

# Osimertinib

Indicació avaluada:

Tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva.

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària Programa  
d'Harmonització Farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**5 de Juliol de 2018**



**CatSalut**



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**

Servei Català  
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Ramón Palmero (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Romà Bastus (Servei d'Oncologia Mèdica de la Mútua de Terrassa), Remei Blanco (Servei d'Oncologia Mèdica del Consorci Sanitari de Terrassa).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia/ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals/ Mireia Riba

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Osimertinib per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

## Índex

---

Índex .....	3
1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció .....	6
3.2. Indicacions i data d'autorització .....	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials .....	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	17
6.1. Esdeveniments adversos.....	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	21
6.3. Pla de gestió de riscos.....	22
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	22
8. Àrea econòmica.....	25
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	25
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	27
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	28
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	28
Avaluacions per altres organismes .....	28
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	29
Bibliografia.....	31

## 1. Punts clau

---

- L'evidència clínica d'osimertinib en la indicació avaluada prové de dos estudis de fase II (AURAex, AURA II) i d'un estudi de fase III (AURA 3).
- L'estudi AURA 3 va incloure pacients amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) amb mutació d'EGFR positiva localment avançat o metastàtic, en progressió després del tractament de primera línia prèvia amb un ITK antiEGFR i mutació T790M.
- Osimertinib va demostrar a l'assaig AURA 3 una millora estadística i clínicament significativa en la seva variable principal, la supervivència lliure de progressió (SLP) (guany de 5,7 mesos, HR: 0,30 [IC95%: 0,23, 0,41] p: <0,001) en comparació amb el braç de control. Osimertinib també va demostrar avantatge en les variables secundàries, taxa de resposta global (TRG), durada de resposta (DR) i taxa de control de la malaltia (TCM).
- Les dades d'SG no són encara prou madures com per extreure conclusions fermes sobre la possible major supervivència dels pacients tractats amb osimertinib.
- Respecte la qualitat de vida, osimertinib va mostrar una millora general dels símptomes associats a la malaltia (dispnea, pèrdua de gana, fatiga, tos i dolor toràcic) en relació amb la quimioteràpia de manera estadísticament significativa. Tanmateix, degut al disseny obert, no es poden extreure conclusions fermes d'aquesta variable.
- Els esdeveniments adversos més freqüents al braç d'osimertinib que al de quimioteràpia van ser: diarrea, pell seca, paroníquia i dermatitis acneïforme.
- Les dades actualitzades després d'un major seguiment (data de tall 1 de novembre de 2015) dels estudis AURAex i AURA2, donen suport a la consistència i la durabilitat dels resultats d'osimertinib, alhora que no mostren toxicitat addicional inesperada després d'un seguiment més llarg i, aporten més informació de l'ús del fàrmac en línies posteriors (segona i ≥ tercera línia).
- A l'escala ESMO que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac (escala ESMO-MCBS versió 1.1), osimertinib obtindria la màxima puntuació de 4 (escala 1-4).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

---

### 2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de pulmó és la principal causa de mortalitat relacionada amb càncer a tot el món. El subtipus histològic més freqüent (85% dels pacients) és el càncer de pulmó no microcític (CPNM). El CPNM es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (≈40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) o de cèl·lules escatoses o epidermoide. La majoria dels pacients amb càncer de pulmó es diagnostiquen després que la malaltia ha progressat a una etapa més avançada. En el moment del diagnòstic, aproximadament el 70% dels casos de CPNM es presenten en una fase avançada).

A la pràctica clínica, amb la quimioteràpia els pacients amb CPNM en estadi IIIB tenen una supervivència mitjana aproximadament de 10 mesos, mentre que els pacients amb malaltia en estadi IV tenen una supervivència mitjana aproximadament de 6 mesos. Els resultats són millors, de fins a 30 mesos en pacients amb mutacions específiques, gràcies al tractament amb fàrmacs dirigits a la mutació.

Els avenços en el tractament personalitzat basat en dianes moleculars són la millor opció per optimitzar aquests resultats. El fenomen de l'addicció oncogènica, mitjançant el qual alguns tumors es converteixen en altament dependents d'un gen específic per a la seva supervivència i proliferació, proporciona la justificació per a teràpies dirigides específiques. L'EGFR (receptor del factor de creixement epidèrmic, de l'anglès *epidermal growth factor receptor*) és un oncogèn crític en aquest sentit. L'EGFR és un membre de la família del receptor del factor de creixement epidèrmic humà (HER) consistent en receptors transmembrana tirosina cinases, i realitza un paper clau en la regulació de la proliferació cel·lular, la migració i la diferenciació. La desregulació de l'activitat d'EGFR per mecanismes oncogènics a causa de les mutacions activadores d'EGFR, activa les vies de senyalització cel·lulars.

La freqüència de mutacions sobre EGFR és aproximadament del 10-17% en població de raça caucàsica mentre que la freqüència és més gran, al voltant del 30%, per a la població asiàtica. Les mutacions activadores EGFR són més freqüents també en dones i en no fumadors. Al voltant del 90% d'aquestes mutacions són delecions de l'exó 19 o mutacions puntuals de l'exó 21 L858R que augmenten l'activitat de la cinasa de l'EGFR.

### 2.2. Tractament de la malaltia

Els tractaments emprats habitualment per al CPNM avançat o metastàtic inclouen, com a primera línia de tractament, la quimioteràpia basada en platí en combinació amb paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina o pemetrexed (en histologia no escatosa). Aquestes combinacions han demostrat prolongar la supervivència dels pacients així com la seva qualitat de vida. No obstant això, la supervivència en aquesta població continua sent limitada (8-10 mesos; taxa de supervivència als 12 mesos del 35-40%). Les dades de supervivència lliure de progressió (SLP) mediana amb el doblet de platí de primera línia en CPNM positiu per la mutació d'EGFR oscil·la entre 4,6 mesos i 6,9 mesos, i la taxa de resposta global (TRG) entre el 15% i el 47%.

Quan es detecten tumors que presenten mutació del receptor de creixement epidèrmic (EGFR) o translocació de la quinasa del limfoma anaplàstic (ALK), estan disponibles fàrmacs dirigits que han demostrat eficàcia superior a la quimioteràpia de primera línia per la qual cosa es consideren estàndard de tractament per a aquest tipus de malalts.

Els inhibidors tirosina cinasa del receptor del factor de creixement epidèrmic (ITKs-EGFR) s'han posicionat com a tractament d'elecció per al subgrup de pacients amb mutacions activadores d'EGFR(1). El tractament amb ITKs-EGFR (gefitinib, erlotinib, i afatinib) s'associa amb taxes de resposta de 56-74% i ofereix una mediana d'SLP de 10 a 14 mesos, superior a la quimioteràpia basada en platí. Malgrat això, la majoria dels pacients progressaran dins del 1r-2n any després de l'inici del tractament (resistència

adquirida), sent encara candidats a rebre un tractament de segona línia. Fins al moment, en pacients en progressió durant o després de la primera línia de tractament amb ITK, es considera d'elecció la quimioteràpia basada en platí.

Tanmateix, el mecanisme més habitual de resistència adquirida a ITKs-EGFR (un 50-60% dels pacients que reben un ITK adquireix la resistència T790M), és el desenvolupament d'una mutació d'EGFR addicional a l'exó 20, la T790M. Aquesta mutació condueix a una afinitat millorada per a ATP, reduint així la capacitat dels ITKs reversibles, competitiu amb ATP, per unir-se al domini tirosina quinasa de l'EGFR. Una estratègia per superar aquest mecanisme de resistència és mitjançant l'ús d'inhibidors irreversible d'EGFR (afatinib i dacomitinib(2)), que han demostrat ser eficaços en models preclínic, encara que s'associen amb taxes de resposta de menys de 10% i SLP de menys de 4 mesos en pacients amb CPNM que han rebut tractament previ amb gefitinib o erlotinib, probablement a causa de la incapacitat d'afatinib o dacomitinib per inhibir la mutació T790M a la dosi clínicament tolerable. La mutació T790M pot ser present en un petit subgrup de pacients no exposats prèviament a ITKs (2-5%). Per a aquests pacients, ni la quimioteràpia ni els ITKs constitueixen alternatives de tractament òptimes.

Osimertinib és el primer fàrmac dirigit a la mutació d'EGFR T790M. Es trobaven en desenvolupament altres fàrmacs dirigits a la mutació T790M: HM61713 (Olmutinib), ASP8273, EGF816 i PF-06747775, i rociletinib. Tanmateix, cap d'ells ha obtingut l'aprovació per part de l'EMA i d'alguns se'n ha aturat el desenvolupament (rociletinib i ASP8273)(3)(4).

Actualment es disposa de fàrmacs immunoteràpics dirigits a la proteïna de mort cel·lular programada (PD-1) i al lligand del receptor de mort programada (PD-L1), per al tractament del CPNM metastàtic, els quals han suposat un avenç important, donat el seu impacte en la supervivència global dels pacients, tant en primera línia (pembrolizumab), en pacients sense mutacions d'ALK ni EGFR, com en segona línia de tractament (nivolumab, pembrolizumab i atezolizumab).

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'osimertinib

Osimertinib (Tagrisso®)	
Laboratori	Astrazeneca
Presentacions	Comprimits recoberts de 40 mg i 80 mg
Excipients de declaració obligatòria	Cap
Grup terapèutic/Codi ATC	Inhibidors directes de la proteïn-quinasa/ L01XE35
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització/finançament de la indicació	Maig 2018
Condicions de dispensació	Dispensació Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (5) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Osimertinib és un Inhibidor de la tirosina-cinasa (ITK). És un inhibidor irreversible dels Receptors del Factor de Creixement Epidèrmic (EGFRs) que presenten mutacions sensibilitzants (EGFRm) i mutació T790M de resistència als ITK.

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

#### EMA(6) (02/02/2016)(5):

-Tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) localment avançat o metastàtic amb mutació positiva del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) T790M.

En valorar l'ús d'osimertinib com un tractament per al CPNM localment avançat o metastàtic, és necessari determinar l'estat de la mutació de l'EGFR T790M utilitzant un test validat.

*Al 2016, osimertinib va rebre una aprovació de comercialització condicional en base als estudis de fase II (AURAex i AURA 2) amb el requeriment de presentar les dades de l'assaig clínic en desenvolupament AURA 3 (fase III), que comparava osimertinib envers quimioteràpia basada en platí. Al febrer de 2017 se li va atorgar l'aprovació completa atès que el laboratori va aportar les noves dades d'eficàcia provinents d'aquest estudi AURA 3 i les dades actualitzades dels estudis de fase II en què es basava l'aprovació condicional per part de l'EMA.*

Osimertinib està finançat en pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació positiva de l'EGFR T790M que hagin progressat després d'una primera línia amb inhibidors de tirosinquinases de l'EGFR o en els quals el tractament de primera línia amb aquests no estigui indicat.

**7/06/2018:** tractament de primera línia de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR). *(indicació pendent de condicions de finançament i preu)*

#### FDA(7):

-Tractament de pacients amb CPNM amb mutació EGFR T790M, detectat per un test aprovat per l'FDA, que han progressat durant o després de la teràpia d'un ITK-EGFR (13/11/2015). Al març de 2017 es retira la consideració de condicional i l'aprovació és plena.

-Tractament de primera línia de pacients amb CPNM metastàtic amb tumors amb deleció de l'exó 19 o 21 o mutacions L858R de l'EGFR, detectat per un test aprovat per l'FDA. (18/04/2018)

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 80 mg d'osimertinib una vegada al dia, fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable. Es pot prendre amb o sense aliments, a la mateixa hora cada dia.

Pot ser necessària la interrupció i/o reducció de la dosi d'acord amb la seguretat i tolerabilitat individual. Si és necessària la reducció de la dosi, aquesta s'ha de reduir a 40 mg una vegada al dia.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials.

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No es van observar diferències en l'eficàcia i el perfil de seguretat respecte els pacients més joves.
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en nens o adolescents menors de 18 anys. No es disposa de dades.
<b>Insuficiència renal</b>	No es recomana ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu i moderada. Les dades són escasses en pacients amb insuficiència renal greu. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients amb malaltia renal terminal (aclariment de creatinina (Clcr) <15 ml/min), o en diàlisi.

<b>Insuficiència hepàtica</b>	<p>Osimertinib s'elimina fonamentalment a través del fetge i, per tant, els pacients amb insuficiència hepàtica poden tenir augment de l'exposició.</p> <p>No es recomana l'ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (bilirubina total <math>\leq</math> límit superior de la normalitat (LSN) i aspartat aminotransferasa (AST) <math>\geq</math> LSN o bilirubina total <math>\geq 1,0</math> a <math>1,5 \times</math> LSN i qualsevol AST), però s'ha de tenir precaució en administrar aquests pacients. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu i no se'n recomana el seu ús.</p>
<b>Embaràs i lactància</b>	<p>No hi ha dades, o aquestes són escasses, sobre l'ús d'osimertinib en dones embarassades o lactants. No es recomana el seu ús.</p>

### 3.5. Dades farmacocinètiques

*Absorció:* La mediana de temps fins a la C<sub>màx</sub> d'osimertinib va ser de 6 hores (3-24 hores).

D'acord amb un estudi de farmacocinètica clínica realitzat en pacients amb una dosi de 80 mg, els aliments no alteren la biodisponibilitat d'osimertinib de manera clínicament significativa.

*Distribució:* La unió d'osimertinib a proteïnes plasmàtiques va ser alta.

*Metabolisme:* Les principals vies metabòliques d'osimertinib in vitro, van ser oxidació (predominantment CYP3A) i desalquilació. S'han identificat dos metabòlits farmacològicament actius (AZ7550 i AZ5104) en plasma després de l'administració oral d'osimertinib.

*Eliminació:* La semivida estimada d'osimertinib va ser de 48 hores, i l'aclariment oral (CL/F) va ser 14,2 (L/h). Osimertinib s'elimina principalment per femta i també en l'orina.

Els principals predictors de la variabilitat en osimertinib i AZ5104 van ser el pes corporal i l'albumina sèrica. Tanmateix, els canvis en l'exposició a causa de variacions en aquests són petits i no són susceptibles de ser clínicament significatius.

Aquesta anàlisi actualitzada, que inclou la informació de farmacocinètica dels estudis de Fase I, Fase II i Fase III, recolza les conclusions prèvies de que no és necessari ajustar les dosis per edat (25-91 anys), sexe, pes corporal, ètnia, tabaquisme, insuficiència renal lleu / moderada / greu, i insuficiència hepàtica lleu o moderada. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients amb insuficiència hepàtica greu pel que, no se'n recomana l'ús en aquests pacients. Les dades sobre pacients amb insuficiència renal greu encara es consideren limitades (n = 5). En base a les dades in vitro, osimertinib és un inhibidor de la BCRP i de la P-gp.

Osimertinib travessa la barrera hematoencefàlica intacte en els models animals.

## 4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'osimertinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutació T790M prèviament tractat prové d'un estudi fase I, dos fase II i un fase III.

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR i CDER de l'EMA(6) i FDA(7), respectivament i de la fitxa tècnica d'osimertinib de l'EMA i FDA.

Els estudis disponibles fins a la data en pacients prèviament tractats amb ITKs-EGFR són els següents:

- Estudi AURA/D5160C00001/NCT01802632 (8)
- Estudi d'extensió AURA (9) ->Estudi fase II (extensió de cohorts de l'assaig Fase I/II AURA).
- Estudi AURA 2/D5160C00002/NCT02094261(10)



Es disposa de l'anàlisi combinada dels estudis AURA extensió i AURA 2, els resultats del qual estan disponibles a la fitxa tècnica i en l'EPAR d'osimertinib. (6)

- Estudi AURA 3/D5160C00003/NCT02151981(11)

Adicionalment, es disposa de d'un assaig clínic de fase III, en primera línia de tractament en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR, envers la teràpia estàndard ITKs-EGFR (gefitinib o erlotinib). Aquesta indicació no és objecte d'aquest informe.

- Estudi FLAURA/D5160C00007/NCT02296125(12)

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

Taula 3. Característiques de l'estudi AURA 3.

Estudi AURA 3	
<b>Disseny</b>	Fase III, obert, aleatoritzat (2:1), multicèntric
<b>Nombre de pacients</b>	Es van assignar aleatòriament 419 pacients. 415 pacients van rebre tractament.
<b>Críteris d'estratificació</b>	Asiàtics/no asiàtics
<b>Críteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacients majors de 18 anys (<math>\geq 20</math> anys per a pacients de Japó) amb CPNM localment avançat o metastàtic (documentat histològicament o citològicament, no susceptible de cirurgia o radioteràpia) en progressió (radiològica) després del tractament de primera línia prèvia amb un ITK antiEGFR.</li> <li>• Tumors amb mutació d'EGFR positiva, i mutació T790M confirmada centralment.</li> <li>• Funció cardíaca, hepàtica i renal adequada</li> <li>• ECOG 0 o 1, sense deteriorament durant les 2 setmanes anteriors i una esperança de vida mínima de 12 setmanes.</li> </ul>
<b>Críteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraindicació a rebre pemetrexed amb platí (fonamentalment histologia escatosa)</li> <li>• Tractament previ amb osimertinib o ITK-EGFR de tercera generació</li> <li>• Metàstasis a SNC simptomàtiques, no controlades, amb requeriment de corticosteroides durant les 4 setmanes prèvies a començar el tractament de l'estudi.</li> </ul>
<b>Grup intervenció</b>	Osimertinib 80 mg/dia n=279 (66,6%) Els pacients podrien continuar el tractament fins a pèrdua del benefici clínic a criteri de l'investigador (en absència d'altres criteris que impliquessin la suspensió del tractament)
<b>Grup control</b>	<p>Quimioteràpia doblat amb platí n=140 (33,4%) Pemetrexed 500 mg / m<sup>2</sup> el dia 1 de cada cicle de 21 dies amb Cisplatí a 75 mg / m<sup>2</sup> el dia 1 de cada cicle de 21 dies, o Carboplatí AUC5 el dia 1 de cada cicle de 21 dies. Pemetrexed com a manteniment es va administrar a una dosi de 500 mg / m<sup>2</sup> el dia 1 de cada cicle de 21 dies.</p> <p>Els pacients podien rebre fins a 6 cicles de pemetrexed més cisplatí o carboplatí com a tractament inicial. Aquells pacients que no havien progressat després de 4 cicles de quimioteràpia de doblat basat en platí podrien continuar amb monoteràpia de manteniment amb pemetrexed.</p> <p>Els pacients en progressió segons RECIST v1.1 abans de completar el tractament inicial de quimioteràpia amb el doblat o durant la monoteràpia de manteniment amb pemetrexed podrien continuar amb la quimioteràpia sempre que mostressin un benefici clínic, segons valoració de l'investigador.</p> <p>Després de determinar la progressió radiològica objectiva segons RECIST v1.1 de l'investigador, amb la confirmació d'una revisió central independent cega (RCIE), se'ls donava l'oportunitat de començar el tractament amb osimertinib 80 mg una vegada al dia. Aquests pacients podrien continuar el tractament amb osimertinib, sempre que mostressin benefici clínic, determinat per l'investigador. Els pacients sense confirmació objectiva de la progressió de la malaltia segons el RCIE no es van poder creuar a osimertinib.</p>
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	SLP, anàlisi segons FAS =tots els pacients aleatoritzats

<b>Càlcul de mida mostral</b>	<p>Es van realitzar dues esmenes rellevants a les anàlisis planificades per l'AURA3. En l'esmena 2 del protocol d'estudi clínic, es va reduir el nombre de pacients a aleatoritzar de 610 a 410. Malgrat l'objectiu principal era l'SLP, l'estudi havia estat dimensionat inicialment per avaluar l'SG com a objectiu secundari i estava sobreestimat per l'SLP. Degut al creuament, que comprometia la interpretació de l'SG es va recalculer la mida mostral d'acord a l'objectiu principal d'SLP, resultant en una reducció de la mida de la mostra. Després de l'esmena 2, l'estudi tenia un 90% de potència per demostrar una diferència en SLP estadísticament significativa. A l'esmena 3, es va disminuir la potència al 80%. El canvi es justifica arran dels resultats en l'SLP dels estudis AURA i AURA 2, segons els quals les diferències en SLP indicaven un HR de 0.28, amb medianes de 9.7 vs 5.3 mesos favorables a osimertinib. Per aquest motiu, es va estimar que seria suficient amb 221 esdeveniments de progressió per detectar una diferència estadísticament significativa en l'SLP amb una potència del 80%, mentre que caldrien 295 per a incrementar la potència al 90%. S'esperava una HR de 0,67. Això es traduiria en una millora de 3 mesos en l'SLP mediana estimada de 6 mesos pel braç de la quimioteràpia.</p> <p>La diferència més petita en l'SLP que seria estadísticament significativa és un HR d'SLP de 0,76, que es tradueix aproximadament en una millora de 2 mesos sobre la SLP mediana estimada de 6 mesos en el braç de control.</p>
-------------------------------	--

**Taula 4. Característiques dels estudis de fase III:**

	<b>Estudi AURA/extensió</b>	<b>Estudi AURA 2</b>
<b>Disseny</b>	Estudi fase II d'extensió de l'assaig AURA, obert, no aleatoritzat, d'un sol braç i multicèntric.	Estudi de fase II, obert, no aleatoritzat, d'un sol braç i multicèntric,
<b>Nombre de pacients</b>	<p>201 pacients</p> <p>Cohort 1: N=61 pacients van rebre osimertinib en segona línia, en progressió de la malaltia després de rebre un ITK.</p> <p>Cohort 2: N=140 pacients van rebre osimertinib en tercera línia o posteriors essent la primera línia un ITK.</p>	<p>210. Cohort 1: N=68 pacients van rebre osimertinib en segona línia.</p> <p>Cohort 2: N=142 pacients van rebre osimertinib en tercera línia o posteriors.</p>
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 anys, a excepció del Japó, a partir de 20 anys.</li> <li>• ECOG PS 0-1</li> <li>• CPNM histològica o citològicament confirmat, localment avançat o metastàtic, no susceptible de cirurgia curativa o radioteràpia</li> <li>• Tumor amb mutació d'EGFR confirmada amb sensibilitat coneguda als ITK anti-EGFR (G719X, deleció de l'exó 19, L858R, i L861Q).</li> <li>• Mutació T790M confirmada després de la progressió de la malaltia al tractament més recent.</li> <li>• Funció hematològica, renal i hepàtica normal.</li> <li>• Progressió radiològica en l'últim tractament administrat abans d'incloure's a l'estudi (tractament previ amb ITK-EGFR i/o altres línies de tractament).</li> <li>• En l'estudi AURA extensió es podia ometre la mutació d'EGFR confirmada si el pacient havia experimentat un benefici clínic amb els ITK-EGFR segons els criteris Jackman (Jackman et al. 2010), i després havia experimentat progressió de la malaltia (criteris RECIST) amb el tractament continuat amb un ITK</li> </ul>	
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tractament previ amb osimertinib.</li> <li>• Compensació medul·lar o metàstasis cerebrals, excepte metàstasis cerebrals estables després d'un tractament local i sense necessitat de corticosteroides.</li> <li>• Evidència de malaltia sistèmica greu o no controlada, incloent la hipertensió no controlada i diàtesi hemorràgica activa; o infecció activa, incloent VHB, VHC i el VIH.</li> <li>• Alteració gastrointestinal que pogués comprometre absorció d'osimertinib</li> <li>• Qualsevol dels següents criteris cardíacs: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interval electrocardiogràfic QT corregit (QTc) &gt;470 ms, obtingut a partir de 3 electrocardiogrames (ECG);</li> <li>- Qualsevol anormalitat clínicament rellevant en el ritme, la conducció o la morfologia de l'ECG en repòs</li> </ul> </li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualsevol factor que pugui incrementar el risc de prolongació de l'interval QTc o el risc d'esdeveniments arítmics;</li> <li>• Història prèvia de malaltia pulmonar intersticial (EPI), EPI induïda per fàrmacs, pneumonitis que requereixi tractament amb corticosteroides, o evidència d'EPI.</li> </ul>
<b>Grup intervenció</b>	Osimertinib 80 mg c/24 hores
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	Taxa de resposta. Anàlisi per ITT
<b>Càlcul de mida mostral</b>	S'estableix una mida de mostra de 175 pacients per obtenir una estimació de la TRG d'un $\pm 8\%$ , (per exemple, TRG de 40%, IC95% 33,0%- 47,4%). La precisió de l'estimació de la TRG estaria dins de $\pm 13\%$ en la cohort que només havia rebut tractament previ amb ITK (n=50, 2a línia de tractament) i de $\pm 9\%$ en la cohort que ha rebut tractament previ amb ITKs i un altre tractament ( $\geq 3$ a línia, n=125).

**Taula 5. Variables utilitzades als assaigs**

<b>Variable principal</b>	<b>Comentaris</b>
Supervivència lliure de progressió (SLP) (Estudi AURA 3)	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, el que ocorri primer. Avaluada per l'investigador. Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat per part d'un comitè independent (RCEI).  Als estudis AURA i AURA 2 era variable secundària i era avaluada per una revisió central independent emmascarada (RCIE).
Taxa de resposta objectiva (TRO) (Estudis AURA i AURA 2)	% de pacients amb resposta completa (RC) o resposta parcial (RP) al tractament confirmada d'acord amb els criteris RECIST versió 1.1, en relació amb la població avaluable (PE). Avaluada per una RCIE.  A l'estudi AURA 3 era variable secundària i també era avaluada per un RCIE.
<b>Variable secundàries</b>	<b>Comentaris</b>
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Durada de la resposta (DR)	Temps des de la primera resposta confirmada a la data de la primera progressió tumoral documentada (per RECIST 1.1), o la mort per qualsevol causa, el que ocorri primer.
Taxa de control de la malaltia (TCM)	% de pacients amb la millor resposta objectiva de RC, RP o malaltia estable (ME) mantinguda durant almenys 6 setmanes.
Reducció de la mida del tumor	Màxima reducció o el mínim increment de la mida del tumor comparat amb l'estat basal.
Qualitat de vida global (QoL)	Canvi en la qualitat de vida global i els símptomes, mesurat pels qüestionaris EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 (qüestionari de qualitat de vida per a càncer de pulmó).  En l'estudi AURA no es va avaluar la qualitat de vida dels pacients.
Anàlisi exploratòria del SNC (Estudi AURA 3)	Es van definir 2 subgrups de pacients.  La primera anàlisi va explorar l'eficàcia del SNC d'osimertinib vs. quimioteràpia en pacients amb metastàsis a SNC mesurables i / o no mesurables a l'inici.  La segona anàlisi va explorar l'eficàcia d'osimertinib vs. quimioteràpia en pacients amb o sense historial de metastàsis del SNC segons l'investigador d'acord a exploracions radiològiques cerebrals basals, antecedents de cirurgia prèvia i/o radioteràpia en metastàsis del SNC.

## **Característiques dels pacients inclosos:**

### **AURA 3**

Dels 136 pacients del braç de quimioteràpia, 42 (30,9%) van rebre pemetrexed més cisplatí i 94 (69,1%) van rebre pemetrexed més carboplatí a elecció de l'investigador. Cent (73,5%) pacients van completar almenys 4 cicles de quimioteràpia. D'aquests, 73 (53,7%) pacients van rebre monoteràpia de manteniment amb pemetrexed. El temps mitjà del manteniment amb pemetrexed va ser de 3,8 mesos (desviació estàndard 2,73); la mediana va ser de 3,1 mesos (0,7-11,7).

Els grups de tractament estaven ben equilibrats pel que fa a l'edat, raça, estat de tabaquisme, característiques basals de la malaltia i tractaments previs rebuts. L'edat mediana dels 419 pacients assignats al tractament va ser de 62,0 anys (20-90). El 15,3% dels pacients tenien  $\geq 75$  anys. La majoria dels pacients eren dones (269 [64,2%] pacients). La proporció de dones en el braç de la quimioteràpia era lleugerament major respecte del braç d'osimertinib (osimertinib, 172 [61,6%], quimioteràpia, 97 [69,3%]). Gairebé dos terços dels pacients (65,4%) eren d'origen asiàtic; la resta dels pacients van ser majoritàriament de raça blanca. El 67,5% mai no havien fumats. La resta havien estat fumadors (27,2%). Només el 5,3% dels pacients eren fumadors en el moment de l'estudi.

El cinquanta-quatre per cent (54%) dels pacients presentava metàstasi visceral extratoràcica, incloent un 34% amb metàstasi a SNC i el 23% amb metàstasi hepàtica. El quaranta-dos per cent (42%) dels pacients presentaven malaltia òssia metastàtica.

Tots els pacients aleatoritzats tenien CPNM localment avançat o metastàtic i 413 (98,6%) presentaven mutació T790M positiva per determinació central. Dels 6 restants, posteriorment es va comprovar que 3 la tenien i en un altre es va determinar en plasma.

Dos terços dels pacients aproximadament presentaven ECOG d'1 i un terç ECOG 0.

Per protocol, tots els pacients aleatoritzats havien d'haver rebut només 1 línia de tractament anterior amb un ITK anti EGFR per CPNM avançat. La gran majoria dels pacients (96%) van rebre el tractament com a segona línia. Tanmateix, setze (3,8%) pacients (osimertinib, 10 [3,6%], quimioteràpia, 6 [4,3 %]) havien rebut 2 tractaments previs i 1 (0,2%) en el braç d'osimertinib havia rebut 3 tractaments anteriors.

La interpretació dels resultats de O.S. va ser confós per l'alta proporció de pacients que va rebre almenys 1 teràpia sistèmica contra el càncer posterior a la interrupció (osimertinib: del 34,4%; quimioteràpia: 76,4%), atès que 94/140 (67,1%) dels pacients aleatoritzats a quimioteràpia posteriorment es va creuar per rebre tractament amb osimertinib.

### **Estudi AURA i AURA 2**

Les característiques basals de la població global es descriuen a continuació: la mediana d'edat va ser de 63 anys, la majoria eren dones (68%), el 32,4% dels pacients tenien una edat compresa entre 65-75 anys i el 13% dels pacients tenien  $\geq 75$  anys, quant a la raça el 60% eren d'ètnia asiàtica i el 36% blancs. La majoria eren no fumadors (72%), el 99% dels pacients tenia un estat funcional ECOG de 0 (37%) o 1 (63%) i el 39% dels pacients presentava metàstasi cerebrals (estables durant almenys 4 setmanes abans de l'inici del tractament i que no van necessitar corticosteroides). La majoria dels pacients (83%) tenien metàstasi visceral en el moment basal. La majoria de pacients presentaven histologia d'adenocarcinoma (97%). Quant als subtipus de mutació d'EGFR previs a l'inici del tractament: 68% presentaven deleció de l'exó 19, 29% mutació L858R i el 3% altres mutacions.

Tots els pacients van rebre almenys una línia de tractament prèvia. El 31,6% (N=130) havia rebut una línia de tractament prèvia i el 68,4% (N=281) havia rebut 2 o més línies prèvies. El 58,9% (n=242) havia rebut un ITK i el 41,2% (n=169) havien rebut 2 o més ITKs prèviament. Considerant ambdós estudis, el promig de tractaments amb ITKs previs va ser d'1,7 (1-9), essent la mediana 1. Pel que fa al promig de tractaments anticancerosos previs va ser 2,9 (1-14) i la mediana de 2.

Ambdós estudis només van incloure pacients amb CPNM amb mutació EGFR T790M, amb biòpsia prèvia després de progressió a l'inici de l'estudi, analitzada en un laboratori central per confirmar l'estat de la mutació T790M positiu mitjançant el Test Cobas de mutació de l'EGFR.

Agrupant les dades dels dos estudis de fase 2, la majoria dels pacients eren altament pretractats: el 68% havia rebut almenys 2 tractaments previs i el 46% havia rebut 3 o més línies prèvies de tractament. A més de tractament amb ITK-EGFR, aproximadament dos terços (63%) dels pacients havien rebut quimioteràpia prèvia basada en platí.

Valoració global:

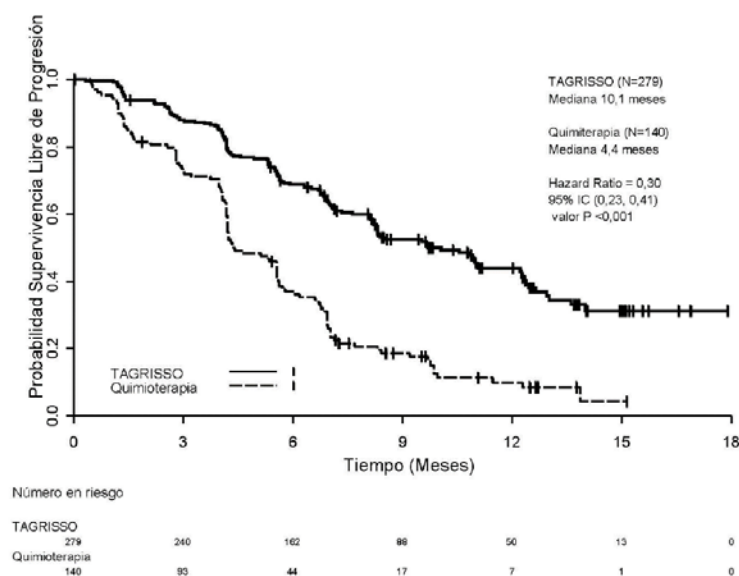
La població d'AURA3 era bastant similar a la població estudiada a AURA i AURA2. La principal diferència d'aquestes poblacions és que a AURA3 la majoria (88.8%) dels pacients van rebre tractament amb osimertinib en segona línia, mentre que a AURA i AURA2 només un 24% van rebre osimertinib en la segona línia i la majoria (69%) en ≥ la tercera línia.

**Taula 6. Resultats AURA 3 i anàlisi combinat i actualitzat dels estudis AURA/extensió i AURA 2.(6)**

Variable	AURA 3		Fase 2 (pooled data, tall maig 2015) N=411	Fase 2 (pooled data, tall nov 2015) N=411
	Osimertinib N=279	Quimioteràpia N=140		
<b>Avaluació investigador</b>				
<b>SLP</b>				
Nº esdeveniments (%)	140 (50)	110 (79)	158	243 (59.1)
Mediana, mesos (IC95%)	10.1 (8.3-12.3)	4.4 (4.2-5.6)	9.7 (8.3-NE)	11.1 (9.7-12.5)
HR (IC95%)	0.3 (0.23-0.41) p<0.001			
<b>Taxa de resposta objectiva, % (IC95%)</b>				
Nº respostes, taxa de resposta (%; IC95%)	197 70.6 (65-76)	44 31.4 (24-40)	290 70.6 (65.9-74.9)	296 72.0 (67.4-76.3)
Odds ràtio (IC95%)	5.4 (3.5-8.5) p<0.001		-	-
<b>SG*</b>				
Nº morts (% esdeveniments)	69 (24.7)	40 (28.6)	52 (12.7)	98 (23.8)
Mediana d'SG, mesos (IC 95%)	NE (20.5, NE)	NE (20.5, NE)	NE	16.4-NE
HR (IC 99,96%)	0.72 (0.48-1.09) p=0.121		-	-
%SG 6 mesos (IC 95%)	95.3 (92-97.23)	87.8 (80.8-92.32)	92.3 (89.3-94.5)	91.9 (88.8-84.2)
%SG 12 mesos (IC 95%)	83.6 (78.55-87.61)	76.9 (68.37-83.384)	-	79.8 (75.6-83.4)
Mediana DR, mesos (IC95%)	9.7 (8.3-11.6)	4.1 (3-5.6)	8.5 (8.5-NE)	11.3 (10.1-12.6)
TCM, % (IC95%)	93.2 (89.6-95.9)	74.3 (26.5-42.8)	93.7 (90.9-95.8)	93.2 (90.3-95.4)

Avaluació comitè independent				
SLP				
Nº esdeveniments (% esdeveniments)	116 (41.6)	103 (73.6)	159 (38.7)	227 (55.2)
Mediana, mesos	11 (9.4-NE)	4.2 (4.1-5.6)	9.7 (8.3-NE)	11 (9.6-12.4)
HR	0.28 (0.20-0.38) p<0.001		ND	
Taxa de resposta objectiva, %(IC95%)				
Nº respostes, taxa de resposta	181 64.9 (59-70.5)	48 34.3 (25.6-42.8)	263 66.1 (61.2-70.7)	262 66 (61.1-70.7)
Mediana DR, mesos (IC95%)	11.2 (8.3- NE)	3.1 (2.9-4.3)	NE (8.3-NE)	12.5 (11.1-NE)
TCM, % (IC95%)	ND	ND	91 (87.7-93.6)	90.9 (87.7-93.6)
<b>NE= no estimable; ND= no disponible</b>				
Estudi AURA3: data de tall de les dades d'abril de 2016. Per l'SG, s'indiquen les dades provinents del tall de dades de setembre de 2016.				
** Atès que es van planificar tres anàlisis de l'SG, el nivell de significació es va ajustar a 0.0004 amb un IC del 99.96%				

**Figura. 1. Corba d'SLP d'osimertinib respecte la quimioteràpia, estudi AURA 3**



## Anàlisi de subgrups

### AURA 3:

La millora en l'SLP va ser clínicament significativa i estadísticament favorable a osimertinib en comparació amb la quimioteràpia per tots els subgrups d'interès: ètnia (asiàtics vs. no asiàtics), edat (<65 anys vs. ≥65 anys), sexe, història de tabaquisme (sí/no), estat de metastàsis del SNC a la inclusió (sí/no), estat de mutació (deleció exó 19 vs. mutació L858R) i durada del tractament previ amb ITK-EGFR (<6 mesos vs. ≥ 6 mesos).

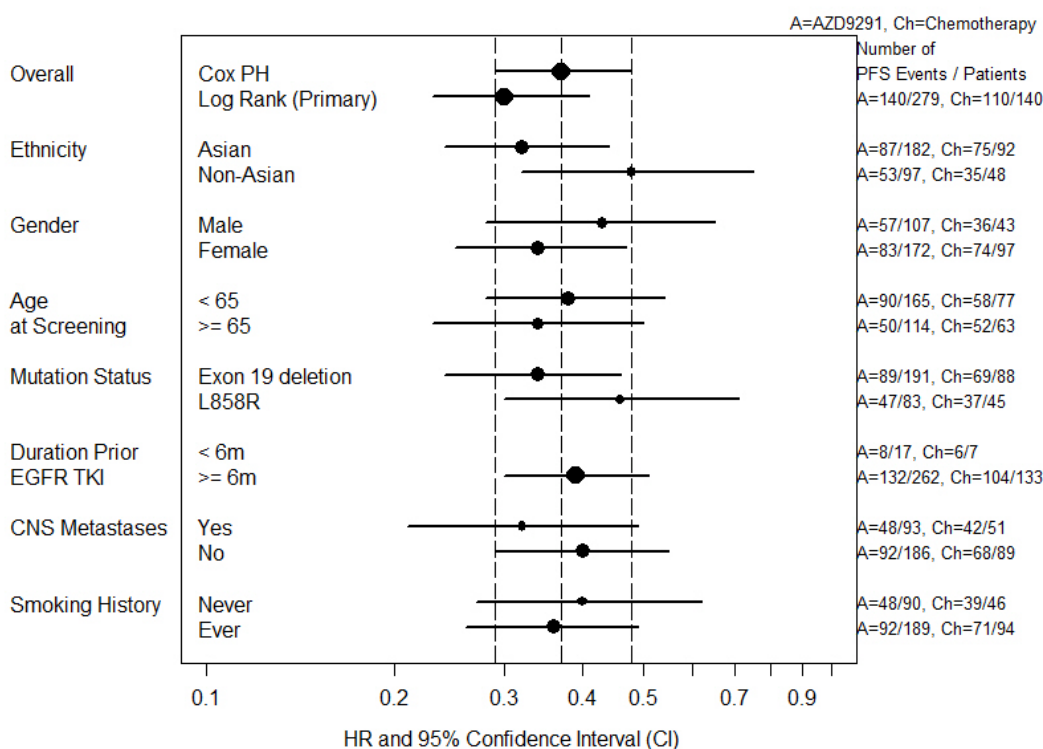
Totes les HR d'SLP en subgrups van ser inferiors a 0,50, fet que indica com a mínim un 50% de reducció del risc de progressió o mort dels subgrups avaluats.

Es van observar millores en SLP per als pacients amb osimertinib en comparació amb els de quimioteràpia, tant en pacients amb metàstasis al SNC com sense elles, amb HR de 0,32 (IC del 95%: 0,21, 0,49) i 0,40 (IC del 95%: 0,29, 0,55) , respectivament. Osimertinib també va reduir la proporció de pacients que van desenvolupar noves lesions SNC en comparació amb el braç de la quimioteràpia, independentment de l'estat de les metàstasis del SNC a l'inici del tractament.

Es va realitzar un test d'interacció que no va proporcionar evidència de cap interacció de tractament per a les covariables d'ètnia, sexe, edat, estat de la mutació, durada del ITK-EGFR previ, metàstasis SNC, antecedents de tabaquisme (p= 0.231). La superioritat de l'osimertinib sobre la quimioteràpia era independent del règim de quimioteràpia emprat.

El 53,7% dels pacients del braç de quimioteràpia van rebre pemetrexed com a tractament de manteniment. La EMA va sol·licitar disposar de les dades comparatives (braç d'osimertinib vs. braç de quimioteràpia) de les principals variables d'eficàcia. Segons indica el laboratori, hi va haver un avantatge numèric i clínicament significatiu en els resultats d'eficàcia dels pacients aleatoritzats a rebre osimertinib, fins i tot quan es comparava amb subgrup de millor pronòstic com eren els pacients que van rebre manteniment amb pemetrexed.

**Figura 2** Forest-plot de l'SLP en els subgrups segons les característiques dels pacients en l'estudi AURA 3



### AURA i AURA 2:

En tots els subgrups predefinits analitzats es van observar taxes de resposta objectiva per sobre del 50%, incloent la línia de tractament, el grup ètnic, l'edat, presència de metàstasis cerebrals, durada del tractament amb altres ITKs (> o <6 mesos), temps des de la teràpia prèvia amb ITK abans de l'inici de l'estudi (> o <30 dies), tabaquisme, subtipus de mutació prèvia a l'inici de l'estudi i àrea geogràfica.

L'anàlisi agrupada dels resultats revela diferències en la TRO en el grup ètnic (70% en asiàtics envers 60,2% en no asiàtics) i en el subtipus de mutació (69,6% en la cohort amb deleció de l'exó 19 i 58,9% en cohort amb mutació L858R). Segons l'EMA les diferències en l'eficàcia entre els diferents tipus de mutacions EGFR ja observada en estudis previs suggereixen que la deleció de l'exó 19 podria tenir una sensibilitat més gran als ITKs-EGFR en comparació amb L858R. Tanmateix, després de la revisió de les dades demogràfiques de referència, pes/exposició i dades sobre l'eficàcia, no existeix una clara implicació de les diferències observades en la resposta entre els subgrups de pacients amb diferent origen ètnic. No es van observar diferències significatives en la TRO entre els pacients que van rebre osimertinib en 2a línia o en  $\geq 3$  línies amb unes TRO del 67% (83/124) i 66% (181/274), respectivament.

#### **Qualitat de vida :**

##### Anàlisi combinada AURA 2 i extensió AURA:

-Les dades reportades pels pacients (PRO) en els qüestionaris de qualitat de vida global (EORTC LC30 i EORTC LC13) suggereixen que osimertinib no causa deteriorament de la qualitat de vida dels pacients en comparació amb el valor basal.

AURA 3: El compliment de l'EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 va ser elevat fins aproximadament 54 setmanes de tractament.

En l'anàlisi principal dels resultats obtinguts pels pacients des de l'avaluació basal fins als 6 mesos des de l'aleatorització en 5 símptomes clau del càncer de pulmó (dispnea, pèrdua de gana, fatiga, tos i dolor toràcic), osimertinib va millorar els símptomes del càncer de pulmó en relació amb la quimioteràpia de manera estadísticament significativa.

L'anàlisi del temps fins al deteriorament dels símptomes es va realitzar amb el qüestionari EORTC QLQ-LC13. Aquest es va definir com el temps des de l'aleatorització fins a la data registrada del primer deteriorament clínicament significatiu. Osimertinib va prolongar el temps fins al deteriorament dels símptomes. La HR del temps fins al deteriorament de la dispnea i la tos van ser de 0,42 (IC95%: 0,31-0,58;  $p < 0,001$ ) i 0,75 (IC95%: 0,53-1,05;  $p = 0,093$ ), respectivament. Per la resta de símptomes la HR també va ser favorable a l'osimertinib.

La millora dels símptomes es va definir com una millora clínicament significativa (una disminució de la puntuació inicial  $\geq 10$  per LC13 i C30) en aquest ítem / escala en 2 visites consecutives. Les odds ratio (OR) per als 5 símptomes principals van ser: 1,96 (IC95%: 1,20-3,22;  $p = 0,008$ ) per a la fatiga; 2,50 (IC95%: 1,31-4,84,  $p = 0,006$ ) per la pèrdua de gana; 2,71 (IC95%: 1,60-4,68,  $p < 0,001$ ) per a la dispnea; 1,51 (IC95%: 0,87-2,61,  $p = 0,144$ ) per a la tos; i 1,66 (IC95%: 0,83-3,34,  $p = 0,149$ ) per al dolor toràcic (OR $>1$  favorable a osimertinib).

Les anàlisis dels símptomes d'interès predefinits, l'estat de salut global i els dominis de funcionament físic de les escales EORTC-C30, van mostrar OR a favor de l'osimertinib (OR funcionament físic 2.40,  $p = 0.005$ ; OR estat global de salut 1.84,  $p = 0,025$ ).

L'OR per a la milloria per a tots els altres símptomes reportats pels pacients de l' EORTC QLQ-LC13 i EORTC QLQ-C30 també van ser favorables a l'osimertinib, amb l'excepció de la diarrea i el requeriment de medicació per al dolor.

Cal tenir en compte que es tracta d'estudis oberts, fet que dificulta l'extracció de conclusions fermes al respecte.



## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les dades de seguretat d'osimertinib provenen de l'exposició a osimertinib en 690 pacients amb càncer de pulmó no microcític amb mutació T790M tractats prèviament amb ITK anti-EGFR, en l'estudi de fase III i en els 2 estudis d'un sol braç de fase II. S'inclou a continuació la informació relativa a la data de tall d'abril de 2016 per a l'estudi AURA 3.

En l'AURA3, a la 1a data de tall de l'estudi, la mediana de durada del tractament en estudi va ser de 8,1 mesos per als pacients del braç d'osimertinib (n=279) (8.6 mesos de mitjana) i de 4,2 mesos per als pacients al braç de quimioteràpia (4.8 mesos de mitjana) (n=136). Aquesta durada va augmentar per osimertinib considerant la segona data de tall (de 8,1 mesos vs. 11,4 mesos, respectivament), mentre que no es va modificar la durada mediana de la quimioteràpia (4,2 mesos). La mediana de temps fins a la discontinuació del tractament va ser de 13,8 mesos (IC 95%: 12,4-15,7) al braç d'osimertinib i 3,7 mesos (IC95%: 3,5-4,4) al braç de la quimioteràpia.

En conjunt, la mediana de durada del tractament en estudi en AURAex i AURA2 va ser 13 mesos (n = 411).

Els esdeveniments adversos (EA) informats a l'AURA 3 amb major freqüència ( $\geq 50\%$  dels pacients) per osimertinib van ser de tipus gastrointestinal (189 [67,7%]), trastorns de la pell (159 [57,0%]) i infeccions i infestacions (142 [50,9%]). Pel braç de quimioteràpia van ser els trastorns gastrointestinals (106 [77,9% pacients]) i alteracions relacionades amb l'administració (88 [64,7%]). Els EA amb  $\geq 10\%$  més incidència al braç d'osimertinib que al de quimioteràpia van ser: diarrea, pell seca, paroníquia i dermatitis acnèiforme.

La incidència d'EA va ser menor en el braç d'osimertinib que en el braç de quimioteràpia per a les nàusees, pèrdua de gana, restrenyiment, fatiga, anèmia i la disminució del recompte plaquetari.

Tant la proporció d'EA que van conduir a la interrupció permanent del tractament com la d'EA causalment relacionats amb el fàrmac d'estudi van ser menors en el braç d'osimertinib que en el braç de la quimioteràpia.

A la següent taula es detallen els EA més freqüents ( $\geq 10\%$ ) descrits en l'estudi.

AURA 3:

**Taula 8. Esdeveniments adversos més freqüents a l'estudi AURA 3 segons fitxa tècnica** (data de tall abril 2016, pacients que havien rebut almenys una dosi d'osimertinib)

AURA 3 (%)	Osimertinib (N=279)		Quimioteràpia (N=136)	
	Qualsevol grau	Grau 3/4	Qualsevol grau	Grau 3/4
Pacients amb algun EA	97.8	22.6 (29.4)	99.3	47.1
Pacients amb algun EA relacionat amb el tractament	82.8	5.7	89	33.8
Pacients amb algun EA greu relacionat amb el tractament	2.9		12.5	
Pacient amb discontinuació del tractament per EA	6.8 (7.9*)		10.3 (11*)	
Pacient amb discontinuació per EA relacionat amb el tractament	3.6		8.8	

Diarrea	41 (41.2*)	1.1	11 (11*)	1.5
Erupció cutània	34	0.7	5.9	0
Pell seca	23 (19*)	0	4.4 (4.4*)	0
Paroníquia	22 (18.6*)	0	4.4 (1.5*)	0
Nàusees*	20.1	ND	49.3	ND
Pèrdua de gana*	20.4	ND	36	ND
Restrenyiment*	15.4	ND	34.6	ND
Fatiga*	17.2	ND	28.7	ND
Anèmia*	7.9	ND	27.9	ND
Vòmits*	11.1	ND	19.9	ND
Pruïja	13	0	5.1	0
Dermatitis acneïforme*	14	ND	2.2	ND
Disminució del recompte de plaquetes	46	0.7	48	7.4
Disminució del recompte de neutròfils	27	2.2	49	12
Malaltia pulmonar intersticial	3.6	0.4	0.7	0.7
Disminució del recompte de leucòcits	61	1.1	75	5.3
Prolongació de l'interval QT	1.4	0	0.7	0

ND=no disponible

\* Dades de seguretat actualitzades (tall de dades 2 de setembre de 2016) segons EPAR.

A l'informe EPAR s'inclou un apartat relatiu als requeriments d'informació complementària amb la justificació aportada pel laboratori, on s'inclouen, en format pregunta i resposta, les dades actualitzades de seguretat amb data de tall setembre 2016. Malgrat les conclusions són les mateixes, els percentatges del braç d'osimertinib varien lleugerament. Tots els percentatges del braç osimertinib es van incrementar lleugerament des de l'últim tall de dades (abril 2016), essent el major augment del 4% per les nàusees. Pel que fa als EA grau  $\geq 3$ , el percentatge va ser més elevat en el braç de la quimioteràpia (29,4% vs 47,1%). L'embolisme pulmonar, l'augment de l'ALT, la diarrea, la fatiga, la pèrdua de gana, l'augment d'AST, el recompte de neutròfils disminuït, l'astènia, la dispnea i la pneumònia eren els EA més freqüents de grau  $\geq 3$  associats a l'ús d'osimertinib. Tanmateix, la freqüència va ser inferior al 2% per a tots.

Els EA greus es van observar en una proporció similar en els braços d'osimertinib i quimioteràpia (65 [23,3%] pacients vs. 35 [25,7%], respectivament). Els EA més freqüentment reportats en el braç d'osimertinib ( $\geq 1\%$  dels pacients) van ser l'embolisme pulmonar (6 [2,2%] pacients vs. 2 [1,5%] pacients en el braç de la quimioteràpia); pneumònia (4 [1,4%] vs. 0 en quimioteràpia); i la dispnea (4 [1,4%] vs. 0 en quimioteràpia). Els EA més freqüents que caracteritzen el perfil de seguretat d'osimertinib (diarrea i alteracions de la pell) generalment no van conduir a la interrupció del tractament.

Es van informar modificacions de dosi (interrupcions o reducció a 40 mg) en el 30,8% dels pacients amb osimertinib, i el 7,9% dels pacients van suspendre l'osimertinib a causa d'EA. Es van informar modificacions de dosi (retards o reduccions de dosi) en el 48,5% dels pacients per pemetrexed, el

59,5% dels pacients per cisplatí i el 37,2% dels pacients per carboplatí en el braç de quimioteràpia; L'11,0% dels pacients van suspendre la quimioteràpia per EA.

Respecte els EA d'especial interès: els esdeveniments tipus pneumonitis intersticial continuen tenint una major incidència en el braç d'osimertinib que en la quimioteràpia (4,3% vs 1,5%).

## **Estudis AURA, AURA ex i AURA 2**

A l'informe EPAR s'inclouen per als estudis de fase II combinats, la data de tall de novembre de 2015. Per a l'AURA, com a part de l'anàlisi de seguretat combinada per a efectes cardíacs i pneumonitis, la data de tall és l'1 de maig de 2015.

En l'anàlisi agrupada dels estudis (AURA extensió i AURA 2, n=411), un 98.8% van experimentar esdeveniments adversos durant el tractament. La majoria dels pacients van experimentar esdeveniments adversos d'intensitat lleu (grau 1: 30,4%) o moderada (Grau 2: 37,7%).

El 37% dels pacients van patir una interrupció de la dosi, la majoria (84 [20,4%]) a causa d'EA. El (6,3%) dels pacients va tenir una reducció de la dosi, tots degut a EA. Les reaccions adverses reportades amb més freqüència van ser les gastrointestinals (303/411; 73.7%), trastorns de la pell (283/411; 68.9%) i infeccions (243/411; 59.1%): diarrea (187 [45,5%]), pell seca (105/411 [25,5%]), urticària/erupció (101/411 [24,6%]), paroníquia (89/411 [21,7%]), disminució de la gana (84/411 [20,4%]) i nàusees (82/411 [20,0%]).

La naturalesa i la gravetat dels EAs en els estudis de fase II agrupats són consistents amb els del braç d'osimertinib a AURA3, amb incidències i gravetat similars. La proporció de pacients amb discontinuació per EA va ser similar entre els estudis combinats de Fase II i el braç d'osimertinib a l'AURA3. Les reduccions de dosis per EAs en els estudis de fase II agrupats van ser consistents amb els de l'AURA3

## **Esdeveniments adversos greus (EAg)**

Els EA de grau $\geq$ 3 es van observar en una proporció més elevada de pacients en els estudis de fase II combinats (36,3%) que en el braç osimertinib d'AURA3 (22,6%).

A l'AURA 3, els esdeveniments adversos de grau $\geq$  3 considerats per l'investigador possiblement relacionats amb el fàrmac d'estudi es van registrar a una freqüència més baixa en el braç d'osimertinib que en el braç de quimioteràpia (16 [5,7%] vs 46 [33,8%]).

Els EA greus es van produir en un percentatge més elevat de pacients en els estudis de fase II (26,0%) que en el braç d'osimertinib de l'AURA 3 (17,9%). Els EAg van ser menys freqüents en el braç osimertinib que el braç de quimioteràpia de l'AURA 3 (50 [17,9%] vs 35 [25,7%]).

Els EA greus més freqüentment reportats en el braç d'osimertinib ( $\geq$ 1% dels pacients) van ser l'embolisme pulmonar (4 [1,4%] pacients vs. 2 [1,5%] pacients del braç de la quimioteràpia); la pneumònia (3 [1.1%] vs. 0 en quimioteràpia); i la dispnea (3 [1.1%] vs. 0 en quimioteràpia)

Els EAg possiblement relacionats amb el fàrmac d'estudi van ser també menys freqüents en el braç d'osimertinib (8 pacients [2,9%]) que el braç de quimioteràpia (17 pacients [12,5%]). L'únic EAg considerat possiblement relacionat amb l'osimertinib en més d'un pacient va ser la insuficiència cardíaca: 2 (0,7%) pacients vs. 0 pacients en el braç de la quimioteràpia. Es va considerar que els EAg possiblement relacionats amb la quimioteràpia (reportats en més d'un pacient vs. 0 pacients en el braç d'osimertinib): l'anèmia (3 [2,2%]), la disminució de la gana (2 [1,5%]) i les nàusees (2 [1,5%]).

## **Morts**

### AURA3

En global, van morir 35/279 (12,5%) pacients del braç d'osimertinib i 26/136 (19,1%) pacients del braç de quimioteràpia, incloent aquells que van morir durant el període de creuament o després del període de seguiment. En 2 pacients (0,7%) la causa va ser la pròpia malaltia i un AE i en 2 (0,7%) va ser degut a EA: pneumonitis, ictus isquèmic

## Estudis de fase II

La incidència de mort va ser major en els estudis de fase II (98 [23,8%]) que en el braç osimertinib d'AURA3, fet que era esperable tenint en compte el major seguiment i el pronòstic desfavorable del CPNM avançat. 83 pacients (20,2%) van morir per causes relacionades amb la malaltia, en 9 (2,2%) la causa va ser la pròpia malaltia i un AE i 5 (1,2%) van ser degudes a un EA

### **Altres esdeveniments adversos d'interès**

#### *Malaltia pulmonar intersticial (EPI)*

La incidència va ser similar entre els estudis combinats de Fase II i el braç osimertinib d'AURA3 (2,9% i 3,6%, respectivament)

La mediana de temps fins a l'aparició d'EPI o reaccions adverses de tipus EPI va ser de 2,8 – 3.5 mesos per als estudis de fase II i III respectivament.

#### *Prolongació de l'interval QT*

En l'anàlisi actualitzada de seguretat de l'AURA 3 es van registrar allargaments del QT en 11 (3,9%) dels pacients del braç d'osimertinib i 1 (0,7%) en el braç de la quimioteràpia. La prolongació QT es considera un risc important identificat per a l'osimertinib.

#### *Efectes gastrointestinals*

La diarrea es va reportar en 113 pacients (40,5%) en el braç d'osimertinib i 15 (11%) en el braç de la quimioteràpia a l'estudi AURA3, essent en la majoria dels pacients de grau 1.

La diarrea és un AE ben descrit i molt freqüent amb osimertinib. Els resultats dels estudis de fase II agrupats van ser consistents amb els d'AURA3 quant a la freqüència d'aparició, la naturalesa, gravetat, curs clínic i el resultat dels esdeveniments.

#### *Toxicitat unguial*

La toxicitat a les ungles es va reportar en 61 (21,9%) pacients en el braç d'osimertinib vs. 2 (1,5%) pacients en el braç de quimioteràpia, essent la paroníquia l'EA més freqüent i majoritàriament de grau 1-2. Aquests es van observar en una proporció més alta de pacients en els estudis de fase II combinats que en el braç osimertinib de l'AURA3: 123 (29,9%) vs 61 (21,9%), respectivament.

#### *Infeccions*

Es van informar infeccions i infestacions com EA en 142 (50,9%) dels pacients del braç d'osimertinib i en 49 (36,0%) dels pacients del braç de la quimioteràpia. La diferència entre els braços de tractament en aquests esdeveniments es deu principalment a la major incidència de la paroníquia en el braç d'osimertinib.

La incidència de pneumònia en els estudis de fase II agrupats (4,6%) va ser similar a la del braç d'osimertinib d'AURA3 (2,9%).

#### *Pacients d'edat avançada*

En l'AURA3 (N = 279), el 41% tenia 65 anys d'edat o més, dels quals el 15% tenia  $\geq 75$  anys.

En comparació amb els pacients més joves (<65), més pacients  $\geq 65$  anys d'edat van presentar reaccions adverses que van conduir a modificacions de la dosi del fàrmac de l'estudi (interrupcions o reduccions) (5,3% enfront del 4,2%). El tipus d'EA notificats van ser similars amb independència de l'edat.

Tanmateix, es van observar diferència en la incidència d'EA entre els pacients <65 anys, pacients de 65 a 74 anys i pacients  $\geq 75$  anys en els següents EA: tos (15,8%, 23,6%, 7,1%, respectivament), pruija (<10%, 22,2%, <10%), estomatitis (18,8%, 11,1% i 4,8%) i anèmia (4,2%, 6,9% i 16,7%). Es va observar una duplicació de la incidència entre 2 dels grups d'edat en els efectes cardíacs (insuficiència cardíaca) (1,8% en <65 anys, 4,2% en 65-74 anys i un 7,1% en  $\geq 75$  anys).

En els pacients d'edat avançada es van notificar més reaccions adverses de grau  $\geq 3$  que en els pacients més joves (19.4%, 22.4% i 35.7%) i de grau 3 relacionades amb el fàrmac (5.5%, 5.6 i 7.1%) pels pacients de <65 anys, 65 a 74 anys i pacients  $\geq 75$  anys respectivament. No es van observar diferències en l'eficàcia segons l'edat. En els estudis de fase 2 es va observar un patró consistent en els resultats de seguretat i eficàcia.

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (5) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### Contraindicacions

- Hipersensibilitat a osimertinib o a algun dels seus excipients.
- L'herba de Sant Joan no s'ha de fer servir juntament amb osimertinib.

### Precaucions especials d'ús

**-Malaltia pulmonar intersticial (MPI):** en els assajos clínics s'ha observat MPI o reaccions adverses de tipus MPI (p. ex., pneumonitis) greus, potencialment mortals o mortals a pacients tractats amb osimertinib. La majoria dels casos van millorar o es van resoldre interrompent el tractament. Els pacients amb antecedents d'EPI, EPI induïda per fàrmacs, pneumonitis per radiació que requerissin tractament amb esteroides o qualsevol indicatiu de MPI clínicament activa, van ser exclosos dels estudis clínics.

A l'AURA 3, els esdeveniments tipus MPI van tenir una major incidència en el braç d'osimertinib que en la quimioteràpia (3,6% vs 0,7%). En 3 de cada 10 pacients la MPI es va considerar un EAg. Es va registrar una mort en un pacient del braç osimertinib.

**-Prolongació de l'interval QTc:** la prolongació de l'interval QTc pot produir un augment del risc de taquiarítmies ventriculars (p. ex., *torsade de pointes*) o mort sobtada. No es van notificar episodis d'arítmia en cap dels estudis. Els pacients amb anomalies clínicament importants en el ritme i la conducció, mesurats per un electrocardiograma (ECG) en repòs (per exemple, interval QTc >470 ms) van ser exclosos d'aquests estudis. Sempre que sigui possible, s'ha d'evitar l'ús d'osimertinib en pacients amb síndrome de QT llarg congènit. S'ha de realitzar monitoratge periòdic amb ECGs i electròlits en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva, anomalies electrolítiques o en aquells que estiguin prenent medicaments que se sap que prolonguen l'interval QTc. El tractament s'ha de suspendre en pacients que desenvolupin un interval QTc >500 ms en almenys 2 ECGs independents, fins i tot que l'interval QTc < 481 ms o es recuperi el valor basal si l'interval QTc  $\geq 481$  ms, després reiniciar tractament a una dosi reduïda. Osimertinib ha de ser definitivament suspès en pacients que desenvolupin una prolongació de l'interval QTc en combinació amb qualsevol del següent: *Torsade de pointes*, taquicàrdia ventricular polimòrfica, signes/síntomes d'arítmia greu.

### Interaccions

#### Agents que poden reduir les concentracions plasmàtiques d'osimertinib

Els inductors potents del CYP3A4 poden disminuir l'exposició a osimertinib i aquest pot augmentar l'exposició als substrats de la BCRP. No sembla probable que els inhibidors del CYP3A4 afectin l'exposició de osimertinib.

Es recomana evitar l'ús concomitant d'inductors potents del CYP3A (p. ex., fenitoïna, rifampicina i carbamazepina). Els inductors moderats del CYP3A4 (p. ex., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil) també poden disminuir l'exposició d'osimertinib i s'han d'utilitzar amb precaució o evitar quan sigui possible. No hi ha dades clíniques disponibles per recomanar un ajustament de dosi. És contraindicat l'ús concomitant de l'herba de Sant Joan.

### Principis actius les concentracions plasmàtiques dels quals podrien veure's alterades per osimertinib

D'acord amb estudis in vitro, osimertinib és un inhibidor competitiu dels transportadors de la BCRP (de l'anglès *Breast Cancer Resistant Protein*, proteïna resistent al càncer de mama).

Els pacients que prenen medicaments concomitants amb eliminació dependent de la BCRP i amb un índex terapèutic estret han de ser monitorats estretament, quant a signes de modificació de la tolerabilitat de la medicació concomitant, com una conseqüència de l'augment de l'exposició mentre reben osimertinib (per ej. rosuvastatina, substrat sensible de BCRP).

És improbable que es produeixin interaccions farmacocinètiques clíniques amb els substrats del CYP3A4 (per ej. simvastatina). No han estat estudiades les interaccions enzimàtiques regulades pel Receptor X de Pregnà (PXR) tret de les del CYP3A4. No pot excloure's el risc que l'exposició als anticonceptius hormonalis disminueixi.

## **6.3. Pla de gestió de riscos**

El pla de gestió de riscos s'ha actualitzat per incloure informació de l'estudi AURA3. Inclou els següents riscos importants considerats rellevants: malaltia pulmonar intersticial, allargament interval QT (identificats) i toxicitat en el desenvolupament, canvis en la contractilitat cardíaca, reaccions cutànies greus, diarrea severa, efectes oculars greus i hepatotoxicitat (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en l'exposició a llarg termini, ús durant la lactància, en insuficiència renal severa, en insuficiència hepàtica moderada o severa, en ECOG  $\geq 2$ , en pacients amb metastasis cerebrals simptomàtiques, potencial d'interaccions farmacològiques amb substrats PXR no mediat per CYP3A4, potencial inhibició de P-gp i proteïna transportadora, ús en pacients  $\geq 75$  anys.

En el moment del tall de les dades per a l'anàlisi (2 de setembre de 2016) a l' AURA3, el 45,2% dels pacients encara estaven tractats amb osimertinib (i el 3,7% en el braç de la quimioteràpia). Quan es disposi de les dades de l'anàlisi final d'SG de l'estudi també s'haurà de proporcionar una actualització de la seguretat.

Pel que fa a la seguretat dels canvis en la contractilitat cardíaca, la EMA va proposar fer servir dades de l'estudi FLAURA en pacients no exposats prèviament a tractaments citotòxics per obtenir informació addicional. També hi ha diversos estudis en curs amb osimertinib D5165C00001 (CAURAL), D5160C00017, D5160C00022 (ASTRIS), D6030C00001 (BLOOM), D5160C00008, D5160C00035, D5160C00036 en monoteràpia i/o en combinació que aportaran noves dades al respecte.

## **7. Validesa interna i aplicabilitat**

---

### **Aspectes rellevants**

#### **Estudi AURA3:**

El disseny de l'estudi AURA 3 es considera adequat: fase III, multicèntric, aleatoritzat. No obstant, l'estudi era obert. Tanmateix, cal tenir en compte la diferent via d'administració i que els resultats van ser avaluats per un comitè independent cec.

L'estudi AURA 3 va incloure pacients amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) amb mutació d'EGFR positiva localment avançat o metastàtic, en progressió després del tractament de primera línia prèvia amb un ITK antiEGFR i mutació T790M

La variable principal de l'estudi era l'SLP, que malgrat es considera una variable subrogada de la supervivència, hagués estat preferible l'SG com a objectiu principal.

El comparador de l'estudi AURA 3, la quimioteràpia basada en platí, es considera adequat, en ser el tractament d'elecció en pacients que progressen a ITK EGFR i que desenvolupen la mutació T790M.

Osimertinib va demostrar una millora estadística i clínicament significativa en la seva variable principal, l'SLP (guany de 5,7 mesos, HR: 0,30 [IC95%: 0,23, 0,41] p <0,001) en comparació amb el braç control. L'anàlisi de l'SLP per part del comitè independent va ser consistent amb l'anàlisi basada en l'investigador (6,8 mesos de millora (HR: 0,28 [IC95%: 0,20, 0,38]).

Els resultats d'SLP en les anàlisis de subgrups eren consistents amb els resultats de tota la població de l'estudi.

En el moment de l'anàlisi de l'SLP, les dades d'SG no eren prou madures, malgrat es va observar una tendència favorable a osimertinib (HR: 0.72 [IC99.96%: 0.34-1.52]). Cal tenir en compte però l'elevada taxa de creuament (67.1% dels pacients del braç de quimioteràpia van creuar a osimertinib a la progressió) que dificulta la interpretabilitat dels resultats. Es realitzarà una tercera anàlisi de l'SG quan es disposi d'aproximadament el 70% dels esdeveniments esperats (aproximadament 287 morts). Tanmateix, les taxes dels pacients vius als 6 i 12 mesos en el braç d'osimertinib (95,3% i 83,6% respectivament) semblen comparables als observats prèviament en les dades combinades dels estudis de fase II (91,9% i 79,8%, 6 i 12 mesos respectivament) .

Osimertinib també va demostrar avantatge en les variables secundàries, TRG, DR i TCM. A més, els resultats de TRG són consistents amb els resultats obtinguts als estudis previs (AURA i AURA II). Aquests resultats mostren un benefici del fàrmac malgrat encara no es disposi de dades madures d'SG.

Respecte la qualitat de vida, osimertinib va mostrar una millora general dels símptomes associats a la malaltia, però degut al disseny obert, no es poden extreure conclusions fermes d'aquesta variable.

Osimertinib ha demostrat també activitat antitumoral en pacients amb metàstasis al SNC (asintomàtiques, estables i que no requereixin esteroides durant almenys 4 setmanes abans de l'inici del tractament) 70% [21/30 pacients; IC del 95%: 50,60- 85,27]) en comparació amb els de quimioteràpia (31,3% [5/16 pacients; IC del 95%: 11,02-58,66]).

Els resultats de l'estudi AURA3 confirmen les dades anteriors obtingudes de l'extensió AURA i AURA2.

En general el perfil de seguretat d'osimertinib sembla millor que el reportat per a la quimioteràpia a l'estudi AURA3. Es van detectar menys EA de grau  $\geq 3$ , EA<sub>g</sub> i EA que impliquessin discontinuacions del tractament amb osimertinib que amb la quimioteràpia.

En el moment del l'anàlisi de l'SLP (15 d'abril de 2016), 166/279 (59,5%) pacients encara seguien en tractament en el braç d'osimertinib i 16/136 (11,8%) pacients en el braç de quimioteràpia d'AURA3. Per tant, caldrà disposar de les dades actualitzades de l'estudi AURA3.

### **Estudi NCT01802632/AURA extensió i Estudi NCT02094261/AURA 2:**

L'assaig AURA ex (estudi d'extensió de l'assaig AURA) i l'assaig AURA 2 (estudi addicional), són estudis fase II, multicèntrics i oberts, sense comparador.

La principal limitació és que són oberts, encara que les variables d'eficàcia es van avaluar per un comitè de revisió independent el que disminueix el risc de biaix, i que són estudis d'un sol braç. Tanmateix, l'estudi AURA3 confirma la magnitud del benefici real en SLP que suposa el fàrmac.

La variable principal d'ambdós estudis va ser la TRO d'acord amb els criteris RECIST v1.1, i avaluada per una RCIE. Les variables secundàries van ser la DR, TCM, SLP i SG, avaluades tant per l'investigador com per la RCIE.

Els resultats actualitzats de la variable principal de la TRO i variables secundàries d'SLP i TCM, mostraven una magnitud similar de l'efecte en els estudis de fase II i en l'estudi fase I (AURA).

Les dades d'SG eren immadures en el moment de l'anàlisi, i no es va assolir la mediana d'SG.

El benefici es manté en tots els subgrups predefinits avaluats.

#### Requeriments post-comercialització (aprovació condicional) de l'EMA:

El 2016, l'EMA va emetre una aprovació condicional d'osimertinib. Per confirmar l'eficàcia i seguretat d'osimertinib en el tractament de pacients amb CPNM amb la mutació T790M tractats prèviament amb un ITK (en termes d'SG i SLP), el laboratori havia de presentar els resultats finals d'eficàcia de l'assaig de fase III AURA 3. També estava en desenvolupament l'estudi en fase III FLAURA, que avaluava l'eficàcia i seguretat d'osimertinib envers gefitinib o erlotinib en pacients amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació EGFR (inclou un subgrup de pacients amb mutació T790M positiva, encara que no és un criteri d'inclusió) en no tractats prèviament.

Al febrer de 2017 l'EMA d'acord a les noves dades d'eficàcia i seguretat provinents de l'estudi de fase III AURA 3 aportades en compliment d'aquests requeriments, va autoritzar la seva aprovació sense la consideració de condicional. Tanmateix, atès que les dades de l'AURA3 aportades es basen només en l'avaluació de les dades d'SLP, es va acordar excepcionalment que el laboratori proporcionaria les dades d'SG posteriorment.

#### **Rellevància clínica dels resultats**

Osimertinib és el primer tractament aprovat per a CPNM avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva. Aquesta mutació de resistència a ITKs l'adquireixen aproximadament un 50-60% de pacients prèviament tractats amb un ITK.

Osimertinib en pacients amb CPNM avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva prèviament tractats amb un ITK o amb quimioteràpia, ha mostrat produir un benefici en l'SLP i la TRG i DR, amb millora en la qualitat de vida, en base a un estudi de fase III i a dos estudis fase II d'un sol braç. El benefici en SLP es manté per a tots els subgrups analitzats.

La població de pacients inclosa en els estudis de fase II va ser similar a la d'AURA3. La diferència principal respecte la població de l'AURA3 va ser la inclusió en els fase II de pacients que rebien tractament com a tercera línia; aproximadament un terç (31,4%) dels pacients van rebre osimertinib com a tractament de segona línia i dos terços (68,6%) com  $\geq$  tercera línia.

Les característiques principals del disseny de l'estudi, incloent criteris d'inclusió i exclusió i criteris de seguiment, van ser similars entre els estudis AURA3 i de fase II.

Els resultats en termes d'SLP, DR, TRG es consideren clínicament significatius i confirmen els resultats d'eficàcia assolits en el moment de l'autorització de l'aprovació inicial, basada exclusivament en resultats de resposta (TRO). Les dades actualitzades després d'un major seguiment (data de tall 1 de novembre de 2015) dels estudis AURAex i AURA2, donen suport a la consistència i la durabilitat dels resultats, alhora que no mostren toxicitat addicional inesperada després d'un seguiment més llarg i, aporten més informació de l'ús del fàrmac en línies posteriors (segona i  $\geq$  tercera).

Les dades d'SG no són encara prou madures com per extreure conclusions fermes sobre la possible major supervivència dels pacients tractats amb osimertinib, tot i que en l'HR actual s'observa una tendència positiva per osimertinib (HR: 0,72 [IC del 99,96%: 0,34-1,52]). Es realitzarà una segona anàlisi de l'SG després d'aproximadament 205 esdeveniments de mort (50%). L'anàlisi final es durà a terme després d'aproximadament 287 morts (70%). Tanmateix, atès que el 67,1% pacients dels pacients assignats al braç de quimioteràpia van rebre osimertinib després de la progressió per RECIST, serà difícil observar diferències en SG en les anàlisis posteriors.

En general, la toxicitat i tolerabilitat d'osimertinib en els estudis de fase II és comparable als resultats de l'estudi AURA3. La tolerabilitat de l'osimertinib sembla manejable i és millor tolerat que la quimioteràpia si es tenen en compte els EA de grau  $\geq 3$ , EA<sub>g</sub> i suspensions de tractament. Destaquen com EA freqüents la diarrea i les alteracions cutànies.

A l'escala ESMO que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac (escala ESMO-MCBS versió 1.1), osimertinib obtindria la màxima puntuació de 4 (escala 1-4).(13)



Segons l'anàlisi risc-benefici de l'EMA en els pacients que hagin progressat a una teràpia prèvia amb un ITK i es confirmi (mitjançant un test validat) que presenten la mutació adquirida a l'exó 20 T790M, el benefici mostrat per osimertinib supera els riscos relacionats amb els esdeveniments adversos gastrointestinals i dermatològics. Considera que els resultats són rellevants en el context d'una malaltia que posa en risc la vida, i la manca de tractaments disponibles en la indicació avaluada.

La mutació T790M pot ser present en un petit subgrup de pacients no exposats prèviament a ITKs (2-5%), és a dir primera línia.<sup>(14)(15)</sup> Per a aquests pacients, ni la quimioteràpia ni els ITKs no constitueixen alternatives de tractament òptimes. Les dades disponibles indiquen que aquests pacients es beneficien menys del tractament dirigit amb ITK de primera o segona generació com gefitinib, erlotinib o afatinib, amb menys taxes de resposta i menor SLP. Tanmateix, s'esperen taxes de resposta similars amb osimertinib a les de la segona línia i per tant, osimertinib podria ser una opció de tractament adequat per als pacients amb CPNM metastàtic amb mutació EGFR T790M positiva no exposats prèviament a EGFR-ITKs. Actualment hi ha en curs un estudi per avaluar l'eficàcia i seguretat d'osimertinib en aquesta població, l'estudi AZENT. Fins a disposar dels resultats en aquesta subpoblació, es considera que els beneficis d'ús d'osimertinib superen als riscos també en aquest petit subgrup de pacients.<sup>i</sup>

## 8. Àrea econòmica

---

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 10, es presenten els costos del tractament amb osimertinib davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

**Taula 10. Cost d'osimertinib i dels seus comparadors.**

	<b>Osimertinib</b>	<b>Cisplati + pemetrexed</b>	<b>Carboplatí + pemetrexed</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Pemetrexed</b>
<b>Presentació</b>	Comp. 80 mg i 40mg	Cisplati: Vial 50 mg Vial 100 mg Pemetrexed: Vial 100 i 500 mg	Carboplatí: Vial 50 mg, 150 mg i 450 mg Pemetrexed: Vial 100 i 500 mg	Vial 20mg i 80 mg	Vial 100 i 500 mg
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	5.836 €/30 comp 194 €/comp (independentment de la dosi)	Cisplati: Vial 50 mg=11,61 € Vial 100 mg=23,23 €  Pemetrexed: Vial 500 mg=1.248 € Vial 100 mg=249,6 €	Carboplatí: Vial 50 mg=7,95 € Vial 150 mg=23,84 € Vial 450 mg=71,51 €  Pemetrexed: Vial 500 mg=1.248 € Vial 100 mg=249,6 €	Vial 20 mg=45,73 € Vial 80 mg=182,92 €	Vial 500 mg=1.248 € Vial 100 mg=249,6 €
<b>Posologia</b>	80 mg/dia	Cisplati 75mg/m <sup>2</sup> (128 mg) dia 1 Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> (850 mg) Dia 1 Cada 21 dies Manteniment=500 mg / m2 (850 mg) d1/21d	Carboplatí AUC5 el dia 1 (430-485 mg) Pemetrexed 500mg/m <sup>2</sup> (850 mg) Dia 1  Cada cicle de 21 dies  Manteniment=500 mg/m2 (850 mg) d1/21d	75mg/m <sup>2</sup> (128 mg) Cada 21 dies	500 mg/m <sup>2</sup> (850 mg) d1/21d
<b>Cost dia/cicle</b>	5.836 €	34,84 € + 2.246,4€= 2281,24€ (QT/pem) 2246,4€ (manteniment)	71,51-79,46 € + 2.078 € = 2.149 € - 2.157 € 2.078 € =manteniment	320 €	2.246,4€
<b>Cost tractament</b>	46.688€ (8 mesos)  *81.704€ (14 cicles)	9.125 - 13.687€ (4-6 cicles) + 8.986€ (4 cicles Manteniment) = 18.111 € - 22.673 €	8.598 - 12.942 € (4-6 cicles QT) + 8.308 € (4 cicles Manteniment) = 16.906 € - 21.250 €	1.280 € (4 cicles)	8.986 € (4 cicles Manteniment)
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡</b>	+ 28.577 € a + 24.015 €  *+ 63.593 € a + 59.031 €	Referència**		- 7.172 € a - 11.662 € (4 cicles)	- 9.125 € a - 13.687 €

† Preu en €, (PVL notificat + IVA4%) – RD%. Es consideren 65 Kg i 1,70 m<sup>2</sup> de superfície corporal, i Cr 1 mg/dL.

El cost del tractament es calcula tenint en compte la mediana de cicles en els estudis clínics disponibles. Per a osimertinib es considera la mediana de tractament de 8.1 mesos = 8 cicles de 30 dies i per la QT basada en platí 4-6 cicles de C/21 dies + 4 de manteniment (3.1 mesos mediana).

\* S'afegeix el càlcul segons la durada de tractament actualitzada a l'últim tall de dades, de 13,8 mesos (=14 cicles).

\*\*Referència = s'indica per al càlcul cisplati /pemetrexed com a comparador en ser la QT d'elecció en pacients que han rebut com a primera línia un ITK.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

### Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada

Taula 11. Estimació de la població diana.

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: càncer de pulmó localment avançat o metastàtic en progressió a tractament previ amb quimioteràpia.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons Gencat, recerca bibliogràfica i opinió d'experts		
0. Població de referència (nombre d'habitants)(16)		7.500.000
A. Població amb càncer de pulmó (17).	0.06%	4530
B. Població amb CPNM	85%	3852
C. Població diagnosticada en un estadi localment avançat (LA) (IIIb) o metastàtic (IV) <sup>ii, iii</sup>	70%	2696
D. Població amb CPNM LA/metastàtic amb mutació EGFR (18)	10-17% de C (es considera 14% per al càlcul)	377
E. Població amb CPNM LA/metastàtic, amb mutació EGFR, candidata a tractament de 1a línia amb ITK anti EGFR	80% de D	301
F. Població amb CPNM LA/metastàtic, amb mutació EGFR, NO candidata a tractament de 1a línia amb ITK anti EGFR (15)	2%-5% de D	6-15
G. Població amb CPNM LA/metastàtic, amb mutació EGFR, prèviament tractada amb ITK anti EGFR portadors de la mutació T790M (19) . Dades estimades	50% de E	151
H. Població amb CPNM LA/metastàtic, amb mutació EGFR, tractada amb ITK anti EGFR portadors de la mutació T790M candidat a quimioteràpia de segona línia (20)(21).S'estima que la mutació es podrà determinar en el 90% dels pacients (*) Dades estimades	80% de G	121 (* )109
I. POBLACIO DIANA. Població amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic candidat a quimioteràpia de segona línia amb osimertinib o de primera línia si ITK no estan indicats (dades estimades)	H+F	115-124

La població diana anual de candidats al tractament amb osimertinib, en pacients amb càncer de pulmó no microcític avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M, s'estima que es de 115-124 pacients en l'àmbit de Catalunya.

### Impacte pressupostari

Nombre de pacients	Cost tractament/ pacient	Cost total tractament	Impacte pressupostari teòric (diferència vs QT basada en platí)
115-124	46.688€ (8 mesos)	5.369.120€-5.789.312€	3.286.355€-3.543.548€
	81.704€ (14 mesos)	9.395.960€-10.131.296€	7.313.195€-7.885.532€

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### ASCO guidelines 2017 (20)

Per als pacients amb mutació d'EGFR amb la mutació T790M i en progressió després del tractament antiEGFR de primera línia, es recomana osimertinib.

#### Guies NCCN versió 4.2018 (22):

Consideren que els pacients amb CPNM avançat o metastàtic amb mutació d'EGFR que progressen a una teràpia amb ITK d'EGFR, haurien de ser sotmesos a rebiòpsia, i en cas de tenir la mutació T790M positiva, considerar el tractament amb osimertinib.

**ESMO guidelines 2016 (23):** en el moment d'elaboració de l'informe, no hi ha encara recomanacions respecte a l'ús d'aquest fàrmac a les guies d'ESMO, perquè van ser elaborades abans de l'aprovació d'osimertinib per les agències regulatòries.

**SEOM(24):** recomana considerar osimertinib com a tractament dels pacients amb CPNM avançat EGFR-positiu que han progressat al tractament amb ITK i que presenten la mutació de resistència T790M positiva [III, A].

### Avaluacions per altres organismes

Taula 12. Recomanacions d'altres organismes sobre osimertinib.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(25)	Anglaterra	26.10.2016 Osimertinib es recomana com una opció per al seu ús, a través del Cancer Drug Funds, en pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, amb mutació positiva d'EGFR T790M i prèviament tractats amb un inhibidor de la tirosina quinasa anti EGFR, i supeditat al compliment de les condicions de l'acord d'accés per osimertinib.  9.2017. Com a part de l'avaluació del NICE es va dur a terme un estudi de cost-utilitat d'osimertinib envers doblet de quimioteràpia basada en platí en la indicació avaluada(26). Osimertinib es va associar amb un guany de 1.541 anys de vida ajustada per la qualitat (AVAQ a un cost incremental de 64.283 £ respecte la QT; ràtio de cost-efectivitat incremental [RCEI]: 41.705 £ /AVAQ). Es va estimar que cap dels escenaris plausibles produïa un RCEI per sobre de 44,000£ per AVAQ i les anàlisis de sensibilitat probabilística van demostrar una probabilitat del 63,4% que l'osimertinib tingués un llindar de pagament de 50,000£
Scottish Medicines Consortium (SMC)(27)	Escòcia	13.02.2017: accepta l'ús restringit d'osimertinib en pacients que han rebut tractament previ amb un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR. Està supeditat a un Patient Access Scheme que millora el cost-efectivitat del tractament.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(28)	Canadà	04.05.2017: recomana el seu ús en pacients amb càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic, amb mutació positiva d'EGFR T790M i prèviament tractats amb un inhibidor de la tirosina quinasa anti-EGFR, supeditat a la millora de les condicions econòmiques.  Segons l'avaluació econòmica elaborada per l'organisme (29) osimertinib suposa un cost addicional de 94.964\$, amb un RCEI entre 233.616\$ i 266.402\$/AVAQ. La utilitat d'osimertinib s'estima en 0.356 AVAQ.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 13. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

Nom	Osimertinib	Pemetrexed-Platí	Docetaxel	Pemetrexed
Presentacions	Comprimits recoberts amb pel·lícula de 80 mg i 40 mg c/30	Pemetrexed: Vials de 100 mg i 500 mg Cisplatí: Vials de 50 mg i 100 mg	Vials de 10 o 20 mg/ml, de 10 mg a 160 mg	Vials de 100 mg i 500 mg
Posologia	80 mg c/24h	Cis 75mg/m <sup>2</sup> o Carbo AUC 5-6+Pem 500mg/m <sup>2</sup> c/21 dies	75 mg/m <sup>2</sup> c/21 dies	500mg/m <sup>2</sup> c/21 dies
Via d'administració	Via oral	Via intravenosa	Via intravenosa	Via intravenosa
Indicació aprovada en fitxa tècnica	CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació EGFR T790M	CPNM no escatosos en primera línia en combinació amb platí	CPNM localment avançat o metastàtic (combinat amb cisplatí en primera i com a agent únic en segona línia després de fracàs a QT basada en platí)	CPNM no escatosos com a manteniment i en segona línia
EA destacables	diarrea, estomatitis, reaccions cutànies (erupció, sequedat, paroníquia i pruija), leucocitopènia, plaquetopènia, neutropènia	Neutropènia, trombocitopènia, nàusees i vòmits	Neutropènia, neutropènia febril, reacció d'hipersensibilitat, neuropatia	Mielosupressió, neuropatia i arítmies
Altres característiques	Només en cas de mutació EGFR T790M	Administració en hospital de dia	Administració en hospital de dia	Administració en hospital de dia

Taula 14. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

Esquema i estudi	Tipus d' estudi	Variable principal d'eficàcia	SLP mediana (mesos)	SG mediana (mesos)	TRO % (IC95%)
Pemetrexed (n=283) vs docetaxel (n=288) no inferioritat (30)  Subgrup no escatós N=399	Fase III, obert, 2a línia després de QT	SG	2.9 (2.4-3.1) vs 2.9 (2.7-3.4)  HR=0.97 (0.82-1.16)  p=0.759	8.3 (7-9.4) vs 7.9 (6.3-9.2) HR=0.99 (0.82-1.20) p=0.226  9.3 (7.9-9.7) vs 8 (6.3-9.3)  HR=0.89 (0.71-1.13)	9.1% vs 8.8%
Docetaxel (n=55) vs millor tractament de suport (n=49) (31)	Fase III, 2a línia prèviament tractats	SG	2.8 (2.1-4.2) vs 1.6 (1.4-2.1)	7.5 (5.5-12.8) vs 4.6 (3.7-6.1)  p=0.010	5.5%(1.1-15.1) vs NA
Docetaxel (n=125) vs vinorelbina o ifosfamida(n=123)(32)	2a línia després de QT	SG	8.5 vs 7.9  p=0.039	5.7 (5.1-7.1) vs 5.6 (4.4-7.9)  p=0.13	5.7% (2.3-11.3) vs 0.8 (0, 4.5)
Platí +Pemetrexed (n=862) vs Platí+Gemcitabina (n=863) (33)	1a línia QT	SG SG adenocarcinoma	4.8 vs 5.1	10,3 vs 10.3 12,6 vs 10.9	30,6% vs 28,2%
Metanàlisi amb 37 AC aleatoritzats, de QT basada en platí vs QT sense platí(34) (n=7633)	fases II / III en 1a línia	TR:		<0,0001	OR 1,62[1,46-1,8]*
		TR (16AC platí vs monoteràpia, n=3221):		<0,0001	OR 2,62 [2,22-3,09]*
		TR (23AC platí vs combinació incloent fàrmacs 3a generació, n=5451):		<0,0001	OR 1,55 [1,38-1,75]*
		TR (14AC platí vs combinació de fàrmacs fcs 3a generaciógrc, n=3204):		0,042	OR 1,17 [1,01-1,36]*
		SG (11AC platí vs monoteràpia, n=2616):		0,0001	OR 1,38 [1,17-1,63]*
		SG (20 AC platí vs combinació incloent fàrmacs fcs 3a generaciógrc, n=5191):		0,0057	OR 1,18 [1,05-1,32]*
		SG (14 AC platí vs combinació de fàrmacs fcs 3a generaciógrc, n=3307):		0,17	OR 1,11 [0,96-1,28]
SLP= supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; TRO: taxa de resposta objectiva; NA=no avaluable					

## Bibliografia

1. Afatinib, gefitinib i erlotinib en CPNM. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citad 25 juny 2018]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/afatinib#bloc3>
2. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR -mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. novembre 2017 [citad 25 juny 2018];18(11):1454-66. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958502>
3. Sequist L V., Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 30 abril 2015 [citad 25 juny 2018];372(18):1700-9. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413654>
4. Astellas Announces Decision to Discontinue ASP8273 Treatment and Close Randomization for Clinical Study Protocol 8273-CL-0302 - May 10, 2017 [Internet]. [citad 25 juny 2018]. Disponible a: <https://newsroom.astellas.us/2017-05-10-Astellas-Announces-Decision-to-Discontinue-ASP8273-Treatment-and-Close-Randomization-for-Clinical-Study-Protocol-8273-CL-0302>
5. OSIMERTINIB. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citad 12 juny 2018]; Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161086001/FT\\_1161086001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161086001/FT_1161086001.pdf)
6. CHMP. Scientific discussion: Tagrisso, INN-osimertinib. 2017;44(February). Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/004124/WC500227937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500227937.pdf)
7. TAGRISSO (osimertinib) tablets. [citad 12 juny 2018]; Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm)
8. Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Ramalingam SS, Sequist L V., Su W-C, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 abril 2017 [citad 31 maig 2018];35(12):1288-96. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28221867>
9. Yang JCH, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist L V., Su WC, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1288-96.
10. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(12):1643-52. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30508-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30508-3)
11. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(7):629-40. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959700>
12. 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* [Internet]. 2017;NEJMoa1713137. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713137>
13. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citad 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
14. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report Osimertinib (Tagrisso) for Non-small Cell Lung Cancer. 2017 [citad 22 juny 2018]; Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nslc\\_fn\\_cgr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nslc_fn_cgr.pdf)
15. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M Mutation and BRCA1 mRNA Expression in Erlotinib-Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 març 2011 [citad 21 juny 2018];17(5):1160-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402>

16. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. [citad 31 octubre 2017]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
17. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citad 23 gener 2018]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
18. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 3 setembre 2009 [citad 22 juny 2018];361(10):958-67. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692684>
19. Fujita Y, Suda K, Kimura H, Matsumoto K, Arao T, Nagai T, et al. Highly Sensitive Detection of EGFR T790M Mutation Using Colony Hybridization Predicts Favorable Prognosis of Patients with Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutation. *J Thorac Oncol* [Internet]. 1 novembre 2012 [citad 21 juny 2018];7(11):1640-4. Disponible a: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415331336>
20. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(30):JCO.2017.74.606. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.6065>
21. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 18 març 2014 [citad 25 gener 2018];30(3):447-61. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168104>
22. Ettinger DS, Wood DE, Chair Fred V, Aisner DL, Bauman J, Ross Camidge D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Non-Small Cell Lung Cancer-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. 2018 [citad 21 novembre 2017]; Disponible a: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
23. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj Levra M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [citad 23 gener 2018]; Disponible a: [https://watermark.silverchair.com/mdw326.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAbQwggGwBgkqhkiG9w0BBwagggGhMIIBnQIBADCCAZYGCsQGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMvteu0LEszFLpNPlzAgEQgIIBZ1vEzeKyZYrq80\\_h19LyS54FCgbeH4bTqIU3Lf5hceSYswiOX3ek\\_st8o2cCvfttkPmfyz5dAwN9QDus0TUuajyBdPkYYJF9W1KrHoX5o-CopgArt6EzTwKiYv7zibn0rpyyY7tLcnLZsk9i4W5XAYYQGVeXHCyEVj3KzptE0va\\_Q-mQAIzGpWjVTaSw-GI5INTSNR-\\_ZuH9qaJU\\_Ofx8rGDKIZXyL\\_cw8oZO8UJ09YaOu\\_\\_3sA-9reGIRP3JpA41tMwYeVXCShatq3T1WRDv1YiQsKEMwUtqF1DL9SPPq1E79bJw0oWjbmKELgohlfjaZVVQWKWGSi5ZD9NbxPTS4ehgh\\_uEE9Ffk1CQatzj2a-2-AvbILYHOuP6U1gbMGIj4apvixt6POD0JYQLtj4BsBZsz7KVetmoiZOo1Inv0pzyN3uF6lj17XajemC7OoPYs3Z0gStNt9w2qxlt-PzYZvILOJDFW](https://watermark.silverchair.com/mdw326.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAbQwggGwBgkqhkiG9w0BBwagggGhMIIBnQIBADCCAZYGCsQGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMvteu0LEszFLpNPlzAgEQgIIBZ1vEzeKyZYrq80_h19LyS54FCgbeH4bTqIU3Lf5hceSYswiOX3ek_st8o2cCvfttkPmfyz5dAwN9QDus0TUuajyBdPkYYJF9W1KrHoX5o-CopgArt6EzTwKiYv7zibn0rpyyY7tLcnLZsk9i4W5XAYYQGVeXHCyEVj3KzptE0va_Q-mQAIzGpWjVTaSw-GI5INTSNR-_ZuH9qaJU_Ofx8rGDKIZXyL_cw8oZO8UJ09YaOu__3sA-9reGIRP3JpA41tMwYeVXCShatq3T1WRDv1YiQsKEMwUtqF1DL9SPPq1E79bJw0oWjbmKELgohlfjaZVVQWKWGSi5ZD9NbxPTS4ehgh_uEE9Ffk1CQatzj2a-2-AvbILYHOuP6U1gbMGIj4apvixt6POD0JYQLtj4BsBZsz7KVetmoiZOo1Inv0pzyN3uF6lj17XajemC7OoPYs3Z0gStNt9w2qxlt-PzYZvILOJDFW)
24. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol* [Internet]. desembre 2015 [citad 31 maig 2018];17(12):1020-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26691657>
25. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer | Guidance and guidelines | NICE. [citad 31 maig 2018]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA416>
26. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ* [Internet]. 21 febrer 2018 [citad 22 maig 2018];21(2):113-21. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880737>
27. SMC-osimertinib (Tagrisso) [Internet]. [citad 31 maig 2018]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/>



28. PCODR expert review committee (pERC) final recommendation-Osimertinib. [citad 31 maig 2018]; Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_rec.pdf)
29. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Osimertinib (Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer. 2017 [citad 22 juny 2018]; Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_osimertinib\\_tagrisso\\_nsclc\\_fn\\_egr.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_osimertinib_tagrisso_nsclc_fn_egr.pdf)
30. Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V., Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol [Internet]. 1 maig 2004 [citad 10 gener 2018];22(9):1589-97. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>
31. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol [Internet]. 10 maig 2000 [citad 10 gener 2018];18(10):2095-103. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>
32. Fossella F V., DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol [Internet]. 12 juny 2000 [citad 10 gener 2018];18(12):2354-62. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>
33. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 20 juliol 2008 [citad 22 juny 2018];26(21):3543-51. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506025>
34. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. J Clin Oncol [Internet]. 1 maig 2005 [citad 22 juny 2018];23(13):2926-36. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728229>

---

<sup>i</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841579>

<sup>ii</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2718421/>

<sup>iii</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864624/>