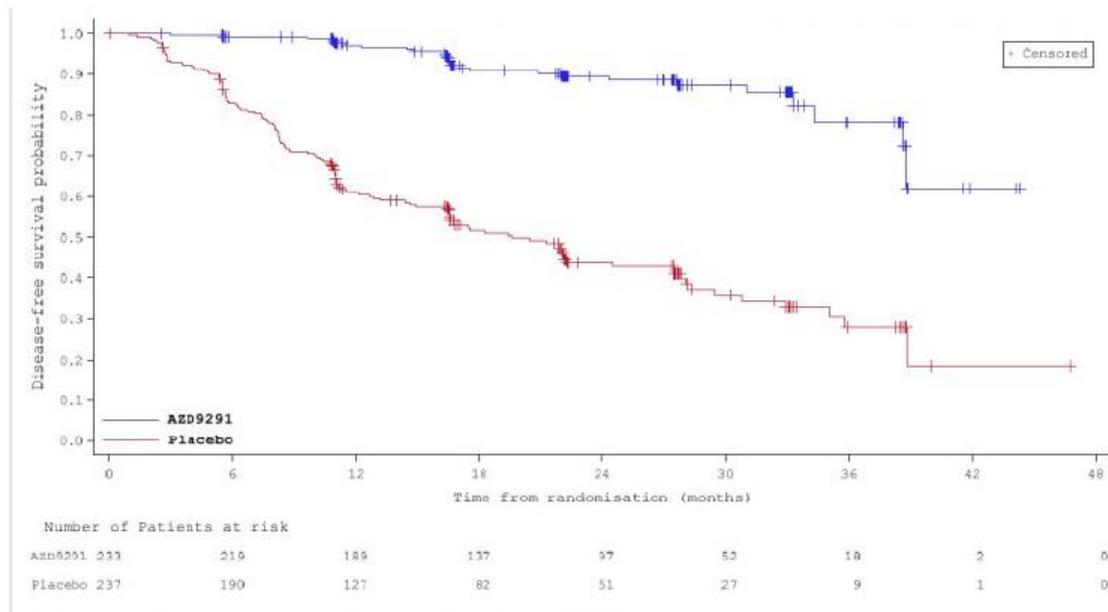


Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el subgrupo de pacientes con estadio II-IIIa. Fecha de corte de datos 17 Enero de 2020.

En el momento del corte de datos, los pacientes en estadios II-IIIa, que suponían la mayoría de los pacientes (98,7%), tuvieron oportunidad de ser seguidos al menos 1 año, 61,1% 2 años y el 18,3%, 3 años.

La mayor parte de los pacientes censurados lo fueron dentro de las 26 semanas previas al corte de datos y la proporción fue similar en ambos grupos (osimertinib 91,8% y placebo 90,7%). Se observaron diferencias en el momento de recurrencia de enfermedad entre los dos brazos de tratamiento. En el brazo de osimertinib, 24 pacientes (92,3% del total de recidivas) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses de tratamiento especificados por el protocolo, y los dos pacientes restantes (7,7%) tuvieron una recidiva después de los 36 meses de estudio establecidos por el protocolo. En el brazo placebo, 129 pacientes (99,2% del total de recidivas) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses de tratamiento especificados por el protocolo y solo un paciente (0,8%) tuvo recurrencia después de los 36 meses de tratamiento establecidos por el protocolo.

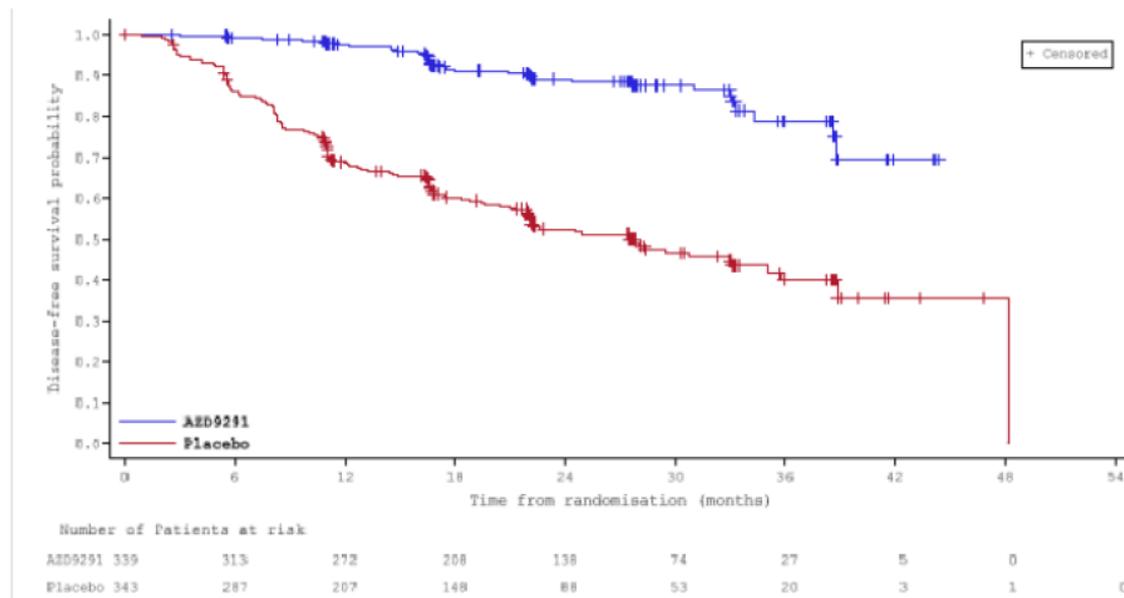


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población general del estudio. Fecha de corte de datos 17 Enero de 2020.

En el momento del corte de datos en la población general del estudio, la mayoría de los pacientes (99,1%) tuvieron oportunidad de ser seguidos al menos 1 año, 65,1% 2 años y el 19,5% 3 años. La mayor parte de los pacientes censurados lo fueron dentro de las 26 semanas previas al corte de datos y la proporción fue similar en ambos grupos (osimertinib 88,7% y placebo 90,8%). Se observaron diferencias en el momento de recurrencia de enfermedad entre los dos brazos de tratamiento. En el brazo de osimertinib, 35 pacientes (95,6% del total de recidivas) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses de tratamiento especificados por el protocolo, y los dos pacientes restantes (5,4%) tuvieron una recidiva después de los 36 meses de estudio establecidos por el protocolo. En el brazo placebo, 157 pacientes (98,7% del total de las recidivas) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses de tratamiento especificados por el protocolo y los 2 pacientes restantes (1,3%) tuvieron recurrencia después de los 36 meses de tratamiento establecidos por el protocolo.

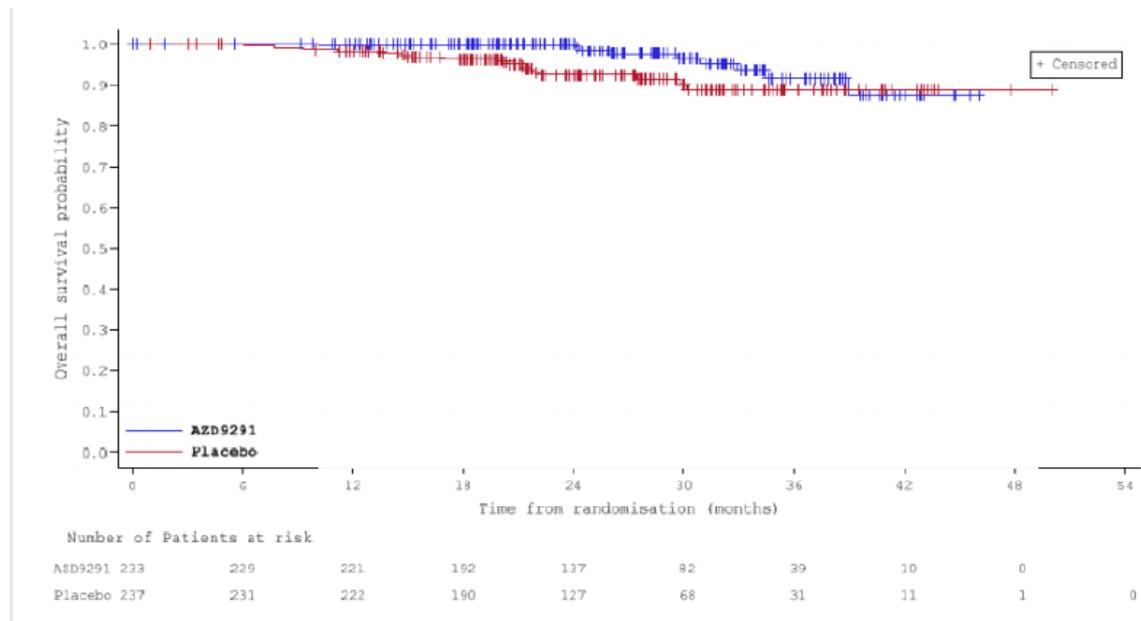


Figura 3: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en el subgrupo de pacientes con estadio II-III A. Fecha de corte de datos 17 enero de 2020.

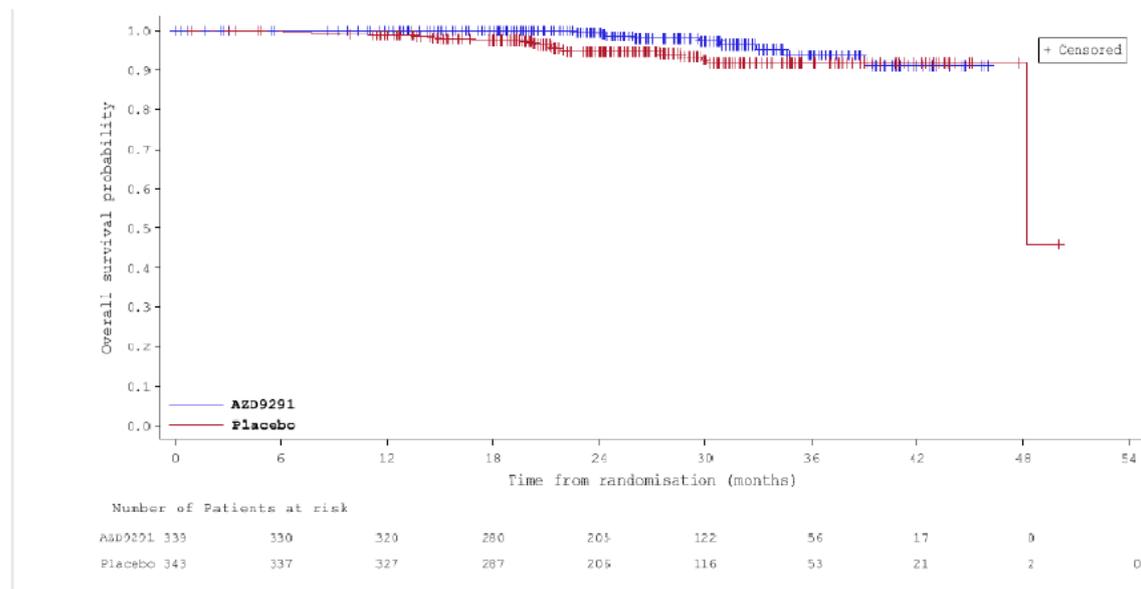


Figura 4: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población general del estudio. Fecha de corte de datos 17 enero de 2020.

El Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) recomendó la realización de un análisis intermedio prematuro y no planificado, con un número menor de eventos de recurrencia de la enfermedad que el planificado originalmente para el análisis primario debido al beneficio observado para los pacientes tratados con osimertinib. La apertura del doble ciego únicamente para el promotor fue con fines de evaluación estadística de resultados, manteniendo a los pacientes e investigadores sin conocer la asignación de los tratamientos individuales, por lo que el doble ciego de tratamiento continua intacto. Según el protocolo, la SG en la población general solo se evaluaría si se alcanzara una significación estadística en la población en estadio II-III A. Por lo tanto, los resultados de SG proporcionados para la población general se consideran exploratorios. En esta población 9 pacientes en el brazo experimental y 20 pacientes en el brazo

control experimentaron un evento de SG. La mayoría de los pacientes siguen en seguimiento sin eventos (616 pacientes; 309 osimertinib y 307 placebo).

Se obtuvo mediante el cuestionario SF-36, el estado de salud relacionado con la calidad de vida en ambos brazos de tratamiento.

La proporción de pacientes que notificaron mejorías clínicamente significativas en el componente físico a lo largo del tiempo crecieron en ambos brazos desde la semana 12 (29,9% osimertinib y 33,2% placebo) hasta la semana 48 (41% y 50,2%), disminuyendo relativamente en la semana 72 (38,7% y 50,0%) y volvió a subir en la semana 96 (43,0% y 53,2%). Con respecto al componente mental, en ambos brazos de tratamiento hubo una mejora clínicamente significativa en osimertinib y placebo desde la semana 12 (34,4% y 41,5%) hasta la semana 48 (46,4% y 49,3 %), no obstante, se siguió de un detrimento en la semana 96 (37,0% y 44,4%).

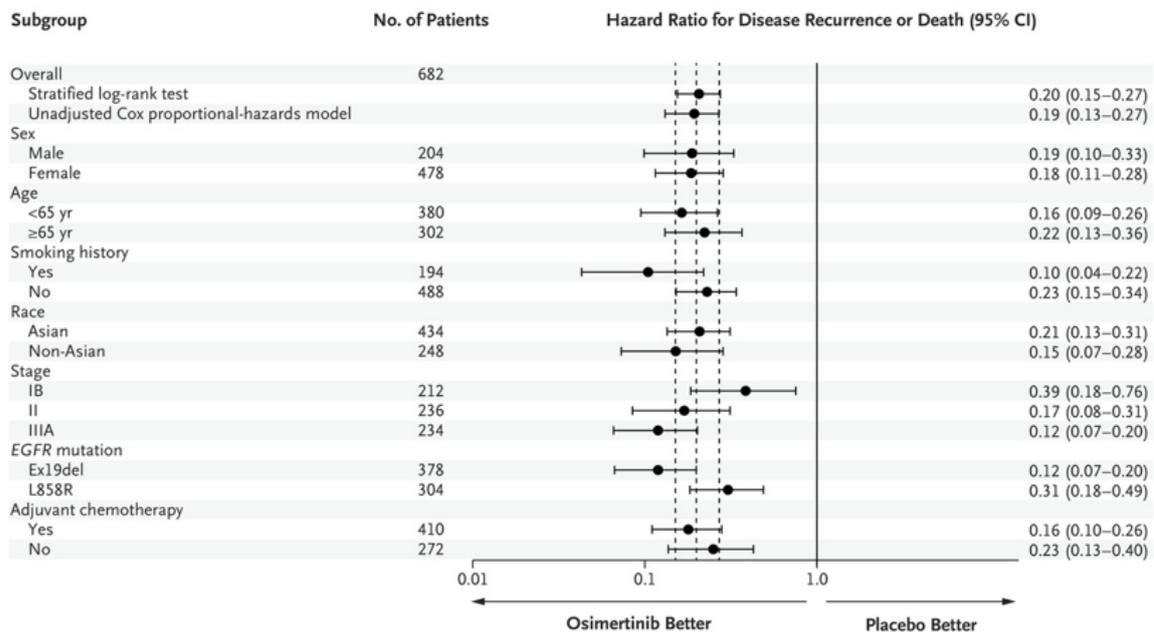


Figura 5: Análisis de subgrupos de SLE. ADAURA

El análisis de subgrupos se refleja en la figura 5.

En los subgrupos por estadio (IB/II/IIIA) y en el subgrupo de EGFR (ex19del/L858R) se aportan los datos de interacción. Para la mutación de EGFR se obtiene  $p=0,0115$  y para los estadios una  $p=0,0546$ , resultando por tanto en una interacción cuantitativa posible o dudosa en el segundo caso (se permite hasta una  $p<0.1$  en análisis de subgrupos). El resto de los niveles de significación no se aportan por lo que procedemos a calcularlos para cada subgrupo. Después de calcular la  $p$  de interacción en los subgrupos de sexo, edad, raza, historia previa de tabaquismo y haber recibido o no QT previa, el único subgrupo que mostró una interacción estadística fue en el de historia previa de tabaquismo: tener historia previa tiene un HR de 0,10 (IC 95%: 0,04-0,22) y no tenerla un HR de 0,23 (IC 95%: 0,15-0,34). El valor de  $p$  es 0,0842.

Por tanto, se presenta una posible interacción en los subgrupos de estadios, de mutación y de historia previa de tabaquismo. Se evalúa con más detalle en el apartado C.1.

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

De los 2.447 pacientes que se cribaron, se aleatorizó a 682 sujetos con una asignación 1:1, grupo de osimertinib y grupo placebo. Se estratificó a los pacientes en grupos por estadios (IB vs II vs IIIA) por estado de la mutación EGFR (Ex19del o L858R) y por raza (asiático o no asiático). El ensayo se hizo con un doble enmascaramiento, usándose comprimidos de las mismas características macroscópicas y con un empaquetado similar, evitando así poder identificar la medicación activa.

Se ha presentado un número de desviaciones del protocolo alto en general (27%). La desviación del protocolo más frecuente fue una falta de cumplimiento del programa de exploración y por tanto afecta a la evaluación de la recurrencia de enfermedad (13.6% total, un 14.2% y 13.2% en grupo activo y control respectivamente), el resto de las desviaciones está relacionada con la toma de medicación no permitida (9,4%), incumplimiento de la dosis de estudio (5.9%) y pacientes que no cumplían al completo los criterios de inclusión (2.2%).

Se realiza un análisis por intención de tratar. Los dos grupos de tratamiento están bien proporcionados en cuanto a las características demográficas. Se observan heterogeneidad entre los pacientes en cuanto al tratamiento previo con quimioterapia; un 60.1% lo había recibido, a diferencia del resto. Sin embargo, esta característica está bien balanceada en ambos grupos de tratamiento (59.9% osimertinib y 60.1% en placebo). Con respecto al estado de la enfermedad en los pacientes en el momento de aleatorización, se limitó el porcentaje de pacientes en estadio IB al 30% (siendo finalmente de un 15.4%), considerándose aceptable, dado que el pronóstico de dichos pacientes es más favorable.

La variable principal es la supervivencia libre de enfermedad, no tratándose por tanto de una variable final; puede estar justificado dado que, en este escenario clínico precoz, la supervivencia es elevada y se precisaría un seguimiento de muy largo plazo para comprobar diferencias, y la recaída está íntimamente relacionada con el pronóstico y por tanto es de esperar que tenga impacto sobre la supervivencia. Además, la recaída implica someterse a tratamiento para una fase más avanzada de la enfermedad, con lo que eso implica para el paciente, frente a la situación de vivir sin enfermedad.

Sin embargo, disponer de los resultados de supervivencia global tiene interés añadido porque el uso precoz de osimertinib podría perjudicar la eficacia de fármacos inhibidores de EGFR tras la recaída, y sería bueno comprobar el impacto global de la estrategia propuesta –osimertinib en adyuvancia- sobre la supervivencia de los pacientes. Todos los sujetos están siendo seguidos, quedando pendientes los análisis de supervivencia global cuando se disponga de datos maduros. Según protocolo se permite el cruce de los pacientes del grupo control que habían progresado al grupo de tratamiento. Sin embargo, se trata de una terapia en línea posterior (tras recaída) con un tratamiento que es el estándar en esa situación clínica, por lo que reproduce la situación de la práctica clínica real y no afectaría a las conclusiones del estudio.

Se adjunta en el anexo la evaluación del riesgo de sesgo para los diferentes dominios considerados en la herramienta diseñada por la *Colaboración Cochrane* para tal fin.

### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Con respecto al empleo de placebo como control, debido a que actualmente no se dispone de una alternativa en pacientes que hayan tenido resección completa con márgenes libres de enfermedad con o sin quimioterapia, el comparador se considera una opción adecuada.

El tiempo de tratamiento se establece en tres años, debido al argumento de que se han observado tasas significativas de recurrencia de enfermedad después de dos años con otros

tramientos ITK en otros estudios durante un seguimiento de dos años (estudio RADIANT con erlotinib (26)), por lo que se sugiere que debido a que osimertinib presenta una tolerabilidad mayor y que un tratamiento más duradero podría concurrir en un mayor beneficio clínico, el tiempo de tratamiento se considera adecuado.

La pauta de tratamiento para la indicación de este informe ha sido aprobada por la EMA y la FDA. Con respecto a los datos, podemos decir que son clínicamente relevantes dado que la ausencia de progresiones y recaídas en cáncer están íntimamente relacionadas con el pronóstico, no obstante, aún no se han obtenidos datos lo suficientemente maduros sobre la supervivencia global para emitir un juicio sobre la misma. Es importante destacar que la indicación de la EMA y FDA (para la cual se elabora el presente informe) es la siguiente: "*Tagrisso as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations*". Sin embargo, en el ensayo clínico se da osimertinib únicamente a pacientes después de QT adyuvante (normalmente dobles basados en platino) o pacientes que no son candidatos a QT adyuvante (por ser de bajo riesgo), condición que sí respeta la guía clínica más actualizada para CPNM de la NCCN. Por este motivo creemos que es importante aclarar que la indicación debería de estar supeditada a la condición de que el paciente haya recibido QT adyuvante o por el contrario no sea candidato a la misma, de forma previa a la introducción de osimertinib.

Si bien es cierto que no se han incluido pacientes con un estado basal deteriorado (WHO >1), considerando que los pacientes se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad, esta condición es representativa de la población general a la que está dirigida el estudio.

En el anexo II se muestra la tabla de evaluación de la validez externa del estudio.

## C. Relevancia clínica de los resultados

### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

La variable principal del ensayo fue medir la SLE, por una parte, en la población con estadio II-III A y en población general (incluyendo estadio IB). En el grupo II-III A de población se encontró una mejoría de SLE en el grupo osimertinib comparada con placebo con un HR de 0.17 (IC 99,06%: 0,11-0,26) con una p significativa ( $p < 0,0001$ ); la mediana de la SLE no se ha alcanzado en el brazo de osimertinib, debido a la inmadurez de los datos actuales, y en el grupo placebo la mediana es de 19,6 meses. En el análisis de seguimiento, calculando la mediana desde el tiempo de aleatorización hasta el evento, es de 22,1 meses en el grupo de osimertinib y 14,9 meses en el grupo placebo.

En el grupo de población general, el HR es de 0,20 (IC 99.12%: 0,15-0,27) con una p significativa ( $p < 0,0001$ ), por lo que permanece el beneficio hacia el grupo de osimertinib. No se ha alcanzado mediana en el brazo experimental y el en grupo placebo es de 27,5 meses. La mediana del seguimiento es de 22,1 meses para osimertinib y 16,6 meses en placebo.

Debido a la posible repercusión clínica del análisis de subgrupos, es importante observar los datos en pacientes que hayan recibido QT adyuvante previa frente a los pacientes que no han sido candidatos a QT adyuvante previamente. En este sentido, en el grupo de pacientes que han recibido QT adyuvante el HR es de 0,16 (IC 95%: 0,10-0,26) y en pacientes que no han recibido QT adyuvante el HR es de 0,23 (0,13-0,40), con una p de interacción de 0,3349, por lo que no encontramos diferencias entre ambos grupos, lo cual no es inesperado, puesto que ambos grupos de pacientes son diferentes en cuanto a características basales, porque los que han recibido QT adyuvante son pacientes de alto riesgo, mientras los que no la han recibido son los pacientes que en condiciones clínicas habituales hubieran recibido seguimiento sin ningún gesto añadido. Sin

embargo, no ocurre así en los subgrupos por estadios, por tipo de mutación y por historia previa de tabaquismo, por lo que vamos a valorar la aplicabilidad en la clínica de cada una de ellas.

- **Historia de tabaquismo:** si bien existen posibles diferencias, el análisis no se ha preespecificado y no existen datos de que osimertinib tenga mejor tasa de respuestas en fumadores. No hay estudios similares que analicen esta variable, por lo que la consistencia es dudosa. Por tanto, este análisis de subgrupos no muestra diferencias que puedan ser consideradas de forma fiable en la práctica clínica.
- **Estadios clínicos (IB vs II vs IIIA):** las posibles diferencias encontradas supondrían una mejoría mayor para los pacientes en el grupo IIIA, dado que el análisis fue preespecificado, el osimertinib ha sido probado en pacientes con CPNM metastásico con buenos resultados (FLAURA (27) y AURA3 (28) aunque para la indicación evaluada no hay estudios en condiciones similares, por lo que la consistencia es dudosa. Por todo esto la aplicabilidad práctica en la clínica es probable, es decir, los resultados del análisis de subgrupos podrían ser aplicables a la práctica clínica con prudencia, si la situación lo aconseja. Deberán ser tenidos en consideración si la intervención resulta más tóxica, difícil de utilizar o muy cara con respecto a sus alternativas.
- **Mutación del EGFR:** la diferencia entre grupos parece asignar una mayor eficacia en pacientes con mutación del Exón 19. Este análisis fue preespecificado, pero no se encuentran datos que permitan sustentar de forma biológicamente plausible una mayor funcionalidad dependiendo del tipo de mutación. La consistencia resulta dudosa al no tener referencias similares con las que comparar. Por todo ello, la fiabilidad de esta aparente diferencia en el análisis de subgrupos es dudosa, por lo que no debe ser tenida en consideración para la práctica clínica.

Aunque los resultados de la SLE pueden ser considerados de relevancia clínica, dada la importancia de no presentar recaídas como dato de buen pronóstico, el análisis intermedio se realizó después de 156 eventos (33% de madurez), en lugar de los 274 eventos planificados (50% de madurez). Por tanto, se considera necesario disponer de datos de eficacia actualizados. Además, los datos de SG no son maduros como para obtener conclusiones, se consideran exploratorios en el momento actual. No obstante, debido a los buenos datos de SLE y que los mismos se reflejan en el análisis de subgrupos, la diferencia se considera clínicamente relevante. La ESMO concede a osimertinib para esta indicación un nivel "A" de beneficio clínico, lo que se corresponde con un beneficio clínicamente sustancial sobre la patología con la indicación evaluada en este informe. (29)

## C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Conforme a los resultados aportados por la búsqueda bibliográfica al comienzo del informe, se encontró que para la indicación que se estudia no existe una alternativa terapéutica. La única alternativa después de la cirugía completa del tumor es la observación o la QT adyuvante (normalmente basada en doblete de platino), por lo que el ensayo cubre las opciones, pues se da osimertinib en el grupo de pacientes sin QT adyuvante y en el grupo de QT adyuvante (después de esta, con un periodo de lavado de mínimo 4 semanas). Por tanto, consideramos que no procede abordar este punto, por no existir una situación susceptible de valorar la equivalencia terapéutica.

## C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede.

### 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

Detección de mutación EGFR. Delección del exón 19 o mutación L858R, en combinación o no con la mutación T790M usando el test: “EGFR Mutation Test on tissue samples Cobas® de Roche, es un test aprobado por la FDA estadounidense.

En el ensayo clínico ADAURA, la determinación del estado mutacional de EGFR fue realizada usando ADN de tejido tumoral por biopsia.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 08/09/2021 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline con los siguientes descriptores: “Osimertinib”, “Resected”, “EGFR”, “Non-small-cell lung cancer”, obteniendo 28 resultados. En su gran mayoría son estudios descriptivos narrativos que hablan sobre la nueva indicación para osimertinib y resumen de las conclusiones que en este informe se redactan. No hay actualmente revisiones sistemáticas publicadas sobre la indicación evaluada.

Se obtiene un metaanálisis que incluye 11 estudios y 1900 pacientes. Este metaanálisis evalúa el beneficio de la administración de inhibidores de tirosina quinasa del EGFR como tratamiento adyuvante con o sin QT frente a placebo con QT. Los resultados muestran un beneficio en términos de SLE a favor de la administración de los inhibidores de tirosina quinasa del EGFR (HR 0,42; IC95%, 0,31-0,57). En términos de SG se evalúan 8 estudios que incluyen 955 pacientes y muestra un beneficio en SG (HR 0,62; IC95%, 0,45-0,86) a favor de la administración del tratamiento adyuvante con inhibidores de tirosina quinasa del EFGR (30) (33).

#### 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

Recuperamos la búsqueda bibliográfica del apartado anterior y no se han encontrado comparaciones indirectas publicadas.

##### 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

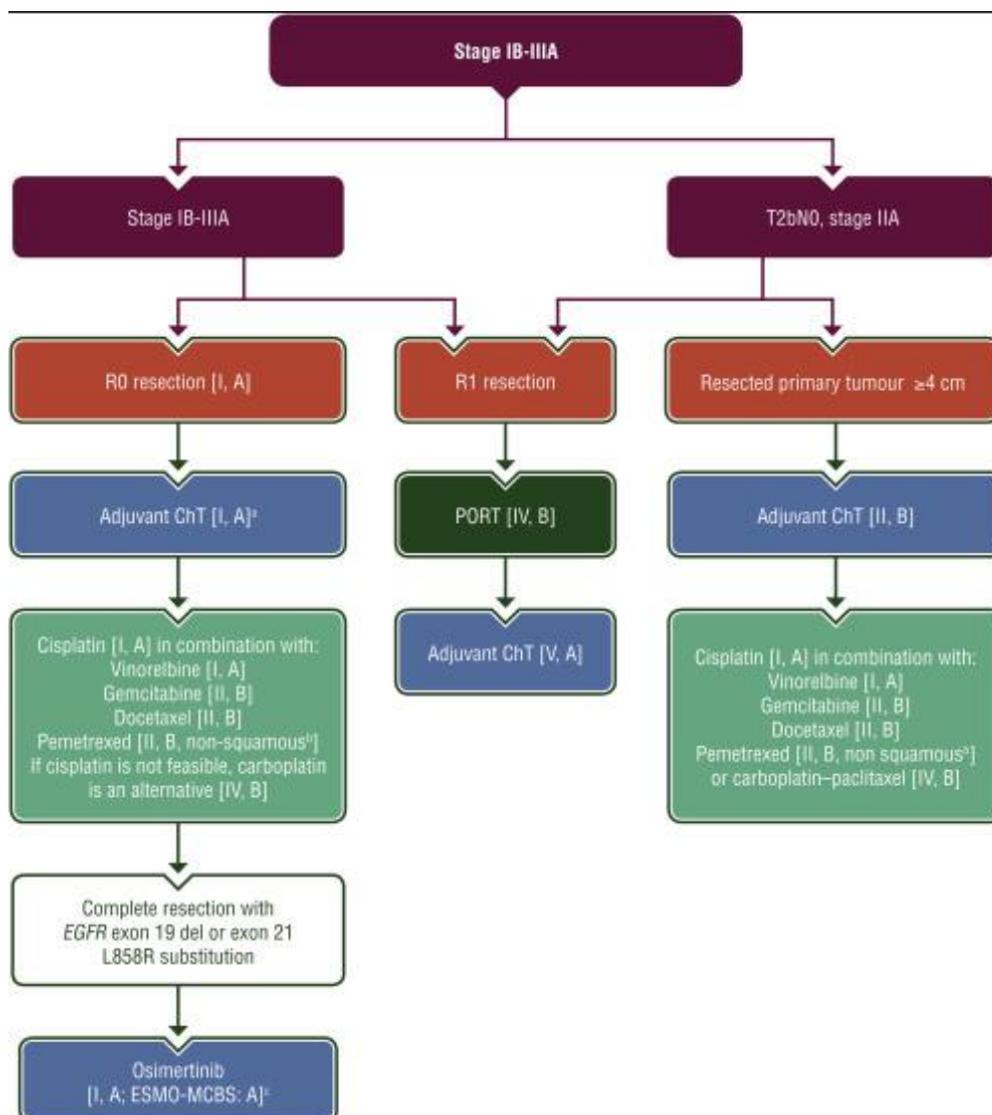
No procede, ya que no hay alternativas adicionales propuestas en esta indicación clínica.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

##### -ESMO (Sociedad Europea de oncología médica)

En la última actualización de la guía ESMO para el tratamiento de CPNM no metastásico de septiembre de 2021 (29) se añade la nueva indicación para osimertinib en el esquema de tratamiento: “Osimertinib is indicated for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with stage IB-IIIa NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations”. Dejando en incertidumbre si debiera darse en los casos en los cuales se daría QT adyuvante en sustitución al platino. No obstante, en esta misma guía en su figura 6 sobre algoritmo de tratamiento en estadio IB-IIIa, osimertinib está indicado después de la QT adyuvante de uso clínico habitual:



### **-NCCN (Red Nacional Integral estadounidense del Cáncer)**

La NCCN en su guía para el tratamiento del CPNM 3.2023 (10) establece la indicación de osimertinib con la siguiente condición: 80mg de osimertinib al día están indicados en pacientes con resecciones tumorales completas (R0), con márgenes libre de enfermedad tumoral, en estadios IB-III A o estadio IIIB (solo T3,N2), con mutación de EGFR (delección del exón 19, L858R) después de QT adyuvante o en los casos donde no está indicada la quimioterapia basada en platino. Para los pacientes que tienen estas mutaciones de EGFR y niveles de PD-L1 del 1 % o más, solo recomiendan osimertinib; no recomienda usar 1) terapia de agente único con atezolizumab o pembrolizumab; o 2) terapia combinada con osimertinib más atezolizumab o pembrolizumab. En la última actualización de 2023 (Versión 1), la NCCN amplió los criterios para usar osimertinib, atezolizumab o pembrolizumab adyuvantes para pacientes elegibles con CPNM en estadio IIIB (solo T3, N2) en etapa temprana completamente reseca (R0).

En este caso condiciona el uso a solo los casos en los que o bien la QT adyuvante no se da (la opción es la observación) o para después de la QT adyuvante cuando está indicada. Esta indicación está en una mayor consonancia con las condiciones en las que se ha realizado el ensayo clínico pivotal, por lo que creemos que es bastante acertada.

### **5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

Actualmente la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) tiene su última guía sobre el cáncer de pulmón no microcítico fechada en 2018 que indica después de resección completa en estadios iniciales (II y III) adyuvancia con 4 sesiones de QT basada en un régimen de cisplatino (32)

La SEOM ha realizado un informe de evaluación de osimertinib en esta indicación y en las conclusiones finales indican que el diseño del estudio y la ausencia de datos de SG, junto al importante impacto económico de la administración de Osimertinib adyuvante durante 3 años en el CPNM EGFRm estadios IB-III A sometidos a cirugía radical con intención curativa, suponen importantes limitaciones a la hora de implementar los resultados del estudio ADURA en la práctica clínica. Sin embargo, dada la magnitud del beneficio en términos de SLE evidenciada en un contexto en el que no se dispone de tratamiento dirigido alternativo, SEOM recomienda valorar el uso de Osimertinib en esta indicación. Es importante señalar que en la valoración realizada del análisis de subgrupos con los datos del estudio, concluyen que osimertinib como tratamiento adyuvante en el CPNM EGFRm reseca en estadios IB-III A ha demostrado su eficacia en términos de SLE en todos los subgrupos analizados e independientemente del estadio, la administración o no de tratamiento quimioterápico adyuvante, el tipo de mutación sensibilizadora en EGFR (delección del exón 19 o sustitución del exón 21) y raza (asiática frente a no asiática). El beneficio parece, no obstante, aumentar con el estadio: a mayor estadio mayor beneficio (HR para SLE 0.12, 0.17 y 0.39 para los estadios III A, II y IB respectivamente); en la delección del exón 19 y en la raza no asiática (33).

Se publica a fecha 14 de febrero de 2023 el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de osimertinib (Tagrisso®) en cáncer de pulmón no microcítico en adyuvancia (34): se concluye que con los datos disponibles hasta el momento, osimertinib es una opción de tratamiento preferible al seguimiento clínico activo en pacientes con CPNM estadio IB-III A (7ª AJCC), con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R), sin progresión de la enfermedad tras resección quirúrgica completa y tras el tratamiento de quimioterapia adyuvante estándar basada en platino, y con buen estado funcional (ECOG 0-1). En los pacientes que no sean subsidiarios de quimioterapia adyuvante, osimertinib es una opción tras la evaluación del balance beneficio/riesgo en cada caso. Osimertinib no debe sustituir a la adyuvancia con quimioterapia si esta se

encuentra indicada. Osimertinib se administrará hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta los 3 años de tratamiento.

#### 5.4.3 Opiniones de expertos

Sin información adicional.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

Sin información adicional.

### 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

#### 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica realizada es la descrita en el apartado de eficacia, que ofrece como resultado al ensayo clínico pivotal para la indicación evaluada, el ensayo ADAURA.

#### 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

La seguridad evaluada en el ensayo clínico ADAURA se realizó con un total de 680 pacientes en los que se comparó osimertinib frente a placebo. En dicho estudio, la media de exposición a osimertinib fue de 21,7 meses [sd 10,61] mientras que en el brazo de placebo fue de 18,6 [sd 10,71].

El porcentaje de eventos adversos en el grupo de osimertinib fue del 97,6%, de los cuales fueron relacionados con el tratamiento un 90,5% y en el grupo placebo del 89,2% de los cuales se relacionó con el tratamiento un 56%.

El acontecimiento adverso que se registró de manera más frecuente en ambos grupos fue diarrea, con una diferencia de proporción entre osimertinib y placebo (46,3% y 19,8% respectivamente). Dentro del grupo osimertinib se presentaron eventos adversos frecuentes (>10%) que son mayores en frecuencia que en el brazo control; paroniquia (25,2% vs 1,5%), sequedad de piel (23,4% vs 6,4%), prurito (19,3% vs 8,7%), tos (18,4% vs 16,6%), estomatitis (17,5% vs 4,1%), nasofaringitis (13,9% vs 10,2%), infecciones respiratorias de vías altas (13,4% vs 10,2%), disminución del apetito (13,1% vs 3,8%), úlceras orales (11,6% vs 2,3%) y dermatitis acneiforme (11% vs 4,7%).

Con respecto a los eventos adversos graves (categorizados en el estudio como un grado CTCAE  $\geq 3$ ), un total de 68 pacientes (20,2%) en el brazo osimertinib y 46 pacientes (13,4%) en el brazo placebo. Dentro de estos, solo fueron efectos adversos de grado 4, 3 pacientes (0,9%) en el grupo de osimertinib (apendicitis, hiperuricemia e hipopotasemia) y 1 paciente (0,3%) en el brazo placebo (neutropenia). El evento adverso grave más frecuente en el brazo de tratamiento fue diarrea con un total de 8 pacientes (2,4%), estomatitis con 6 pacientes (1,8%) y neumonía en 4 pacientes (1,2%). En el caso del tratamiento con placebo, lo más frecuente fue con 4 pacientes en cada caso (1,2%) hipertensión y neumonía. No se registraron eventos adversos con el resultado de muerte en ninguno de los brazos de tratamiento.

Se consideraron en el ensayo clínico una serie de eventos adversos de especial interés (AESI) para el grupo de osimertinib, en base a los estudios previos con el fármaco (AURA y FLAURA), se predefinieron dos AESI para osimertinib: Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y fallo cardíaco (medido por la disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)). Con respecto a la EPI, se notificaron 10 pacientes en el brazo de osimertinib (3%) y ningún paciente en el grupo placebo. De los 10 pacientes con EPI solo 1 paciente fue severo debido a que fue

hospitalizado. Con respecto al fallo cardíaco, se hizo una medición basal del LVEF en el 100% de los pacientes en el grupo de osimertinib y en un 99,4% de los pacientes con placebo, 16 pacientes en el brazo osimertinib (4,7%) y 10 pacientes en el brazo placebo (2,9%) de notificaron como fallo cardíaco por una disminución del LVEF medido por ecocardiografía. La mayoría fueron de grado 1 o 2 (13/16 pacientes en osimertinib y 9/10 en placebo).

Los eventos adversos que produjeron una interrupción del tratamiento (DAE) fueron más frecuentes en el brazo de osimertinib (37 pacientes, un 11% vs 10 pacientes, un 2,9%). En el grupo de tratamiento con osimertinib el DAE más frecuente fue la EPI (8 pacientes, un 2,4%), en el grupo placebo no se especifican.

En la tabla se muestran la siguiente tabla se registran los eventos adversos más frecuentes en el estudio ADAURA (>10%) en el brazo osimertinib y brazo placebo.

**Tabla 7. Seguridad evaluada en: Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection. J Clin Oncol. 2020;3.**

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Osimertinib N=337	Placebo N= 343	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
-Diarrea	156(46,29%)	68(19,83%)	26,47% (18,71% a 32,25%)	0,000	4 (3 a 5)
-Paroniquia	85(25,22%)	5(1,46%)	23,76% (18,8% a 25,81%)	0,000	4 (4 a 5)
-Sequedad de Piel	79(23,4%)	22(6,41%)	17,03% (11,77% a 22,26%)	0,000	6 (4 a 8)
-Prurito	65(19,29)	30(8,75%)	10,54% (5,33% a 15,73%)	0,001	9 (6 a 19)
-Tos	62 (18,4%)	57 (16,62%)	1,16% (-4,5% a 6,95%)	0,690	7(6 a 11)
-Estomatitis	59 (17,51%)	14 (4,08%)	13,43% (8,72% a 17,97%)	0,000	
-Nasofaringitis	47 (13,95%)	35(10,2%)	3,74% (-1,21% a 8,66%)	0,134	11(8 a 21)
-Infecciones respiratorias de vías altas	45 (13,35%)	35(10,2%)	2,73% (-2,15% a 7,62%)	0,268	11 (8 a 19)
-Disminución del apetito	44(13,06%)	13(3,79%)	8,97% (4,17% a 13,6%)	0,000	16 (10 a 47)
-Úlceras orales	39(11,57%)	8(2,33%)	9,24% (-5,22% a -12,95%)	0,000	
-Dermatitis aceniforme	37(10,98)	16(4,66%)	6,31% (2,13% a 10,34%)	0,002	

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

La comparación de osimertinib con ausencia de tratamiento adicional (placebo) que corresponde al escenario clínico evaluado ya se ha hecho en el ensayo clínico y se comenta en el apartado anterior.

Adicionalmente, se puede realizar una comparación entre el estudio ADAURA (pacientes con adyuvancia) y los datos de seguridad de los ensayos clínicos con osimertinib en CPNM en pacientes en estadios avanzados o metastásico, que son los estudios FLAURA y AURA. El "pool" de pacientes incluidos en el estudio de seguridad de los ensayos de enfermedad avanzada o metastásico comprenden el estudio en fase I, II, y III de AURA (853 pacientes) y el estudio en fase III FLAURA (279 pacientes) y suman un total de 1132 pacientes con una media de seguimiento de 15,4 meses [sd=9,56].

La proporción de pacientes con SAE con un grado CTCAE mayor o igual a 3 fue más bajo en el brazo de osimertinib del ensayo ADAURA que en el brazo de osimertinib en la población de los estudios FLAURA y AURA, siendo consistente con lo que cabría esperar dado que las poblaciones con un estado de enfermedad menor tienen menos probabilidad de presentar eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes son también consistentes en los estudios con osimertinib, siendo la más frecuente diarrea. La mayor parte de los AE fueron de baja severidad o moderada (grado CTCAE 1 o 2), con solo una pequeña proporción de pacientes en ambos grupos (adyuvancia y tratamiento en avanzado/metastásico) que reportaran un grado mayor de gravedad, pero se presentaron con menos frecuencia en los tratados con osimertinib en adyuvancia que en primera o segunda línea en tratamiento de CPNM avanzado/metastásico.

Dentro de los términos AESI, EPI y fallo cardiaco, cabe destacar que también se presentaron en los otros ensayos con osimertinib (FLAURA y AURA) y con una frecuencia similar que en el ensayo ADAURA, si bien los casos reportados en este ensayo fueron menos severos que la población de pacientes con enfermedad avanzada; en ADAURA no hubo casos de EPI notificados, mientras que en la población de pacientes con enfermedad avanzada se reportaron 5.

En el ensayo clínico ADAURA, se encontraron seis nuevas reacciones adversas que no se habían documentado previamente con uso de osimertinib: alopecia, epistaxis, eritrodisestesia palmo plantar, úlceras orales, disminución del apetito y aumento de la creatinina plasmática. La alopecia se añadió como una reacción común, basado en un mecanismo de plausibilidad biológica basada en el efecto de osimertinib en la proliferación de queratinocitos y producción de queratina, además de que se ha reportado alopecia en otros ITK-EGFR. La epistaxis fue reportada como común, considerando una posible alteración de la mucosa nasal, el desbalance entre el grupo osimertinib y placebo y el haberse presentado previamente en otros ITK-EGFR. El resto se consideraron como reacciones adversas infrecuentes. Después de la comercialización se añadió a la lista de reacciones adversas la urticaria.

En conclusión, los datos de seguridad de ADAURA son consistentes con el conocimiento previo de la seguridad de osimertinib en previos estudios, siendo menos frecuente los SAEs en ADAURA que en el resto de los estudios.

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Con fecha del 13/09/2021 se ha realizado una búsqueda en PubMed utilizando los descriptores "Epidemiologic studies", "osimertinib", "Non small-cell Lung Cancer", sin encontrar resultados. Se buscaron notas de seguridad e información post-autorización en la base de datos de la FDA estadounidense, MedWatch, sin encontrar notas de seguridad ni boletines informativos al respecto. En CIMA, de la AEMPS, buscamos el medicamento osimertinib, tanto la presentación de 40mg como la de 80mg, y no se encontraron notas ni avisos de seguridad. En la página de Tagrisso® de la EMA, tampoco existen alertas ni notas sobre seguridad.

Se han revisado las bases de datos de notificaciones de reacciones adversas, en POWER BI en la AEMPS y en ORACLE BI en la EMA, sobre osimertinib, encontrando los siguientes resultados:

- POWER BI, AEMPS: se encontraron un total de 72 casos reportados. Lo más frecuente con 19 casos son los englobados dentro del SOC trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (figura 6.)

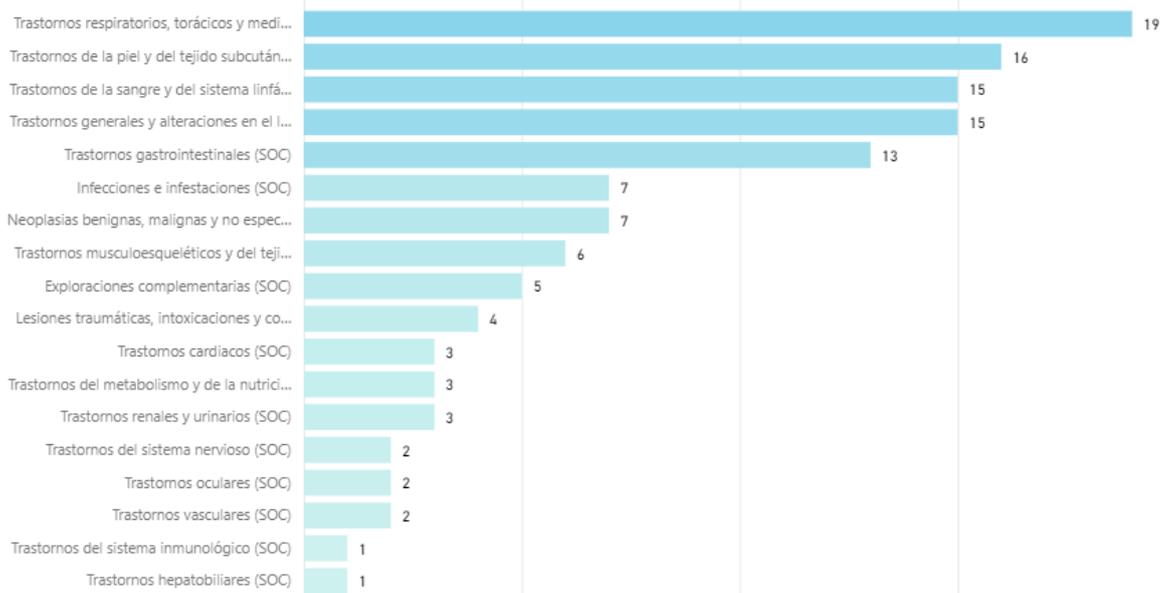


Figura 6: Casos notificados por órganos y sistemas. AEMPS, 01 septiembre 2021-Osimertinib.

- ORACLE BI, EMA: se han reportado un total de 5768 casos. Lo más frecuente con 1915 casos notificados, son los casos englobados dentro del SOC de enfermedades respiratorias, torácicas y mediastínicas, de los cuales la mayor parte (1045 casos) con una edad comprendida entre 65-85 años. (figura 7.).

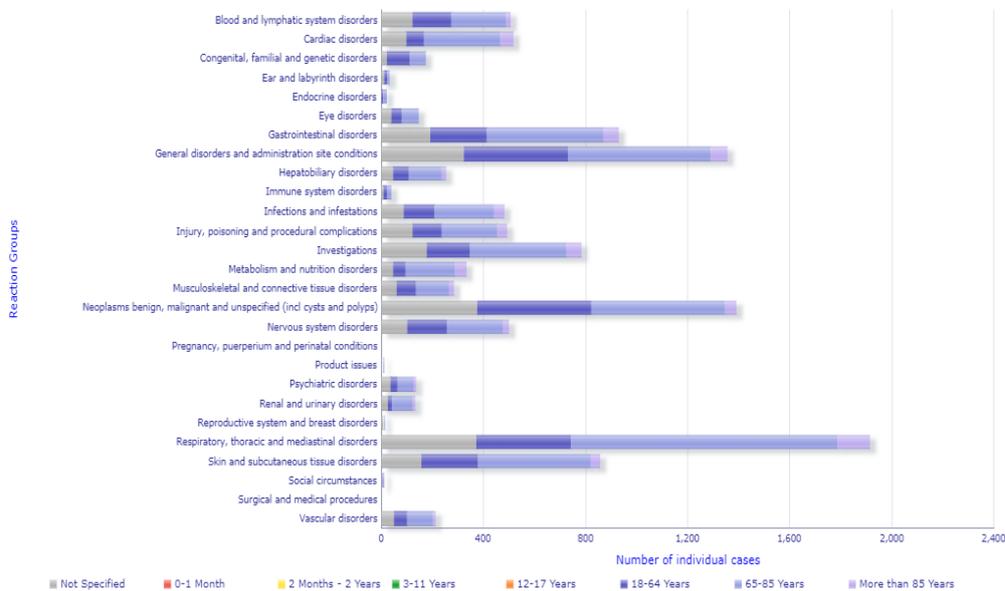


Figura 7: Cases reported by Reaction groups for Osimertinib. EMA, 11 de septiembre de 2021.

#### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

El perfil de seguridad de osimertinib ha sido evaluado en relación con los siguientes factores intrínsecos:

- Sexo (hombre, mujer).
- Grupo de edad (<65 años, 65-75 años y mayores de 75 años).
- Raza (Blanco, Negro o afroamericano, asiático, otro).
- Estado general, medido por la escala WHO (0 y 1).

De acuerdo con el análisis farmacocinético, no existe impacto significativo en el estudio de seguridad sobre el sexo, la raza, la edad o el estado general en la exposición a osimertinib. Con las siguientes salvedades:

- En los ensayos clínicos ADAURA, FLAURA y AURA3 (N=1479), el 43% de los pacientes tenía 65 años o más, el 12% tenía 75 años o más. En comparación con los sujetos más jóvenes (<65 años), los sujetos mayores de 65 años presentaron reacciones adversas que condujeron a modificaciones de la dosis de osimertinib con mayor frecuencia (16% frente al 9%). Los pacientes con edad avanzada se notificaron más reacciones adversas de grado 3 o mayor (13% frente al 8%).
- Con respecto al peso corporal bajo, hay que destacar que en pacientes con un peso menor de 50kg se notificaron frecuencias mayores de AE de grado 3 o mayor (46% vs 31%).

Con respecto a los factores extrínsecos, se hizo una evaluación según la historia tabáquica del paciente, según historia de haber fumado alguna vez o no haber fumado nunca. No se hallaron diferencias significativas en seguridad entre ambos brazos de tratamiento en relación con la historia tabáquica.

### 7. AREA ECONÓMICA

#### 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

**Tabla 8. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s para osimertinib en adyuvancia en pacientes con CPNM con resección completa y mutación del EGFR. Estudio ADAURA.**

	Osimertinib 80 y 40 mg comprimidos	No tratamiento
Precio unitario (PVL+IVA) *	194,55 €	0
Posología	80 mg/24 h	0
Coste día	194,55 €	0
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	71.010,75 €/año	0
Costes directos asociados	no estimados	0
Coste global o coste global tratamiento/año	71.010,75 €/año	0
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	71.010,75 €/año	Referencia

\* Precios obtenidos con nomenclátor en el momento de realización de la tabla, con la deducción del 7,5% decretado por el RD 8/2020 y el 4% de IVA: 29/06/2023.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad utilizando un posible descuento del 57,23% del PVL, plasmamos los datos en la siguiente tabla:

**Tabla 9. Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s para osimertinib en adyuvancia en pacientes con CPNM con resección completa y mutación del EGFR. Estudio ADAURA. Precio con descuento.**

	Osimertinib 80 y 40 mg comprimidos	No tratamiento
Precio unitario (PVL+IVA) *	111,34€	0
Posología	80 mg/24 h	0

Coste día	111,34 €	0
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	40.639,1 €/año	0
Costes directos asociados	no estimados	0
Coste global o coste global tratamiento/año	40.639,1 €/año	0
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	40.639,1 €/año	Referencia

\* Precios obtenidos con nomenclátor en el momento de realización de la tabla con un descuento del 34,6%, con la deducción del 7,5% decretado por el RD 8/2020 y el 4% de IVA: 29/06/2023.

## 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE, Embase y las bases de datos del *Centre for Reviews* utilizando los siguientes descriptores: "osimertinib" "adjuvant" y "cost" el 15/09/2021, obteniendo como resultado cinco publicaciones. Cuatro de ellos son estudios descriptivos que discuten y presentan los datos del estudio ADAURA y uno de ellos es un estudio de coste eficacia con los datos del estudio ADAURA, que es el que hemos seleccionado para representar en la tabla de datos, no obstante, dicho estudio corresponde a un abstract presentado en congreso, por lo que no disponemos del estudio completo, con la limitación de datos que ello conlleva. (35)

### Tabla 10. Lemmon C, Zabor EC, Pennell NA. Modeling the cost-effectiveness of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol.* 2021;39.

- **Tipo de estudio:** coste eficacia
- **Fuente de datos:** Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection. *J Clin Oncol.* 2020;38. Estudio ADAURA.
- **Perspectiva:** datos de reembolso de Medicare, EE.UU.
- **Modelización:** modelo de Markov
- **Población del escenario base:** pacientes con CPNM resecaados, en estadios IB-II-IIIa.
- **Variables principales de resultado:** coste incremental por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) ganado.
- **Horizonte temporal:** 10 años
- **Costes y valores de utilidad incluidos en el estudio:** test EGFR, coste Osimertinib, Coste de cuidados en pacientes sin evidencia de progresión, diagnóstico de progresión de enfermedad, cuidados de pacientes con progresión de enfermedad, coste promedio de tiempo de vida con progresión en sistema nerviosos central, costes de pacientes paliativos, costes del manejo derivado de los eventos adversos.
- **Cálculo de costes (GRDs, e-Salud, ...):** sin datos
- **Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:** sin datos
- **Análisis de sensibilidad:** sin datos
- **Conflicto de interés:** sin datos

COSTES	Osimertinib	Placebo	Incrementos
Costes del antes de progresión	\$ 505.775	\$ 2.388	\$ 503.387
Costes después de progresión	\$ 255.638	\$ 379.047	\$ -123.409
Costes totales	\$ 800.697	\$ 502.937	\$ 297.760
EFFECTOS	Osimertinib	Placebo	Incrementos
AVGs ganados	-	-	-
AVACs ganados	-	-	-
Utilidad calculada	-	-	-
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL			CEI
Osimertinib en adyuvancia			\$317,119/ AVAC

Las conclusiones del estudio es que realizar adyuvancia con osimertinib durante tres años es más rentable, si uno está dispuesto a pagar 317,119 dólares por AVAC ganado, con la mayoría de los costes distribuidos en los primeros tres años, además se ha realizado un análisis de sensibilidad con un descuento sobre el fármaco sobre el 50% que supondría un CEI de 115,419 dólares. No obstante, existen una serie de limitaciones con respecto a este estudio que limitan su interpretación:

- En el mismo estudio se declara que se ha realizado un análisis de sensibilidad determinista para evaluar el impacto de la supervivencia global, estimando que el beneficio será de un 25-30% sobre placebo.
- El CEI calculado en el descuento se hace en base a considerar que haya datos de SG que beneficien a osimertinib.
- Los datos publicados sobre el estudio provienen de un abstract de una presentación en un congreso, por lo que no disponemos del estudio en su totalidad para manejar todos los datos y la metodología al completo.

La realidad sobre el coste eficacia de osimertinib en terapia adyuvante se deberá tener cuenta cuando existan datos maduros sobre la supervivencia global del estudio ADAURA.

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

**Tabla 11. Coste Eficacia Incremental (CEI)**

**VARIABLES BINARIAS**

Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Estudio ADAURA	Secundario (tasas)	Tasa de SLE a los 24 meses	Osimertinib vs Placebo	2 (2-3)	71.010,75€	142.021,5€/AVAC (142.021,5-213.032,25)

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Realizando un análisis de sensibilidad con un posible descuento del 57,23% del PVL, se obtiene un coste incremental de 40.639,1€ y un CEI del 81.278,2€/AVAC (81.278,2-121.917,3).

Para la obtención de estos datos se han obtenido el porcentaje de pacientes que no han presentado evento en el grupo osimertinib contra placebo a los 24 meses, al no disponer de datos maduros que aporten una mediana de SLE. Este ajuste tiene un límite a la hora de ser interpretado, porque se ha realizado una medición puntual en el tiempo que no estaba preespecificado en el estudio. Se ha tomado el punto de 24 meses, al ser un año de seguimiento poco tiempo para la evolución del estudio, con NNT de 1 (1-1), que podría aportar datos que sobreestimen la eficacia de osimertinib, y no hemos seleccionado el punto a los 36 meses al existir pocos pacientes a riesgo en ese punto y no ser datos que nos aporten fiabilidad (NNT de 5 (4-8)). Por todo lo anterior comentado se ha seleccionado el punto intermedio de 24 meses para realizar los cálculos, no obstante recordar que estos datos son de difícil interpretación, pero es la única alternativa posible, al no disponer de otros datos como la mediana o un corte a más largo plazo, debido a la inmadurez de los datos actuales del estudio.

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

**Tabla 12. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual**

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
5	40.639,1€	2	203.195,5 €	2,5

Se han estimado un total 5 a 6 pacientes que serán susceptibles de ser tratados en nuestro hospital. Se han tomado estos datos en función de la incidencia de cáncer de pulmón en Andalucía (35) . Para adecuar el tipo de pacientes a los pacientes estudiados se ha estimado la proporción de pacientes en estadios localizados (I-III A) de CPNM con mutaciones del EGFR tipo Ex19del y L858R. Aproximadamente el 85% de los cánceres pulmonares son CPNM en España (36) y de estos el 16,6% tiene mutación de EGFR (37), de estos el 25% se diagnostican en estadios localizados (I-III) (38). Esto dividido entre los 4 distritos de área sanitaria en la provincia

se estima que entre 5-6 pacientes son los que serán subsidiarios de recibir el tratamiento aquí en este hospital. Realizando el mismo cálculo para Andalucía, el número de pacientes sería de 131.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 203.195,5 € y para Andalucía sería de 5.323.722,1€. El número estimado de pacientes durante el periodo de un año en los que se evitaría una recaída antes de 2 años será de entre 2 y 3 (según los datos inmaduros de SLE a los 24 meses).

## 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

### 8.1 Descripción de la conveniencia

Osimertinib se administra vía oral.

### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La efectividad de los tratamientos puede verse comprometida por la falta de adherencia a los mismos. En el caso de osimertinib, el lugar de administración (domicilio vs. hospital de día), podría influir negativamente en la adherencia al tratamiento, lo que podría traducirse en una pérdida de efectividad.

## 9. AREA DE CONCLUSIONES.

### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínicos terapéuticos.

- La evidencia de osimertinib en el tratamiento de CPNM en fase IB-III A con del EGFR proviene del ensayo pivotal ADAURA, un estudio fase III, aleatorizado y doble ciego.
- Con osimertinib se observó una mejora en SLE frente a placebo con un HR de 0,20 (IC ajustado 99,12%;0,14-0,30) siendo esta diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante. No se han llegado a obtener medianas en el grupo de osimertinib en SLE debido a la inmadurez de los datos.
- Hasta la fecha, no disponemos de resultados maduros de SG, la cual consideramos variable clave para confirmar el beneficio adicional de osimertinib en esta nueva indicación frente a placebo. Una mayor madurez de los resultados de SLKP y SG deberá confirmar un punto clave para la valoración de este fármaco: si se aumenta el porcentaje de pacientes que quedan libres de enfermedad a largo plazo (efecto curativo).
- Asimismo, los datos maduros de SG permitirán comprobar qué beneficio supone adelantar el uso de osimertinib a la adyuvancia, lo que supone mermar el arsenal terapéutico disponible luego tras la recaída.
- En el análisis de subgrupos, se demostró superioridad de osimertinib en el grupo con QT previa tanto como en el grupo que no era subsidiario de QT adyuvante previa con doblete de platino. No obstante, no hay diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que no podemos concluir que haya un grupo que se beneficie más que el otro. Esto es importante con respecto al grupo de pacientes con estadio IB-II con riesgo menor de recidiva, que no son candidatos a quimioterapia adyuvante, pero se benefician del uso de osimertinib en adyuvancia. Con respecto al resto de análisis de subgrupos, solo han

mostrado interacción, la historia de tabaquismo previa, el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación del EGFR, pero las posibles diferencias no cuestionan el beneficio, sino que apuntan solo a la magnitud de este. Además, su fiabilidad presenta algunas dudas y no se consideran aplicables para la decisión clínica, respectivamente.

- Además de la inmadurez de los datos actuales, el ensayo ADAURA tiene una limitación importante a la hora de interpretar los resultados y es la heterogeneidad de los pacientes estudiados. En el estudio, osimertinib se administra en todos los casos cuando normalmente el paciente quedaría en observación. Sin embargo, esto incluye dos tipos de pacientes diferentes: los que han recibido adyuvancia previa con platino y los que no son subsidiarios de recibir adyuvancia con quimioterapia, bien por incompatibilidad de cualquier tipo o bien por buen pronóstico. El estudio realiza dos análisis; uno de la población total y otro de los grupos II-III A (excluyendo el IB) y limita el grupo IB hasta el 30. En cualquier caso, como ya hemos visto, el análisis de subgrupos no muestra diferencias entre pacientes que han recibido quimioterapia y los que no son candidatos a la misma.
- Es preciso remarcar una cuestión importante: la indicación aprobada en EMA y FDA, a diferencia de las guías clínicas, no limita el uso de osimertinib a pacientes que hayan recibido quimioterapia adyuvante o no sean candidatos, y eso incluiría el uso de osimertinib como sustitutivo de la quimioterapia adyuvante. Esto sería un uso inadecuado que habrá que evitar, pues no se ha usado de esa forma en el ensayo clínico pivotal (ADAURA), sino tras quimioterapia cuando el paciente era candidato. Para evaluar tal uso, habría sido necesario comparar osimertinib con quimioterapia o con esta y osimertinib. En este sentido, cabe recordar uno de los criterios de inclusión: “presentar al momento de la aleatorización una recuperación completa de la cirugía y el tratamiento estándar posoperatorio (si procede)”.
- Es necesario que se haya completado una resección completa del tumor primario. Los márgenes deben de estar libres de tumor. Esto fue un criterio de inclusión en el ensayo pivotal ADAURA y forma parte de la indicación aprobada.
- Respecto al perfil de seguridad, se encontró que los eventos adversos eran similares a estudios previos con osimertinib (estudios FLAURA y AURA). Siendo lo más frecuente diarrea y presentándose reacciones adversas no descritas anteriormente como alopecia, epistaxis, eritrodisestesia palmo plantar, úlceras orales, disminución del apetito y aumento de la creatinina plasmática, siendo ellas evaluadas como plausibles.
- Los eventos adversos fueron mayores en el brazo osimertinib que en el brazo placebo, produciéndose eventos adversos de especial interés con osimertinib ya descritos previamente como el fallo cardíaco (medido por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y la enfermedad pulmonar intersticial, no obstante, la frecuencia fue baja y la gravedad leve o moderada.

## **B) Coste, coste eficacia incremental e impacto presupuestario.**

- El coste por tratamiento con osimertinib es de 71.010,75 €/año, aunque este coste puede ser inferior según un análisis de sensibilidad realizado con un coste por envase inferior (posible descuento del 57,23%). En este caso, el coste por paciente sería de 40.639,1€/año.
- El coste incremental respecto a la terapia de referencia (placebo) es de 71.010,75 €/año, 40.639,1€/año si realizamos análisis de sensibilidad con un menor coste por envase.
- El coste eficacia incremental frente a la terapia de referencia estaría en torno a los 142.021,5€/AVAC por año de vida libre de progresión ganado (81.278,2€/AVAC según análisis de sensibilidad).
- Se estima que durante un año serán tratados un total de 5 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 203.195,5 €. El número

estimado de pacientes que inician tratamiento en el período de un año y que obtendrán beneficio consistente en evitar la recaída antes de los 2 años, será de entre 2 y 3 (según los datos inmaduros de la SLE de progresión a los 24 meses).

## 9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

Con los datos disponibles hasta el momento, osimertinib es una opción de tratamiento preferible al seguimiento clínico activo en pacientes con CPNM estadio IB-III A (7ª AJCC), con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R), sin progresión de la enfermedad tras resección quirúrgica completa y tras el tratamiento de quimioterapia adyuvante estándar basada en platino, y con buen estado funcional (ECOG 0-1). En los pacientes que no sean subsidiarios de quimioterapia adyuvante, osimertinib es una opción tras la evaluación del balance beneficio/riesgo en cada caso. Osimertinib no debe sustituir a la adyuvancia con quimioterapia si esta se encuentra indicada. Osimertinib se administrará hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, o hasta los 3 años de tratamiento

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para TAGRISSO® (osimertinib) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-III A tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R)]

*Se considera que los pacientes no candidatos a QT basada en platinos serían aquellos con los siguientes criterios:*

- Edad > 70 años
- ECOG > 1
- Insuficiencia renal preexistente (CrCL < 60 ml/min)
- Insuficiencia auditiva preexistente (por la neurotoxicidad, particularmente ototóxico)
- Alteración hepática mayor o igual grado II Child-Pugh B
- Mielosupresión
- Alteraciones neurológicas grado I
- Otras comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial no controlada, alteraciones pulmonares, anemia e insuficiencia cardíaca.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Las semanas en las que se propone iniciar el tratamiento adyuvante con osimertinib, basándonos en los criterios de inclusión del ensayo pivotal (período mínimo entre la cirugía y la aleatorización) serían:

- El tratamiento no podrá comenzar dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía.
- Antes de 10 semanas para los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante.
- Un tiempo de no más de 26 semanas para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (y entre la semana 2 y 10 desde la última dosis de QT).
- Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades del tratamiento anterior superiores al Grado 1 de CTCAE, con la excepción de la alopecia y la neuropatía relacionada con la terapia previa con platino de Grado 2.

Deberá considerarse la continuación del tratamiento hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En el estudio pivotal se cumplió con el criterio de suspensión del tratamiento, hasta un máximo de 3 años.

#### 9.4 Plan de seguimiento

### 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer IN del. Información general sobre cáncer de pulmón [Internet]. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro>.
2. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, Battaglia A, Picciotto M, Adamo V. Heterogeneous responses to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with uncommon EGFR mutations: New insights and future perspectives in this complex clinical scenario. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. 2019.
3. SEOM. Cáncer de Pulmón-Síntomas [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=2>
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Cifras del cáncer en España 2020. 2020. 2020. 36 p.
5. Assosiation AL. Lung Cancer Fact Sheet [Internet]. [cited 2021 Sep 2]. Available from: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/resource-library/lung-cancer-fact-sheet>
6. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? Vol. 155, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018.
7. Hwang JK, Page BJ, Flynn D, Passmore L, McCaul E, Brady J, et al. Validation of the Eighth Edition TNM Lung Cancer Staging System. J Thorac Oncol. 2020;15(4).
8. Díaz-Rubio E. La carga del cáncer en España: situación en 2019. An RANM Real Acad Nac Med España. 2019;136(1).
9. TAIANA JA, ARACAMA ZORRAQUIN VA, SCHIEPPATI E. Cáncer de pulmón. J Int Coll Surg. 2006;17(4):482–7.
10. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-small cell lung cancer, Version 3.2023 featured updates to the NCCN guidelines [Internet]. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
11. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, et al. Pan-asian adapted clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: A csco-esmo initiative endorsed by jsmo, ksomo, mos, sso and tos. Ann Oncol. 2019;30(2):171–210.

12. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de Tagrisso. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
13. AEMPS-CIMA. FICHA TÉCNICA CISPLATINO [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT\\_62107.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html)
14. AEMPS-CIMA. FICHA TÉCNICA CARBOPLATINO [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62123/FT\\_62123.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/62123/FT_62123.pdf)
15. AEMPS-CIMA. Ficha técnica taxotere [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12769002/FT\\_12769002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12769002/FT_12769002.pdf)
16. AEMPS-CIMA. Ficha técnica Alimta 100 mg [Internet]. [cited 2021 Sep 3]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04290002/FT\\_04290002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04290002/FT_04290002.pdf)
17. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de Tarceva. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
18. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de Iressa. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
19. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de Giotrif. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
20. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de Vizmipro. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
21. Scarlatti D, Amsterdam HS, Agency EM. Información general sobre Tagrisso. 2019;31(0):4–6.
22. AEMPS. Tagrisso. Ficha Técnica [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 29]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161086001/FT\\_1161086001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161086001/FT_1161086001.pdf)
23. European Medicines Agency (EMA). Tagrisso (osimertinib). 2021;1(April):1–3.
24. Changes----- M. 1 INDICATIONS AND USAGE 1. 1 Adjuvant Treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) TAGRISSO is indicated as adjuvant therapy after tumor resection in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have e. 2020;1–34.
25. Herbst RS, Tsuboi M, John T, Grohé C, Majem M, Goldman JW, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. J Clin Oncol. 2020;38(18\_suppl)
26. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, Tsai CM, Kim JH, Cho EK, Hoffman PC, Orlov SV, Serwatowski P, Wang J, Foley MA, Horan JD, Shepherd FA. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4007-14.
27. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2).
28. Vaclova T, Grazini U, Ward L, O'Neill D, Markovets A, Huang X, et al. Clinical impact of subclonal EGFR T790M mutations in advanced-stage EGFR-mutant non-small-cell lung cancers. Nat Commun. 2021;12(1).
29. Benefit THE, Cancer OF. Esmo-Magnitude of Clinical Benefit Scale ( V1 . 1 ). 2015;4–5.
30. Yin Q, Xun X, Yang G, Cui H and Liu H. Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Setting for Patients with Resected Epidermal

- Growth Factor Receptor Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis with 11 Trials. *Oncol Res Treat* 2021;44(6):344-353. doi: 10.1159/000515230. Epub 2021 May 5. PMID: 33951671.
31. Majem, M., Juan, O., Insa, A. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 3–17 (2019).
  32. Informe SEOM de evaluación de Osimertinib en el tratamiento adyuvante del cancer de pulmón no microcítico (CPNM) estadios IB-IIIA con resección completa y mutación EGFR. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_SEOM\\_osimertinib\\_cpnm\\_egfr\\_positivo.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_osimertinib_cpnm_egfr_positivo.pdf)
  33. Lemmon C, Zabor EC, Pennell NA. Modeling the cost-effectiveness of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutant non-small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_suppl).
  34. Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en cáncer de pulmón no microcítico en adyuvancia. [Internet]. 2023. [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-102-2023-Tagrisso.pdf>
  35. Rodríguez-Barranco M, Redondo-Sánchez D, Mendoza-García OJ, Sánchez MJ. Supervivencia de los pacientes con cáncer en la provincia de Granada en el periodo 2013-2017 [Internet]. Granada: Registro de Cáncer de Andalucía en la provincia de Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública, CIBERESP, ibs.GRANADA. Consejería de Salud y Familias, Junta de Andalucía; 2021.
  36. Español Cáncer De Pulmón G DE. GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER DE PULMÓN DOSSIER CORPORATIVO. [cited 2021 Sep 17]; Available from: <https://www.gecp.org/wp-content/uploads/2018/01/dossier-GECP.pdf>.
  37. Provencio M, Molina MA, Méndez M, Rosell R. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and tyrosine-kinase inhibitors. Vol. 3, *European journal of Clinical and Medical Oncology*. 2011.
  38. Tratamiento DY. Guía Clínica Cáncer de Pulmón. 2007.

**Anexo I: Evaluación del riesgo de sesgo de estudio ADAURA.**

<b>Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)</b>			
<b>Evaluaciones del riesgo de sesgo</b>			
<b>Item</b>	<b>Descripción (cita)</b>	<b>Apoyo para la valoración</b> , observaciones que fundamentan la evaluación.	<b>Evaluación del riesgo de sesgo</b> (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
<b>Sesgo de selección</b>			
Generación de la secuencia de aleatorización	Ensayo Clínico aleatorizado		Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Ensayo Clínico aleatorizado	Se describe la secuencia de asignación.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>			
Cegamiento de los participantes y del personal	Ensayo con doble enmascaramiento	Los participantes y personal desconocen que medicamento corresponde a cada paciente.	Bajo riesgo
<b>Sesgo de detección</b>			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	El ensayo no es triple ciego	Los evaluadores conocen las características de los grupos	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Manejo de pérdidas adecuado. Análisis intermedio de los datos.	Aunque no se puede descartar que el análisis de los datos antes de lo planeado puede haber introducido sesgo y el efecto del tratamiento podría estar potencialmente sobreestimado, se enviaron más estimaciones de la HR e incluso cuando la HR se incrementó entre un 20 y un 50%, la tasa asociada Los intervalos de confianza, con el límite superior sin incluir 1, permanecieron estadísticamente significativos, lo que demostró la solidez de los resultados.	Alto riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>			
Notificación selectiva de resultados	El análisis de las variables de eficacia se hizo mediante un análisis por intención de tratar.	En el análisis se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de fármaco	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>			

**Anexo II. Evaluación de la validez externa del ensayo ADAURA para la indicación de este informe.**

<b>CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO</b>		
	<b>SI /NO</b>	<b>JUSTIFICAR</b>
<b>¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?</b>	<b>SI</b>	Para la indicación valorada no existen alternativa, e considera adecuado el placebo como tratamiento control.
<b>¿Son importantes clínicamente los resultados?</b>	<b>SI</b>	Las diferencias en SLE son estadísticamente significativas, con una relevancia clínica importante para el grupo de pacientes.
<b>¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?</b>	<b>SI/NO</b>	La variable es SLE, una variable intermedia. Es importante conocer la SG como variable final, pero los resultados aún no son maduros para valorarla.
<b>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</b>	<b>SI</b>	Los pacientes son representativos para la indicación
<b>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</b>	<b>SI</b>	Los datos son favorables para el grupo experimental y se han añadido las indicaciones en la EMA y en la FDA.
<b>Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio</b>		En la guía clínica de la NCCN se indica Osimertinib para pacientes con CPNM con resección completa con mutación EGFR positiva que hayan recibido QT basada en platino o bien que no sean susceptibles de dicha terapia (que son las condiciones del ensayo clínico pivotal para la indicación), pero en la indicación de la EMA y la FDA se indica Osimertinib para pacientes con resección completa en los estadios IB-III A y mutación EGFR positiva, sin especificar el tratamiento QT previo.

### Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:** Jose Manuel Dodero Anillo (1), Cristina Palomo Palomo (2), Emilio J. Alegre del Rey (1).

– **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real, Hospital Infanta Elena (Huelva).

– **Institución que le vincula al informe.** Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA-SAFH).

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

**B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):**  SI  NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES**  
**TUTOR: CRISTINA PALOMO PALOMO**

Alegaciones al borrador público de: OSIMERTINIB en CANCER DE PULMON NO MICROCITICO con mutaciones del EGFR en estadio IB-IIIa.		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	A lo largo del texto se han identificado algunos datos e información expuesta que no son exactos o acordes al ensayo clínico y /o a las referencias científicas actualizadas. A continuación, recogemos los ejemplos que se han identificado más importantes:  En el apartado 2 se habla de atezolizumab cuando este informe evalúa una nueva indicación de Osimertinib.	Se modifica la errata, tal como se indica en la alegación.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	A lo largo del documento se habla de supervivencia libre de progresión (SLP), sin embargo, la variable principal del estudio ADAURA es supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Se modifica SLP por SLE, aunque no modifica el concepto de la variable, ya que se describe igual que en el ensayo clínico.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Se propone actualizar las recomendaciones de las guías NCCN por la última versión actualizada del año 2022 (1) en los apartados 3.2.b y 5.4.1	Se añade en el apartado 5.4.1: Osimertinib para pacientes con CPNM con resección completa en estadio IIB-IIIa o estadio de alto riesgo IB-IIIa con mutación positiva de EGFR (deleción del exón 19, L858R) que recibieron quimioterapia adyuvante previa o no son elegibles para recibir quimioterapia basada en platino. Se modifica la bibliografía número 30.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	En la tabla 5 aparece como variable principal la tasa de SLE a 2, 3, 4 y 5 años, siendo una variable secundaria según el protocolo del estudio ADAURA (2).	Se modifica la tabla y se añade la tasa SLE como variable intermedia.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	En la tabla 6 aparece el título por error "Estudio AURA" en lugar de "ADAURA". Igualmente, en la parte de diseño aparece triple ciego, en lugar de doble ciego.	Se modifican las erratas tal como se indica en la alegación.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Se propone incluir en el apartado 3.2.b y 5.4.1 las recomendaciones del consenso de expertos ESMO sobre manejo del cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR recientemente publicado (3)	No se incluye, ya que se menciona en el apartado c las recomendaciones de la escala de beneficio clínico de la ESMO. En el apartado 5.4.1 también se incluyen recomendaciones de la guía ESMO.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Se propone incluir en el apartado 5.4.2 el Informe SEOM de evaluación de Osimertinib en el tratamiento adyuvante del CPNM estadios IB-IIIa con resección completa y mutación EGFR. (4)	Se añaden las conclusiones e información relevante para la evaluación del informe de la SEOM.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Alegación 2. En el apartado 5.2.a la frase "Debido a que la SG no alcanza significación estadística en la población general, los datos de los análisis son exploratorios." puede dar lugar a confusión ya que en la pág 89 del EPAR cita "As OS did not reach statistical significance in the primary population, the OS analysis in the overall population is exploratory."	Se aclara esta alegación en el apartado 5.2.a.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Alegación 3. En la parte económica incluidas en los apartados 3.1 y 7 se proponen las siguientes modificaciones:  En la tabla 1 el coste por unidad (PVL+IVA) de 5.847 € es posible que se refiera al coste por envase incluyendo el RDL, en cuyo caso habría que modificarlo por 5.836,45 € según Botplus 2.0 y el coste por unidad sería de 194,55 € (5.836,45 € / 30 unidades). Esta modificación conllevaría modificaciones en las tablas 1, 8, 11 y 12; y el apartado 9.1B.	Se ha utilizado el precio notificado en nomenclátor para los diferentes apartados a fecha septiembre de 2021. Se actualizan las tablas con el precio notificado -RD7,5% +IVA según nomenclátor de mayor de 2022. Para el análisis de sensibilidad se aplican hipotéticos descuentos del 36,4% al PVL. Se modifican las tablas 1, 8, 11 y el apartado 9.1 B. La tabla 12 no se ve afectada porque se ha calculado según descuento hipotético del análisis de sensibilidad.

Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	En la Tabla 11, la tasa de SLE a 24 meses fue un objetivo secundario del estudio según protocolo, por lo que se propone modificar "exploratorio" por "secundario".	Se realiza la modificación en la tabla.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	<p>En el apartado 7.3 se propone utilizar bibliografía más actualizada para la estimación de pacientes susceptibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacientes diagnosticados en estadios localizados (I-III): 30% referenciado en el Informe de evaluación de SEOM (4) y en Provencio et al. 2019 (TTR study) (5)</li> <li>○ pacientes diagnosticados con mutación EGFR: 10% referenciado en el Informe de evaluación de SEOM (4). Este 10% está alineado igualmente con la prevalencia de los últimos IPTs publicados de fármacos dirigidos a la población con mutación EGFR (dacomitinib y osimertinib en las indicaciones de FLAURA y AURA). Además, como cita el informe SEOM: "la prevalencia de las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFRm) en los estadios tempranos no difiere de la de los estadios avanzados, y está en torno al 10%." Esta afirmación es también avalada por el estudio: Zhang et al. 2016 (6).</li> <li>○ Se propone la inclusión en el cálculo los pacientes susceptibles de resección completa del tumor, según la indicación aprobada, con un intervalo entre el 30% [IPT osimertinib y Le Chevalier et al. 2010] (7) y el 49% (estudio EPICLING-Lung: Carrato et al. 2014, tabla 4 [415/843 pacientes que reciben cirugía]) (8).</li> </ul>	No se modifica la estimación, ya que se ha utilizado bibliografía reciente (2021) del grupo español de cáncer de pulmón (mutaciones del EGFR 16,6%) y de otros datos de incidencia en Andalucía.
Eva Ferrá Garcia (Astrazeneca)	Según el RDL 16/2012 los precios confidenciales no pueden aparecer en documentos públicos, por lo que en el análisis de sensibilidad de los apartados 7.1, 7.2.b y 9.1B recomendamos que se utilicen varios valores (ej: 35%, 40% y 45%) para calcular una potencial reducción del precio por las posibles ofertas como se ha hecho en otros informes hospitalarios (ej: Pembro+QT en CPNM escamoso 2021, nivel+ipi+QT CPNM 2021).	No se modifica el análisis de sensibilidad, ya que se aplica un descuento hipotético del 34%.

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.

**FECHA**

**FIRMA**