INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-332/V1/07012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que presenta mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R))

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

Índice

Introducción 1
Osimertinib (Tagrisso®) 2
Farmacología 3
Eficacia 3
Diseño del estudio FLAURA 2 3
Resultados del estudio FLAURA 2 5
Seguridad 7
Discusión 9
Conclusión 12
Grupo de expertos 14
Anexo 15
Referencias 18

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye la primera causa de muerte por cáncer en el mundo y representa un 12,4% de todos los cánceres diagnosticados (1). En España, las cifras de CP estimadas para 2024 son de 32.768 nuevos casos (22.483 en varones y 10.285 en mujeres). En 2022 se notificaron 22.727 fallecimientos por tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón en España (16.760 en varones y 5.967 en mujeres) (2). La mayor parte de los casos presentan metástasis al diagnóstico y una baja tasa de supervivencia a los 5 años (3).

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

En función de su histología, el CP se puede clasificar principalmente en dos grandes grupos: CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre el 80 y el 85% de los casos, o el CP de células pequeñas o microcítico (10-15%). Dentro del CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (7,8). En el momento del diagnóstico, cerca del 70% de los casos de CPNM se presentan en una fase avanzada (7).

Los objetivos del tratamiento del CPNM son el incremento de la supervivencia global (SG), el retraso de la progresión de la enfermedad, el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida. La estrategia de tratamiento para los pacientes con CPNM de nuevo diagnóstico tiene en consideración factores histológicos, la biología tumoral y expresión de PD-L1 (ligando 1 del receptor de muerte celular programada) y factores relacionados con el paciente: estado funcional, comorbilidades y preferencias. En pacientes con CPNM con estadios avanzados o metástasicos se recomienda determinar biomarcadores como alteraciones en *EGFR* , *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK*, *MET*, *RET*, *KRAS* y *HER2,* de gran utilidad para seleccionar tratamientos dirigidos contra dichas dianas y así seleccionar la terapia que más beneficie a cada paciente de forma individual (4,7). Se calcula que la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es de aproximadamente el 15% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 50%, para la población asiática. Las mutaciones activadoras de EGFR son más frecuentes también en mujeres y en no fumadores (9). En torno al 84% de las mutaciones activadoras de EGFR son deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 [L858R] (10).

De acuerdo con la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), los inhibidores tirosina quinasa (TKIs) dirigidos a EGFR constituyen la primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR clásicas (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 L858R), siendo osimertinib la opción preferente de tratamiento. Otros TKIs de primera línea son erlotinib, gefitinib, afatinib y dacomitinib. Otras opciones de tratamiento incluyen la combinación con un antiangiogénico (erlotinib junto con bevacizumab o ramucirumab). En los pacientes que, tras recibir otro TKI desarrollan la mutación de resistencia T790M, se recomienda el tratamiento con osimertinib. Para los pacientes que progresan con osimertinib, el estándar de tratamiento es doblete de quimioterapia basada en platino, cuya mediana de SLP de 4,4 meses (IC 95%: 4,2 a 5,6) es limitada, aunque la combinación de atezolizumab, bevacizumab, paclitaxel y carboplatino se puede considerar en pacientes en buen estado que no presenten contraindicación para los inhibidores del *checkpoint* inmunológico (11,12).

Osimertinib (Tagrisso®)

Osimertinib (Tagrisso®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 [L858R]) (13).

Además, presenta otras indicaciones en monoterapia: para el tratamiento adyuvante de adultos con CPNM en estadio IB-IIIA con mutaciones activadoras del EGFR, tratamiento de primera línea, en monoterapia, en adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR o para el tratamiento de adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M (13).

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, conteniendo cada uno de ellos 40 u 80 mg de osimertinib (como mesilato). Cuando se usa con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, la dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día. Se puede tomar con o sin alimentos a la misma hora cada día. Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria la reducción de la dosis, ésta se debe reducir a 40 mg tomados una vez al día. Se debe modificar la dosis de cualquiera de los componentes del tratamiento, según corresponda. La dosis de pemetrexed, cisplatino o carboplatino se debe modificar de acuerdo con las instrucciones de sus respectivas fichas técnicas. Cisplatino y/o carboplatino deben usarse hasta un máximo de 4 ciclos (13).

Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento con osimertinib hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (13).

El tratamiento con osimertinib se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas. Al valorar el uso de osimertinib, se debe determinar el estado de la mutación del EGFR (en muestras de tejido tumoral para el tratamiento adyuvante y en muestras de tejido tumoral o plasma para el estadio localmente avanzado o metastásico) usando un test validado (13).

Farmacología

Osimertinib es un inhibidor de la tirosin quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de EGFR que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI (13).

Los estudios *in vitro* han demostrado que osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibidora frente al EGFR en líneas celulares de CPNM con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M (IC_{50} aparentes de 6 nM a 54 nM frente a fosfo-EGFR). Esto conduce a la inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (IC_{50} aparentes de 480 nM a 1,8 µM frente a fosfo-EGFR). La administración oral *in vivo* de osimertinib condujo a reducción del tamaño del tumor en xenoinjertos de CPNM con EGFRm y con T790M, y en modelos transgénicos murinos de cáncer de pulmón (13).

Eficacia

La eficacia y seguridad de osimertinib en combinación con pemetrexed y un derivado de platino para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado, se evaluó en el estudio FLAURA 2 (NCT04035486; EudraCT number: 2019-000650-61), abierto, aleatorizado y comparado con control activo (osimertinib en monoterapia) (9,14).

Diseño del estudio FLAURA 2

Los pacientes incluidos debían tener al menos 18 años de edad (20 en Japón) y diagnóstico reciente de CPNM localmente avanzado (estadios IIIB o IIIC), metastásico (estadios IVA o IVB) o recurrente, de histología no escamosa o mixta y que no fuesen candidatos a cirugía curativa o radioterapia. Se requirió que las muestras de tejido tumoral de los pacientes tuvieran una de las dos mutaciones comunes de EGFR asociadas a la sensibilidad a EGFR-TKI (Ex19del o L858R), ya fuesen solas o en combinación con otras mutaciones EGFR (que podían incluir T790M, inserciones del exón 20, S768I, L861Q o G719X). Los pacientes no debían haber recibido terapia sistémica previa, aunque se permitió la terapia adyuvante o neoadyuvante previa, así como radioterapia/quimiorradioterapia definitiva, siempre que el tratamiento se hubiese completado al menos 12 meses antes del desarrollo de la enfermedad recurrente. Además, los pacientes debían presentar estado funcional de la OMS de 0 o 1, sin deterioro clínicamente relevante en las 2 semanas previas, así como una esperanza de vida en el día 1 del estudio superior a las 12 semanas. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas podían ser elegibles si, en la opinión del investigador, no estaba indicado tratamiento definitivo inmediato (9).

Se excluyeron del estudio, entre otros, los pacientes con compresión en la médula espinal y aquellos con metástasis cerebrales sintomáticas e inestables, excepto si habían completado terapia definitiva, no estaban en tratamiento con esteroides y habían presentado un estado neurológico estable durante al menos 2 semanas tras la terapia definitiva y con esteroides. También se excluyeron los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente activa o con historial previo de EPI, EPI inducida por fármacos o neumonitis por radiación que requiriera tratamiento con esteroides, así como pacientes con reserva inadecuada de médula ósea o función orgánica, cualquier neoplasia activa o concurrente que hubiese requerido tratamiento en los 2 años previos y pacientes con toxicidad sin resolver de grado

> 1 derivada de una terapia sistémica previa (excluyendo alopecia o neuropatía de grado 2 derivada de terapia con platino). Además, se excluyeron los pacientes con los siguientes criterios cardiovasculares (9):

- Intervalo QT medio corregido en reposo (QTc) > 470 ms.
- Anomalías clínicamente importantes en el ritmo, conducción o morfología del electrocardiograma en reposo.
- Cualquier factor que incrementase el riesgo de prolongación de QTc o de eventos de arritmia como anomalías en los electrolitos (incluyendo potasio, magnesio y calcio sérico).Durante el periodo de cribado se podía llevar a cabo la corrección de anomalías de electrolitos a rangos normales.

El estudio FLAURA 2 se llevó a cabo en 2 partes: un periodo inicial de seguridad y un periodo abierto y aleatorizado de fase 3. El periodo inicial de seguridad se completó con el objetivo de evaluar la seguridad y tolerancia de osimertinib en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed. Tras la recomendación positiva del Comité de Revisión de Seguridad, basada en la evaluación de datos de este periodo inicial, se inició el periodo aleatorizado, en el que los pacientes fueron asignados al azar (en proporción 1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Osimertinib + quimioterapia (QT): osimertinib (80 mg por vía oral una vez al día) en combinación con pemetrexed y, a elección del investigador, cisplatino (75 mg/m2) o carboplatino (AUC5) durante 4 ciclos, ambos administrados por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de 21 días; seguido de osimertinib (80 mg por vía oral una vez al día) en combinación con pemetrexed (500 mg/m2 cada 3 semanas) como tratamiento de mantenimiento.
- Osimertinib monoterapia: osimertinib 80 mg por vía oral una vez al día.

La aleatorización se estratificó por raza (china/asiática, no china/asiática o no asiática), estado funcional de la OMS (0 o 1) y método de análisis en tejido de alteraciones EGFR (central o local).

No se permitió el entrecruzamiento entre brazos de tratamiento. Los pacientes del brazo osimertinib + QT que interrumpiesen solamente el tratamiento con cisplatino o carboplatino, podían cambiar al otro agente de platino para el resto de ciclos (hasta un máximo de 4 ciclos de platino en total). Se permitió el uso de premedicación antiemética de acuerdo con los estándares de tratamiento locales.

Los pacientes recibieron el tratamiento en estudio hasta intolerancia al tratamiento o hasta que el paciente dejaba de experimentar beneficio clínico a juicio del investigador. Los pacientes podían continuar recibiendo tratamiento con osimertinib tras la progresión si, a criterio del investigador, seguían obteniendo un beneficio clínico y no cumplían ningún criterio para la interrupción. Sin embargo, el tratamiento se debía interrumpir si el paciente presentaba toxicidad clínicamente significativa inaceptable o irreversible, progresión rápida del tumor o progresión sintomática que requiriese una intervención médica urgente (como metástasis en el SNC, insuficiencia respiratoria o compresión de la médula espinal).

Tras la interrupción del tratamiento en estudio, los pacientes recibieron otros tratamientos a criterio del investigador y fueron seguidos para detectar una segunda progresión con el tratamiento siguiente (definida de acuerdo con las prácticas locales) y evaluar la supervivencia.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador por RECIST 1.1. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de la SLP evaluada mediante revisión central cegada independiente (BICR, por sus siglas en inglés: *blinded independent central review*). La variable secundaria clave de eficacia fue la supervivencia global (SG). Otras variables secundarias evaluadas incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR), profundidad de la respuesta, tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas en inglés: *disease control rate*), tiempo hasta la segunda progresión o muerte (SLP2), tiempo hasta la terapia siguiente (TFST, por sus siglas en inglés: *time to first subsequent therapy*), tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST, por sus siglas en inglés: *time to second subsequent therapy or death*) y resultados reportados por el paciente (PRO, por sus

siglas en inglés: *patient reported outcomes*), incluyendo cambios desde el nivel basal en los cuestionarios de calidad de vida EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC13 (9).

Resultados del estudio FLAURA 2

En total se incluyeron en el estudio 557 pacientes, de los cuales, 279 fueron aleatorizados al brazo de osimertinib + QT y 278 al brazo de osimertinib en monoterapia.

En general, las características demográficas y basales de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. Estas características de la población en estudio fueron: mediana de edad 61 años (rango 26-85 años), ≥75 años de edad (8,4%), mujeres (61,4%), asiáticos (63,7%), blancos (28,2%), nunca fumadores (66%). El estado funcional de la OMS al inicio fue de 0 (37,0%) o 1 (62,8%); el 98,7% tenía histología con predominio de adenocarcinoma. El 96,2% de los pacientes tenía enfermedad metastásica: el 49,2% tenía enfermedad ósea metastásica, el 53,1% tenía metástasis extratorácicas y el 19,6% tenía metástasis hepáticas. En total, 226 pacientes (40,6%) tenían metástasis en el SNC. Con respecto al tipo de mutación EGFR del tumor en el momento de la aleatorización, el 60,5% eran deleciones del exón 19 y el 38,2% eran sustituciones del exón 21 L858R; el 0,7% de los pacientes tenían tumores con ambas alteraciones. Además, 10 pacientes presentaban mutaciones T790M, 5 presentaban inserciones en el exón 20, 3 presentaban la mutación S768I y las mutaciones L861Q y G719X se detectaron en 1 paciente cada una (9).

En total, 227 pacientes (40,8%) fueron sometidos a una cirugía antes de participar en el ensayo (38,8% y 43,2% de los pacientes de los brazos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente. Más de 10 pacientes de cada brazo de tratamiento se había sometido previamente a una lobectomía pulmonar (3,9% en el brazo osimertinib + QT y 4,0% en el brazo osimertinib monoterapia). Habían recibido previamente terapia antineoplásica 76 pacientes (13,6%), de los cuales 68 (12,2%) habían recibido radioterapia y 10 (1,8%) habían recibido quimioterapia citotóxica (6 pacientes en el brazo osimertinib + QT y 4 en el brazo osimertinib monoterapia), siendo la más frecuente los compuestos de platino (5 y 4 pacientes en cada brazo de tratamiento, respectivamente). Ningún paciente había recibido tratamiento previo con TKI EGFR (9).

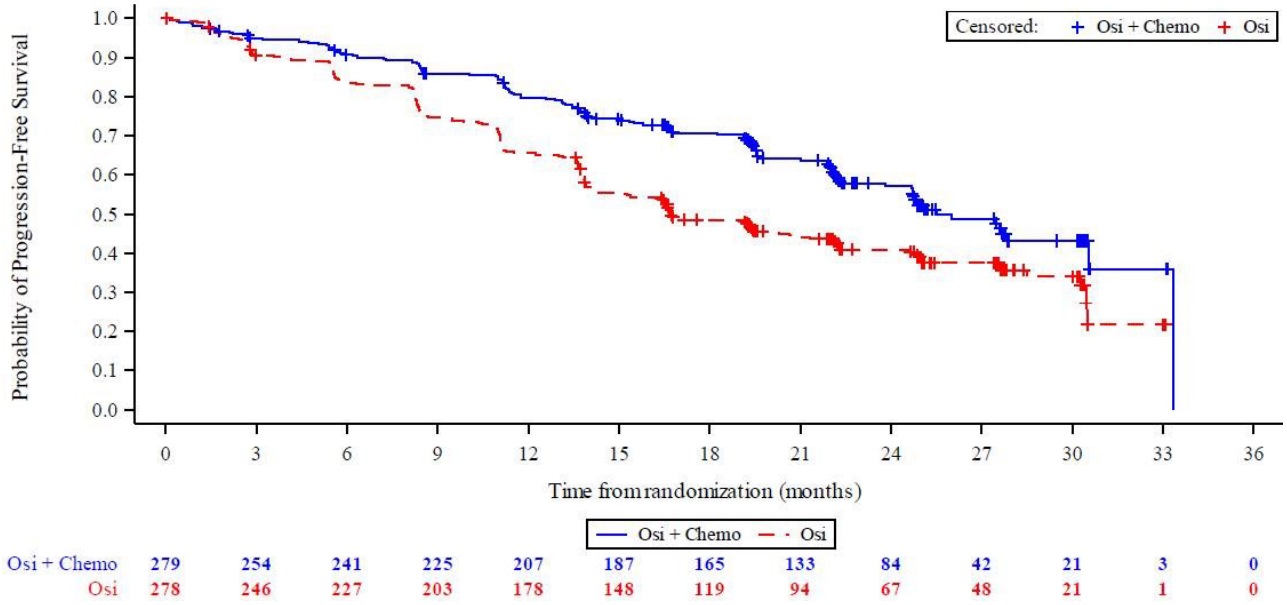
Durante el estudio se permitió la radioterapia paliativa en pacientes sin evidencia de progresión clínica o radiográfica según los criterios RECIST 1.1. La recibieron el 6,5% de los pacientes del grupo osimertinib + QT y el 7,6% de los pacientes del grupo osimertinib monoterapia. La mayoría de los pacientes (98,9%) recibieron medicación concomitante durante el estudio. Un total de 209 pacientes del brazo osimertinib + QT recibieron tratamiento de mantenimiento con pemetrexed tras la interrupción del tratamiento con platino (116 pacientes durante ≥13 ciclos, 103 durante ≥17 ciclos y 68 durante ≥26 ciclos) (9).

Osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada por el investigador, en comparación con osimertinib en monoterapia, con medianas de 25,5 meses (IC 95%: 24,7 a NC) y de 16,7 meses (IC 95%: 14,1 a 21,3), respectivamente (HR = 0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79; p<0,0001) (figura 1). Estos resultados fueron consistentes con la SLP evaluada por BICR, con medianas de 29,4 (IC 95%: 25,1 a NC) y 19,9 (IC 95%: 16,6 a 25,3) meses, respectivamente (HR=0,62; IC 95%: 0,48 a 0,80) (figura A1 en el anexo). El beneficio de la SLP fue consistente en los análisis de sensibilidad y en todos los subgrupos analizados (figura A2). Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP muestran una separación desde el inicio, observándose una separación sostenida de las curvas a favor del grupo de tratamiento de osimertinib en combinación con quimioterapia vs. osimertinib en monoterapia, que se mantuvo uniforme durante el seguimiento del ensayo. La diferencia sostenida de la SLP entre los dos grupos se refleja en la diferencia de las tasas de SLP a los 24 meses (57% vs. 41%) (9,14).

Durante el periodo aleatorizado, el 20,4% y el 32,7% de los pacientes de los brazos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, recibieron uno de los siguientes tratamientos posteriormente al tratamiento de estudio: quimioterapia citotóxica (13,3% vs. 27,0%), EGFR-TKI (4,3% vs. 4,7%), inhibidor de VEGF (4,3% vs. 11,5%), inhibidor de PD-1/PD-L1 (2,5% vs. 6,1%) u otros (2,9% vs. 4,7%) (9).

En el momento del análisis principal, se llevó a cabo un análisis intermedio de SG (con un 26,8% de eventos), sin que se encontrasen diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento (HR=0,9; IC 99,84%: 0,54 a 1,51; p=0,5238). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos de tratamiento. Debido a la baja madurez de los datos de SG en el momento del análisis principal, se llevó a cabo un segundo análisis intermedio aplicando un valor umbral de p muy reducido (0,000001) para controlar el error tipo alfa (corte de datos del 8 de enero de 2024); no se alcanzó significación estadística (41% de madurez). La mediana de SG en el brazo de osimertinib en monoterapia en este segundo análisis intermedio fue de 36,7 meses (IC 95%: 33,2 a NC) y no se alcanzó en el brazo de osimertinib + QT (IC 95%: 38,0 a NC). El HR fue de 0,75 (IC 95%: 0,57 a 0,97; p = 0,028). En total, el 79,7% y el 72,1% de los pacientes de los grupos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, permanecían vivos a los 24 meses y el 63,7% y 50,3%, respectivamente, permanecían vivos a los 36 meses (figura 2). El análisis final de SG se llevará a cabo cuando se alcance aproximadamente un 60% de madurez (aproximadamente 334 eventos en total) (9).

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador durante el periodo aleatorizado



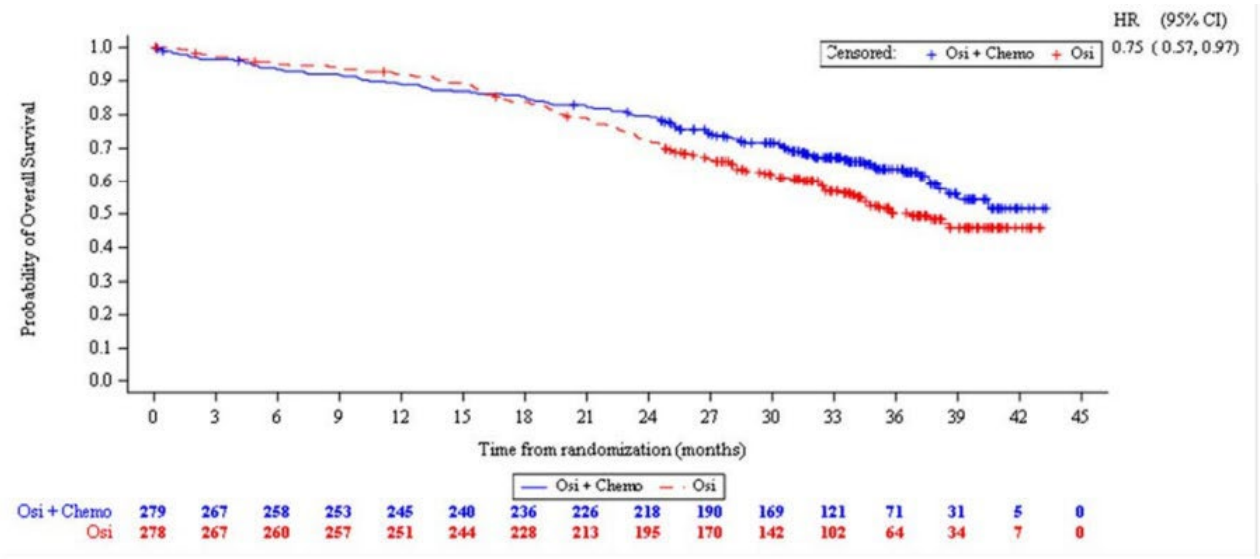
Las TRO según la evaluación del investigador fueron del 83,2% y 75,5% en los brazos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente (OR=1,60; IC 95%: 1,05 a 2,42; p=0,0261) y se debieron mayoritariamente a respuestas parciales (alcanzaron respuesta completa 1 paciente del grupo osimertinib + QT y 2 del grupo osimertinib monoterapia). La mediana de la duración de la respuesta fue de 24,0 meses (IC 95%: 20,9 a 27,8) en el brazo osimertinib + QT y de 15,3 meses (IC 95%: 12,7 a 19,4) en el brazo osimertinib monoterapia, de acuerdo con la evaluación del investigador. Las tasas de control de la enfermedad fueron similares entre los brazos de tratamiento (95,3% vs. 93,9%). Lo mismo ocurrió con la profundidad de la respuesta, con una diferencia en la media de mínimos cuadrados de -3,36 (IC 95%: -7,44 a 0,72; p=0,1067).

Aunque los datos son inmaduros, las variables posteriores a la progresión mostraron resultados a favor del brazo experimental: el HR del tiempo hasta la terapia siguiente fue de 0,73 (IC 95%: 0,56 a 0,94) y el HR del tiempo hasta la segunda terapia siguiente fue de 0,69 (IC 95%: 0,51 a 0,93). Las medianas de SLP2 fueron de 30,6 y 27,8 meses en los grupos osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente, con un HR = 0,70 (IC 95%: 0,52 a 0,93).

En los resultados reportados por el paciente (PRO), se observó una mejora en el estado global de salud y funcionamiento físico en ambos brazos de tratamiento, aunque no se consideró clínicamente relevante. Se observó una tendencia a una

peor puntuación en el brazo osimertinib + QT en algunas subescalas de funcionamiento y síntomas, incluyendo náuseas, aunque no hay suficiente evidencia para sugerir que la diferencia sea clínicamente relevante (9).

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global



Resultados en el sistema nervioso central

El beneficio en la SLP con osimertinib en combinación con quimioterapia se mantuvo en el análisis de los distintos subgrupos analizados, incluyendo los subgrupos asociados a la presencia o ausencia de metástasis en el SNC. Entre los pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio, la mediana de SLP fue de 24,9 meses en el grupo de osimertinib + QT y de 13,8 meses en el grupo de osimertinib en monoterapia (HR=0,47; IC 95%: 0,33 a 0,66); entre aquellos sin metástasis en el SNC al inicio del estudio, las medianas de SLP fueron de 27,6 y 21,0 meses, respectivamente (HR=0,75; IC 95%: 0,55 a 1,03) (figura A2).

Específicamente, se llevaron a cabo análisis exploratorios pre-especificados en los pacientes con metástasis en el SNC. Todos los pacientes tenían disponibles escáneres cerebrales basales. En la evaluación de estos escáneres mediante la BICR, utilizando los RECIST modificados, se identificó un subgrupo de 222/557 (40%) pacientes con lesiones en el SNC medibles y/o no medibles (cFAS, por sus siglas en inglés: *central nervous system full analysis set*) y un subgrupo adicional de 78/557 (14%) pacientes con lesiones en el SNC medibles (cEFR, por sus siglas en inglés: *central nervous system evaluable for response*). En la población cFAS, la tasa de respuesta en el SNC fue >65% en ambos grupos de tratamiento (72,9% y 69,2% en los brazos de osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente) con una tasa de respuesta completa mayor en el grupo de osimertinib + QT (59,3%) en comparación con el grupo de osimertinib en monoterapia (43,3%). La mediana de la DR no se alcanzó en el grupo de osimertinib + QT y fue de 26,2 meses en el grupo de osimertinib en monoterapia. En el subgrupo cEFR, el 47,5% de los pacientes del grupo de osimertinib + QT tuvieron una respuesta completa en el SNC en comparación con el 15,8% de los pacientes del grupo de osimertinib en monoterapia (9,13).

Seguridad

Los datos de seguridad de osimertinib en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino proceden fundamentalmente del periodo aleatorizado del estudio FLAURA2 (N=557), apoyado por comparaciones con datos

agrupados de pacientes que han recibido osimertinib en monoterapia (a dosis de 80 mg al día) en varios estudios, tanto en primera línea como en líneas posteriores (N=1813) (9).

Uno de los pacientes de FLAURA2 asignado al grupo osimertinib + QT finalmente solo recibió osimertinib, por lo que se ha incluido en la población agrupada de seguridad de osimertinib en monoterapia.

La mediana de exposición al tratamiento fue de 22,3 meses en el brazo osimertinib + QT y 19,3 meses en el brazo osimertinib monoterapia. En el brazo osimertinib + QT, 209 pacientes recibieron pemetrexed durante el tratamiento de mantenimiento, de los cuales 116 lo recibieron durante ≥ 13 ciclos, 103 durante ≥17 ciclos y 68 durante ≥26 ciclos. La mediana de exposición a derivados de platino fue de 2,76 meses (rango: 0,7 a 4,1) y la mediana de exposición a pemetrexed fue de 8,28 meses (rango: 0,7 a 33,8).

La mayoría de los pacientes presentaron algún EA (100% de los pacientes del brazo osimertinib + QT y 97,5% de los pacientes del brazo osimertinib monoterapia). Presentaron EA relacionados causalmente con el tratamiento con osimertinib el 87,3% y 87,6% de los pacientes, respectivamente. Los EA más frecuentes (≥10% de los pacientes) en el brazo osimertinib + QT fueron anemia (46,4%), diarrea (43,5%) y náuseas (43,1%); mientras que en el brazo osimertinib monoterapia fueron diarrea (40,7%), paroniquia (26,5%) y piel seca (24,0%); todos ellos representan reacciones adversas previamente identificadas para uno o más de los tratamientos individuales. Los EA que presentaron una mayor incidencia en el brazo osimertinib + QT en comparación con el brazo osimertinib monoterapia (diferencia >10% de los pacientes) fueron anemia, náuseas, neutropenia, apetito reducido, vómitos, estreñimiento, fatiga, recuento de neutrófilos reducido, trombocitopenia, incremento de ALT, incremento de AST, incremento de creatinina, reducción en el recuento de plaquetas y edema periférico (todos ellos son EA relacionados con la quimioterapia bien caracterizados).

Los EA de grado ≥3 fueron más frecuentes en el brazo osimertinib + QT (63,8%) que en el brazo osimertinib monoterapia (27,3%); lo mismo ocurrió con los EA de grado ≥3 relacionados con el tratamiento (29,3% vs. 10,5%). Los EA de grado ≥3 más frecuentes en el brazo osimertinib + QT fueron anemia (19,9%), neutropenia (13,4%) y descenso en el recuento de neutrófilos (11,2%); en el brazo osimertinib monoterapia, los EA de grado ≥3 más frecuentes fueron neumonía (1,8%) y neumonía por COVID-19 (1,8%).

Se produjeron EA graves (incluyendo aquellos que produjeron la muerte del paciente) en el 37,7% y el 19,3% de los pacientes del grupo osimertinib + QT y osimertinib monoterapia, respectivamente (el 13,0% y el 5,5% de los pacientes presentaron EA graves relacionados con el tratamiento). Los EA graves más frecuentes (≥2%) en el brazo osimertinib + QT fueron anemia (3,3%), neumonía (2,5%), COVID-19 (2,5%), embolismo pulmonar (2,2%), neutropenia febril (2,2%) y descenso en el recuento de plaquetas (2,2%); mientras que en el brazo osimertinib monoterapia, el EA grave más frecuente fue la neumonía (2,2%).

En total 26 pacientes sufrieron EA que produjeron la muerte durante el periodo de tratamiento: 18 (6,5%) en el brazo osimertinib + QT vs. 8 (2,9%) en el brazo osimertinib monoterapia. Los EA que llevaron a la muerte y se consideraron relacionados con el tratamiento se produjeron en el 1,1% y el 0,4% de los pacientes, respectivamente. Las causas de la muerte de los 18 pacientes del brazo osimertinib + QT fueron: neumonía (n=3), embolismo pulmonar (n=3), insuficiencia cardiaca (n=2), COVID-19 (n=1), neumonitis (n=1), insuficiencia respiratoria (n=1), deterioro general de la salud (n=1), sepsis (n=1), suicidio (n=1), muerte súbita (n=1), edema pulmonar (n=1), shock hipovolémico (n=1) e ictus isquémico (n=1). En el brazo osimertinib monoterapia, las causas de la muerte de los 8 pacientes fueron neumonía por COVID-19 (n=4), hernia cerebral (n=1), linfangitis e infección del tracto respiratorio (n=1), hemoptisis (n=1) y causa desconocida (n=1).

La interrupción del tratamiento debida a EA fue más frecuente en el brazo osimertinib + QT (47,8%) que en el brazo osimertinib (6,2%) y se debió principalmente a la interrupción de la quimioterapia (45,3%). La proporción de pacientes con EA que llevaron a la modificación de la dosis fue del 71,7% y el 20,4%, respectivamente.

Se consideraron EA de especial interés la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (incluyendo EPI, neumonitis, neumonitis intersticial aguda, alveolitis, daño alveolar difuso, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad

pulmonar, neumonía organizada, toxicidad pulmonar y fibrosis pulmonar) y efectos cardiacos. La frecuencia de eventos de EPI/neumonitis fue similar en ambos grupos de tratamiento (3,3% vs. 3,6%) y fue causa de muerte en 1 paciente en cada brazo de tratamiento. Es importante tener en cuenta que los pacientes con historial de EPI o EPI clínicamente activa fueron excluidos del estudio.

Se observaron diferencias en la incidencia de EA indicativos de insuficiencia cardiaca entre los brazos osimertinib + QT (26 pacientes, 9,4%) y osimertinib monoterapia (10 pacientes, 3,6%). Esta diferencia se debió fundamentalmente a disminución de la fracción de eyección e insuficiencia cardiaca. En la mayoría de los casos estos eventos se resolvieron sin necesidad de modificar la dosis. Requirieron modificación del tratamiento en 7 pacientes (2,5%) del brazo osimertinib + QT y 4 pacientes (1,5%) del brazo osimertinib monoterapia. Se produjeron eventos de insuficiencia cardiaca grave en 4 pacientes del grupo osimertinib + QT, en uno de ellos, el evento se resolvió tras la reducción de la dosis de carboplatino y pemetrexed. Los otros 3 pacientes fallecieron (2 por insuficiencia cardiaca y el otro por edema pulmonar).

La proporción de pacientes con prolongación del segmento QT en el electrocardiograma fue similar entre ambos brazos de tratamiento (8,7% vs. 8,4%).

Se reportaron EA hematológicos en 197 pacientes (71,4%) del brazo osimertinib + QT y en 66 (24,0%) del brazo osimertinib monoterapia. Los EA hematológicos graves también fueron más frecuentes en el brazo osimertinib + QT (8,3% vs. 0,4%). El 17% de los pacientes del grupo osimertinib + QT presentaron EA hematológicos que llevaron a la interrupción de algún tratamiento, en la mayoría de los casos, pemetrexed (15,2%). Los EA hematológicos más frecuentes fueron anemia (46,6% vs. 8,0%), neutropenia (24,6% vs. 3,3%) y descenso en el recuento de neutrófilos (22,5% vs. 5,8%).

Con respecto a la edad, en el brazo osimertinib + QT, la incidencia de EA de grado ≥3 fue similar en los tres grupos de edad (<65 años, 65-74 años y ≥75 años), sin embargo, la incidencia de EA que resultaron en la muerte del paciente fue superior en pacientes ≥75 años (3,5%, 9,9% y 17,4%), aunque se debe tener en cuenta que el tamaño de este subgrupo es reducido (23 pacientes) y que el número de eventos también fue bajo, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. En el grupo de osimertinib en monoterapia, la incidencia de EA que produjeron la muerte fue más similar entre los tres grupos de edad (2,4%, 3,4% y 4,3%, respectivamente). Una tendencia similar se observa con los EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con osimertinib (6,4%, 13,6% y 34,8%, respectivamente, en el brazo osimertinib + QT vs. 4,3%, 10,2% y 4,3%, respectivamente, en el brazo osimertinib monoterapia). Los EA graves también fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad, pero es una tendencia que se observa en ambos brazos de tratamiento. En los pacientes ≥75 años tratados con osimertinib + QT, la proporción de EA de EPI/neumonitis fue superior que en pacientes <65 años o entre 65 y 74 años (21,7%, 0,6% y 3,7%, respectivamente).

Discusión

Los avances en el descubrimiento de anomalías genómicas en las células tumorales han permitido la identificación de nuevas dianas moleculares para el tratamiento del CPNM. Las mutaciones en el gen EGFR son de las más comunes en el CPNM, siendo más frecuentes en población asiática y en mujeres, no fumadores y el CPNM con histología de tipo adenocarcinoma (9,15). Los inhibidores tirosina quinasa (TKI) se han convertido en el estándar de tratamiento del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR, siendo osimertinib (un TKI de tercera generación) la opción de tratamiento preferente. Otros TKI de primera (gefitinib y erlotinib) y segunda (afatinib y dacomitinib) generación están disponibles como otras opciones de tratamiento de primera línea, así como la combinación de erlotinib con un antiangiogénico (bevacizumab o ramucirumab). Además, la guía ESMO incluye como opción la combinación de gefitinib, carboplatino y pemetrexed (11).

Los TKI de primera generación (gefitinib y erlotinib) demostraron su eficacia en estudios de superioridad a quimioterapia:

- La evidencia de la eficacia de gefitinib en CPNM en primera línea procede fundamentalmente del estudio IPASS, llevado a cabo en pacientes de Asia con CPNM avanzado (estadio IIIB o IV) con histología de adenocarcinoma. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado y controlado con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel). En los pacientes con mutación EGFR, gefitinib mostró una mejora en términos de SLP con respecto a carboplatino/paclitaxel, con medianas de SLP de 9,5 vs. 6,3 meses, respectivamente, y un HR=0,48 (IC 95%: 0,36 a 0,64; p<0,0001). En términos de SG, no se encontraron diferencias entre ambos brazos de tratamiento, con medianas de SG de 21,6 vs. 21,9 meses y HR=1,00 (IC 95%: 0,76 a 1,33) (16).
- La eficacia de erlotinib en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, se demostró en un ensayo de fase III abierto, aleatorizado y controlado, usando como comparador la quimioterapia doble basada en platino. Este estudio demostró una mejora en la SLP para los pacientes tratados con erlotinib en comparación con los tratados con quimioterapia, con medianas de SLP de 10,4 y 5,1 meses, respectivamente, y HR=0,34 (IC 95%: 0,23 a 0,49; p<0,0001). No se demostraron diferencias entre los brazos de tratamiento en términos de SG, pero se debe tener en cuenta que la tasa de entrecruzamiento fue muy alta (el 82% de los pacientes del grupo de quimioterapia recibieron en segunda línea un TKI-EGFR, todos menos 2 recibieron erlotinib). En la última actualización de datos, las medianas de SG fueron de 22,9 meses en el brazo erlotinib y 20,8 meses en el brazo quimioterapia, con un HR=0,93 (IC 95%: 0,64 a 1,36; p=0,7149) (17).

Los TKI de segunda generación (afatinib y dacomitinib) cuentan con estudios de superioridad a gefitinib:

- Afatinib cuenta con dos estudios de fase 3 que demostraron su superioridad a quimioterapia en términos de SLP (estudios LUX-Lung 3 y LUX-LUX-Lung 6). Además, el estudio LUX-Lung 7, abierto, aleatorizado y de fase 2b, comparó la eficacia y seguridad de afatinib con la de gefitinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB o IV) con mutaciones del EGFR en primera línea de tratamiento. En este estudio, afatinib mejoró de forma estadísticamente significativa la SLP en comparación con gefitinib, con medianas de SLP de 11,0 y 10,9 meses, respectivamente, y HR=0,73 (IC 95%: 0,57 a 0,95; p=0,0165). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SG, con medianas de 27,9 y 24,5 meses, respectivamente, y HR=0,86 (IC 95%: 0,66 a 1,12; p=0,2580) (18).
- La eficacia y seguridad de dacomitinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR, se evaluó en el estudio ARCHER 1050, de fase 3, abierto, aleatorizado y controlado con control activo (gefitinib). Los pacientes con metástasis en el SNC o leptomeningeas fueron excluidos. Los resultados del estudio demostraron una mejora estadísticamente significativa en SLP para los pacientes tratados con dacomitinib en comparación con los tratados con gefitinib, con medianas de SLP de 14,7 y 9,2 meses, respectivamente, y HR=0,589 (IC 95%: 0,469 a 0,739). Los resultados de SG del análisis final, cuando se había producido el 48,7% de los acontecimientos, mostraron un HR=0,760 (IC 95%: 0,582 a 0,993) y medianas de SG de 34,1 y 26,8 meses, respectivamente; sin embargo, de acuerdo con el criterio jerárquico de las evaluaciones, el análisis se detuvo con la evaluación de la TRO, por lo que no se pudo evaluar formalmente la significación estadística de la SG (19).

Las combinaciones de erlotinib con un agente antiangiogénico (bevacizumab o ramucirumab) se han comparado con erlotinib en monoterapia:

- Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del EGFR. Su eficacia y seguridad en esta indicación se demostró en el estudio JO255667, de fase 2, aleatorizado, abierto y comparado con control activo (erlotinib en monoterapia). El estudio demostró una mejora en SLP de la combinación de bevacizumab + erlotinib con respecto a erlotinib en monoterapia, con medianas de SLP de 16,0 vs. 9,7 meses, respectivamente, y HR=0,54 (IC 95%: 0,36 a 0,79; p=0,0015). No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento en términos de SG, con medianas de 47,0 y 47,4 meses, respectivamente, y HR=0,81 (IC 95%: 0,53 a 1,23; p=0,3267) (20).

- Ramucirumab, en combinación con erlotinib, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del EGFR. Su eficacia y seguridad en esta indicación se demostró en el estudio RELAY, un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo + erlotinib. Los pacientes tratados con ramucirumab y erlotinib experimentaron una mejora estadística y clínicamente significativa en SLP en comparación con los pacientes tratados con placebo y erlotinib, con medianas de SLP de 19,4 y 12,4 meses, respectivamente, y HR=0,591 (IC 95%: 0,461 a 0,760; p<0,0001). El análisis intermedio de SG disponible es muy inmaduro (17,6% de madurez), sin que se hayan alcanzado las medianas de SG en ninguno de los brazos de tratamiento (21).

La eficacia de osimertinib en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR positiva no tratados previamente se evaluó en el estudio FLAURA, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con control activo (gefitinib o erlotinib). En este estudio, osimertinib mostró una mejora clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la SLP, con medianas de 18,9 meses y 10,2 meses en los brazos experimental y control, respectivamente, y un HR = 0,46 (IC 95%: 0,37 a 0,57; p<0,0001). El análisis final de SG (58% de madurez), demostró una mejora estadísticamente significativa con un HR=0,799 (IC 95,05%: 0,641 a 0,997), con medianas de SG de 38,6 y 31,8 meses, respectivamente. Adicionalmente, en un subgrupo de 128 pacientes con metástasis en el SNC, se observó una mejora estadísticamente significativa en SLP (HR=0,47; IC 95%: 0,30 a 0,74; p=0,0009). Esta mejora también se observó en los pacientes sin metástasis en el SNC (HR=0,46; IC 95%: 0,36 a 0,59; p<0,0001) (13).

Aunque no cuenta con autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la combinación de gefitinib, carboplatino y pemetrexed es considerada como otra opción de tratamiento de primera línea por la guía ESMO y cuenta con dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se demuestra su superioridad a gefitinib en términos de SLP (22,23). Los resultados a largo plazo del estudio NEJ0009 (llevado a cabo en Japón) no muestran diferencias significativas en términos de SG (24). Por otro lado, la adición de quimioterapia conllevó un aumento significativo de la toxicidad, con tasas de EA de grado ≥3 de aproximadamente el doble que con gefitinib en monoterapia (22,23).

No existen comparaciones directas entre osimertinib en monoterapia y los TKI de segunda generación o erlotinib + bevacizumab/ramucirumab. Tampoco con la combinación de gefitinib, carboplatino y pemetrexed. Varios metaanálisis en red (NMA, por sus siglas en inglés) sitúan a osimertinib monoterapia como la opción de tratamiento más eficaz en términos de SLP, con diferencias estadísticamente significativas frente a todos los comparadores analizados excepto la combinación de gefitinib y quimioterapia y las combinaciones de erlotinib con bevacizumab o ramucirumab. Se debe señalar que la mayor eficacia de osimertinib frente a dacomitinib solo es detectada por uno de los metaanálisis y el margen superior del intervalo de confianza del HR alcanza el 1 (HR=0,74; IC 95%: 0,55 a 1,00) (25). No obstante, tras una revisión detallada de los estudios, el IPT de dacomitinib concluyó que osimertinib era una opción de tratamiento preferente (26). Adicionalmente, estos mismos metaanálisis sitúan a osimertinib como la opción que produce menos EA de entre las actualmente disponibles en la UE (25,27–29). Estos resultados, junto con los efectos conocidos de osimertinib sobre las metástasis en el SNC, han llevado a que sea recomendado en las guías de práctica clínica como la opción de tratamiento preferente en primera línea para pacientes con CPNM con mutaciones activadoras de EGFR (11,30). Por lo tanto, en la actualidad, osimertinib en monoterapia constituye el comparador más adecuado para un ensayo clínico aleatorizado en esta indicación, aunque también hubiese sido deseable disponer de comparaciones con otra terapia combinada, como erlotinib asociado a bevacizumab o ramucirumab.

El estudio FLAURA 2 ha comparado la eficacia y seguridad de la combinación de osimertinib con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (osimertinib + QT) con osimertinib en monoterapia en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFR (Ex19del o L858R) que no hubiesen recibido previamente terapia sistémica

para enfermedad avanzada. Los resultados de este estudio han mostrado una mejora estadísticamente significativa en la SLP de la combinación osimertinib + QT con respecto a osimertinib monoterapia, con medianas de SLP de 25,5 vs. 16,7 meses (HR=0,62; IC 95%: 0,49 a 0,79; p<0,0001). Los análisis de sensibilidad. Aunque los resultados de SG son aún inmaduros y no han demostrado diferencias estadísticamente significativas (mediana de SG no alcanzada en osimertinib + QT frente a 36,7 meses en osimertinib monoterapia; HR=0,75; IC 95%: 0,57 a 0,97; p=0,028), se observa una tendencia a favor de osimertinib + QT y parece poco probable que la combinación vaya a tener un efecto detrimental sobre la SG. Por otro lado, aunque los datos son inmaduros, las variables posteriores a la progresión también muestran resultados a favor del brazo experimental. Por último, en el análisis de todos los subgrupos pre-especificados se observó un efecto del tratamiento, con mayores tasas de respuesta en el brazo osimertinib + QT que en osimertinib monoterapia, incluyendo los subgrupos definidos en función del tipo de mutación de EGFR y presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio.

En general, el diseño del estudio es adecuado, con criterios de exclusión e inclusión aceptables. Las características demográficas basales y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los brazos de tratamiento y se puede considerar que la población diana estuvo adecuadamente representada. El tratamiento de mantenimiento con pemetrexed (+ osimertinib) una vez finalizados los ciclos de quimioterapia basada en platino puede contribuir al beneficio adicional observado en términos de SLP, sin embargo, el estudio no ha sido diseñado para evaluar la contribución de pemetrexed como mantenimiento en el brazo experimental, por lo que ésta se considera incierta. Menos de la mitad de los pacientes recibieron mantenimiento con pemetrexed durante 10 o más ciclos. Por otra parte, el diseño abierto del estudio limita la interpretación de los resultados evaluados por el paciente (9).

El perfil de seguridad de la combinación de osimertinib + QT está en línea con el previamente descrito para sus componentes. No se han identificado nuevas señales de seguridad. Sin embargo, la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino al tratamiento con osimertinib empeora de forma significativa el perfil de seguridad, con una mayor proporción de pacientes con EA de grado ≥3 (63,8% vs. 27,3%), EA que llevaron a la modificación de dosis (71,7% vs. 20,4%), EA graves (37,7% vs. 19,3%) y EA que produjeron la muerte (6,5% vs. 3,3%) en el brazo osimertinib + QT que en el brazo osimertinib monoterapia.

Teniendo en cuenta el incremento de la toxicidad y la falta de datos maduros y significación estadística en SG, sería razonable reservar la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino a aquellos pacientes que puedan obtener un mayor beneficio o que puedan tolerar mejor la terapia combinada. Aunque se pueden observar algunas tendencias, el análisis de subgrupos de SLP no permite detectar ninguna población de pacientes en la que la eficacia sea mayor o menor con significación estadística. Con respecto a la seguridad, tampoco es posible detectar ningún subgrupo en el que fuese conveniente evitar la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino.

Conclusión

La combinación de osimertinib con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (osimertinib + QT), está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 [L858R]). La evidencia de su eficacia y seguridad para esta indicación procede fundamentalmente del estudio FLAURA 2, aleatorizado, abierto y comparado con control activo (osimertinib en monoterapia).

Los resultados de este estudio han mostrado una mejora estadísticamente significativa en términos de SLP en el brazo osimertinib + QT con respecto a osimertinib monoterapia, con una diferencia en las medianas de SLP de 8,8 meses y HR=0,62 (IC 95%: 0,49 a 0,79; p<0,0001). Los resultados de análisis de sensibilidad y de subgrupos fueron consistentes con el análisis principal. Los resultados de SG son aún inmaduros y no han mostrado diferencias estadísticamente significativas, aunque no parece probable que la combinación vaya a tener un efecto detrimental sobre la SG (HR=0,75;

IC 95%: 0,57 a 0,97; p=0,028). Por otro lado, aunque los datos son inmaduros, las variables posteriores a la progresión también muestran resultados a favor del brazo experimental.

El perfil de seguridad de la combinación de osimertinib + QT está en línea con el previamente descrito para cada uno de sus componentes. Sin embargo, la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino al tratamiento con osimertinib empeora de forma considerable el perfil de seguridad, con una mayor proporción de pacientes con EA de grado ≥3 (63,8% vs. 27,3%), EA que llevaron a la modificación de dosis (71,7% vs. 20,4%), EA graves (37,7% vs. 19,3%) y EA que produjeron la muerte (6,5% vs. 3,3%) en el brazo osimertinib + QT en comparación con osimertinib monoterapia, respectivamente. Estudios previos de inhibidores de EGFR-TKI con quimioterapia también han demostrado un aumento de la toxicidad con la combinación en comparación con la monoterapia.

Actualmente, las opciones de tratamiento disponibles en primera línea para pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR incluyen: inhibidores TK (gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib) y la combinación de erlotinib con un antiangiogénico (bevacizumab o ramucirumab). Además, la guía ESMO incluye como opción la combinación de gefitinib, carboplatino y pemetrexed, que no cuenta con autorización de la EMA.

Osimertinib en monoterapia se ha establecido como la opción de tratamiento preferente en primera línea debido a la mayor eficacia demostrada en comparaciones directas (frente a gefitinib y erlotinib) e indirectas (frente a afatinib y dacomitinib), así como a su mejor perfil de seguridad y a la eficacia observada en los diferentes subgrupos estudiados, incluyendo los pacientes con y sin metástasis cerebrales no sintomáticas al inicio del tratamiento.

La combinación de osimertinib con pemetrexed y quimioterapia basada en platino ha mostrado superioridad a osimertinib en monoterapia en términos de SLP, a cambio de un empeoramiento considerable del perfil de seguridad. Los resultados de SG son aún inmaduros aunque no muestran un efecto detrimental y la adición de quimioterapia no resulta en un incremento de las interrupciones del tratamiento con osimertinib. Los datos actuales no permiten identificar ningún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse más de la adición de pemetrexed y quimioterapia basada en platino. Por lo tanto, con los datos actuales y a falta del análisis final de SG, la combinación de osimertinib, pemetrexed y quimioterapia basada en platino se considera una opción de tratamiento al mismo nivel que osimertinib en monoterapia. Se deberán tener en cuenta las características individuales de cada paciente para seleccionar aquellos que puedan beneficiarse más de la adición de quimioterapia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

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

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes. Se recomienda citar esta tabla en el apartado de introducción, e incluir en la tabla las referencias de la FT de estos medicamentos.

Nombre	Osimertinib + pemetrexed y quimioterapia basada en platino	Osimertinib	Afatinib	Dacomitinib	Gefitinib	Erlotinib	Erlotinib + bevacizumab	Erlotinib + ramucirumab
Presentación	-	Comprimidos recubiertos con película con 40 mg u 80 mg de osimertinib.	Comprimidos recubiertos con película con 20, 30, 40 o 50 mg de afatinib.	Comprimidos recubiertos con película con 15, 30 o 45 mg de dacomitinib.	Comprimidos recubiertos con película con 250 mg de gefitinib.	Comprimidos recubiertos con película con 25, 100 o 150 mg de erlotinib.	-	-
Posología	80 mg de osimertinib una vez al día + pemetrexed y cisplatino/carboplatino según la posología de sus respectivas fichas técnicas.	80 mg una vez al día.	40 mg una vez al día. Se puede considerar escalar a 50 mg/día en pacientes que toleraron la dosis inicial durante el primer ciclo (21 días).	45 mg una vez al día.	250 mg una vez al día.	150 mg una vez al día.	15 mg/kg de bevacizumab por perfusión IV una vez cada 3 semanas + 150 mg/día de erlotinib.	10 mg/kg de ramucirumab cada 2 semanas + 150 mg/día de erlotinib

Indicación autorizada	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM avanzado que presenta mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o sustitución del exón 21 L858R).	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.	Tratamiento de pacientes adultos naïve a TKI del EGFR con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR	Indicado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.	Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.	Tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.	Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activvadoras del EGFR.	Ramucirumab, en combinación con erlotinib, está indicado como tratamiento en primera línea en pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
Eventos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes de osimertinib en combinación con pemetrexed y platino fueron erupción, diarrea, apetito disminuido, estomatitis, paroniquia y piel seca.	En monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, erupción, paroniquia, piel seca y estomatitis.	Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, acontecimientos adversos relacionados con la piel, estomatitis y paroniquia.	Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, erupción, estomatitis, trastornos de las uñas, piel seca, apetito disminuido, conjuntivitis, peso disminuido, alopecia, prurito, transaminasas elevadas y náuseas.	Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea y reacciones cutáneas (incluyendo erupción, acné, sequedad cutánea y prurito)	Durante el tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM, las reacciones adversas más frecuentes fueron rash y diarrea.	Las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.	Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab en combinación con erlotinib son: infecciones, diarrea, hipertensión, estomatitis, protieinuria, alopecia y epistaxis.

Figura A1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por BIRC durante el periodo aleatorizado.

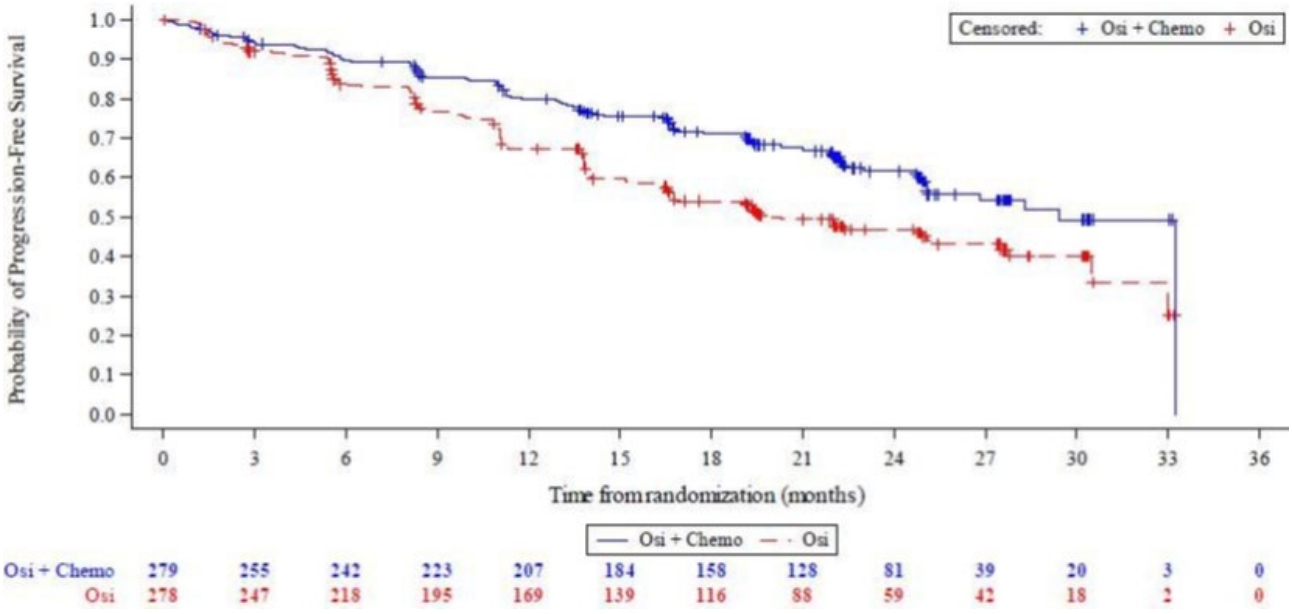
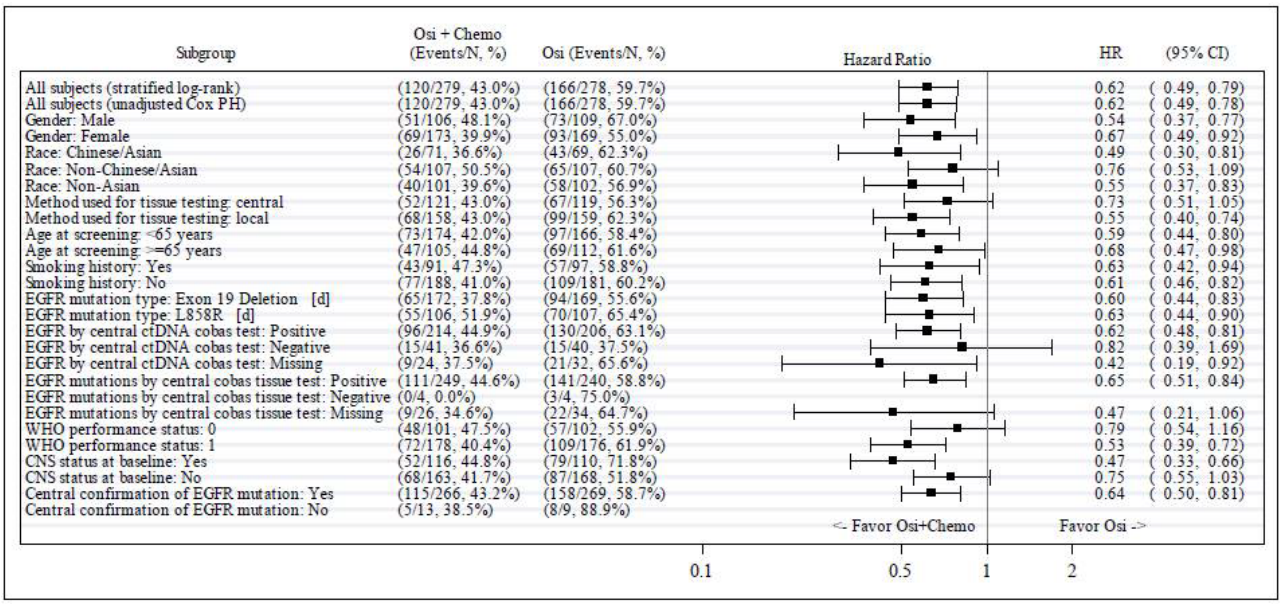


Figura A2. Forest Plot del análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador durante el periodo aleatorizado.



Para el tipo de mutación EGFR (marcado con el símbolo [d], los pacientes con deleción del exón 19 y L858R se incluyen en el grupo de deleción del exón 19. Corte de datos: 03 abril 2023.

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024 [cited 2024 Sep 2]. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Available from: https://gco.iarc.who.int/today
2. (SEOM) SE de OM. Las cifras del cáncer en España. 2024 [cited 2024 Sep 3]; Available from: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Sep 3];29(3):1828–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35323350/
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Sep 3];29(Suppl 4):iv192–237. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285222/
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers--a review. Eur J Cancer [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Sep 3];48(9):1299–311. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464348/
6. Sanidad M de. Mortalidad atribuible a la exposición a radón residencial en España [Internet]. 2021. Available from: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/04_Mortalidad_radon.pdf
7. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2024 Sep 20];21(1):3–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446985/
8. Society AC. ¿Qué es el cáncer de pulmón? [Internet]. [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Tagrisso (osimertinib). EMA/291598/2024. 2024 [cited 2024 Oct 14]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0053-epar-assessment-report-variation_en.pdf
10. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). Transl lung cancer Res [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 18];8(4):461–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555519/
11. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Sep 20];34(4):339–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872130/
12. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2017 Feb 16 [cited 2024 Nov 18];376(7):629–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959700/
13. FICHA TECNICA TAGRISSO 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086002/FT_1161086002.html
14. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med [Internet]. 2023 Nov 23 [cited 2024 Nov 18];389(21):1935–48. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37937763/
15. R R, T M, C Q, R P, F C, C C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. N Engl J Med [Internet]. 2009 Jun [cited 2024 Oct 14];361(10):617–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692684/
16. FICHA TECNICA IRESSA 250 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09526001/FT_09526001.html#5
17. FICHA TECNICA TARCEVA 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT_05311003.html
18. FICHA TECNICA GIOTRIF 40 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113879009/FT_113879009.html
19. FICHA TECNICA VIZIMPRO 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [cited 2024 Oct 14]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191354003/FT_1191354003.html

20. FICHA TECNICA ABEVMY 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201515001/FT_1201515001.html

21. FICHA TECNICA CYRAMZA 10 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2024 Oct 15]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114957001/FT_114957001.html

22. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 17];38(2):124–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411950/

23. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2020 [cited 2024 Oct 17];38(2):115–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682542/

24. Miyauchi E, Morita S, Nakamura A, Hosomi Y, Watanabe K, Ikeda S, et al. Updated Analysis of NEJ009: Gefitinib-Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated EGFR. J Clin Oncol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 17];40(31):3587–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35960896/

25. Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 17];367. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591158/

26. (AEMPS) AE de M y PS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dacomitinib (Vizimpro®) en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-dacomitinib-vizimpro-en-el-tratamiento-de-primera-linea-de-cancer-de-pulmon-no-microcitico-localmente-avanzado-o-metastasico-con-mutacion-egfr/

27. Lei Y, Duan J, Zhang Q, Li Q. Comparation of EGFR-TKI (EGFR tyrosine kinase inhibitors) combination therapy and osimertinib for untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancers: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2023 Jul 28 [cited 2024 Oct 17];102(30):E34483. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37505120/

28. Haeussler K, Wang X, Winfree KB, D'Yachkova Y, Traore S, Puri T, et al. Efficacy and safety of first-line therapies in EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future Oncol [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 17];18(16):2007–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187947/

29. Xu Z, Liu C, Zhu Y, Zou Z, Xie T, Xing P, et al. Efficacy of first-line treatments in the elderly and non-elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 17];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525919/

30. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Oct 17];22(4):249–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38754467/