

Osimertinib per al tractament adjuvant del càncer de pulmó no microcític

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

1 de desembre de 2022

Autors:

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, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica:
- Experts clínics externs: Ernest Nadal (Servei de Oncologia Medica de l'Institut Català d'Oncologia), Enriqueta Felip (Servei de Oncologia Medica de l'Hospital Vall d'Hebron), i Sergio Peralta (Servei de Oncologia Medica de Hospital Sant Joan de Reus).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano, Gemma Puig.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez.

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 adjuvant del càncer de pulmó no microcític: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: càncer de pulmó no microcític, adjuvència, osimertinib, inhibidor tirosina cinasa

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

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. Utilització en poblacions especials.....	7
3.2. Dades farmacocinètiques	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia	8
5.1. Assaigs clínics	8
6. Avaluació de la seguretat	15
Esdeveniments adversos.....	16
6.1. Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.2. Pla de gestió de riscos	17
7. Validesa interna i aplicabilitat	17
8. Àrea econòmica	21
8.1. Cost del tractament	21
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	21
Bibliografia.....	25

1. Punts clau

- Osimertinib és un inhibidor de la tirosina-cinasa (ITK) de tercera generació que actua inhibint de forma irreversible els Receptors del Factor de Creixement Epidèrmic (EGFRs).
- Està indicat en monoteràpia en el: 1) tractament adjuvant de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM), estadis IB-IIIa, després de la resecció completa del tumor que presenta mutacions activadores d'EGFR (indicació objecte d'aquesta avaluació i actualment pendent de preu i finançament), 2) tractament de primera línia de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores d'EGFR i 3) tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat o metastàtic amb mutació positiva d'EGFR T790M.
- L'assaig pivot en què s'ha basat l'aprovació de la indicació és l'ADAURA, un estudi fase III, aleatoritzat i multicèntric, controlat amb placebo, realitzat en pacients amb CPNM, estadis IB a IIIa i que podien haver rebut o no quimioteràpia adjuvant prèviament.
- L'estudi va millorar de manera significativa la supervivència lliure de malaltia (SLM), variable principal, amb una mediana no assolida per al braç experimental i de 19,6 mesos per al braç control (HR 0,17 (0,11 – 0,26)). Les dades de supervivència global encara són immadures per fer-ne una correcta interpretació, però suggereixen un benefici substancial, alineat amb la variable principal.
- Els resultats de l'anàlisi de subgrups són consistents als obtinguts per la població global, incloent-hi els pacients que havien rebut o no quimioteràpia adjuvant prèviament.
- En una anàlisi exploratori de les recaigudes a nivell del sistema nerviós central es va observar una reducció dels esdeveniments amb significació clínica i estadística en el grup d'osimertinib en comparació amb el grup placebo.
- El perfil de seguretat d'osimertinib a l'estudi ADAURA, en el context adjuvant, està en línia amb l'obtingut en altres estudis d'osimertinib en CPNM en malaltia avançada. La majoria d'esdeveniments van ser de grau 1-2, essent els més freqüents la diarrea, la paroníquia i la pell seca. Es van evidenciar 6 esdeveniments adversos nous no descrits anteriorment.
- Les dades de qualitat de vida no van demostrar diferències clínicament significatives en les puntuacions de salut física o mental entre els braços d'osimertinib i placebo. Tampoc no hi va haver diferències en el temps fins al deteriorament dels símptomes físics o mentals.
- Actualment, no es disposa d'altres opcions terapèutiques dirigides en el context d'adjuvència autoritzades.

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 (CP) és un dels càncers més freqüentment diagnosticats a escala mundial. A Espanya, la incidència estimada de nous casos de CP per a l'any 2021 va ser de 29.549 casos, dels quals un 27% eren dones.¹

El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes amb una supervivència global a 5 anys del 13% que disminueix fins a l'1% en l'estadi metastàtic.²

El càncer de pulmó no microcític (CPNM) representa aproximadament el 80%-90% de tots els CP, mentre que la proporció de CP microcític, que es relaciona sobretot amb l'exposició al tabac, ha disminuït en els últims anys fins un 13%, aproximadament. El CPNM es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (\approx 40%), carcinoma de cèl·lules grans (15%) i carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoides (\approx 25-30%).³ No obstant, en general, es diferencia entre la histologia no escatosa (que engloba adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules grans) i la histologia escatosa.⁴

Actualment, el diagnòstic molecular permet la detecció de biomarcadors amb caràcter predictiu i pronòstic.⁵ L'EGFR és membre de la família del receptor del factor de creixement epidèrmic humà (HER) consistent en receptors transmembrana tirosina-cinases i té un paper clau en la regulació de la proliferació cel·lular, la migració i la diferenciació. La freqüència de mutacions sobre EGFR és present en el 10-17% de la població de raça caucàsica. Les mutacions activadores d'EGFR són més freqüents en dones, persones no fumadores, d'origen asiàtic i histologia d'adenocarcinoma. Al voltant del 90% d'aquestes mutacions són delecions de l'exó 19 (Ex19del) o mutacions puntuals de l'exó 21 (L858R), les quals augmenten l'activitat de la cinasa d'EGFR. La resta de mutacions d'EGFR (mutacions no comuns) comprenen un grup heterogeni i han estat identificades en un percentatge variable (7-23%) dels pacients amb CPNM amb mutacions d'EGFR.⁶⁻⁸

Malgrat els avenços diagnòstics en les últimes dècades, la majoria dels pacients amb CP es diagnostiquen després que la malaltia ha progressat a una etapa avançada. En el moment del diagnòstic, entre el 10%-15% dels pacients tenen un CP localment avançat (estadi IIIB), i el 40% dels pacients tenen un CP metastàtic (estadi IV). En els estadis inicials del CPNM, només un 20-30% dels pacients amb CPNM, aproximadament, són candidats a una resecció del tumor.

Després d'una mitjana de seguiment d'aproximadament 5 anys, el percentatge de pacients que tenen recurrència de la malaltia o que moren després de la cirurgia continua sent alt (des del 45% en els pacients amb malaltia en estadi IB, fins al 76% en aquells amb malaltia en estadi III), independentment de l'ús de quimioteràpia postoperatòria (adjuvant).⁹

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament del CPNM en estadis IB - IIIA és curatiu. Actualment, el tractament estàndard és quirúrgic amb la resecció completa del tumor. No obstant, a l'hora d'indicar una teràpia locoragional, s'ha de considerar la situació prèvia al tractament del pacient i la previsió del seu estat després del tractament. La cirurgia pot comprometre la capacitat pulmonar i cardiovascular dels pacients i, tenint en compte que la majoria de pacients presenten edat avançada (> de 65 anys) i poden tenir comorbiditats relacionades amb l'edat i l'estil de vida, caldrà estimar la pèrdua funcional amb anterioritat.

Tot i la intervenció quirúrgica, sovint el pacient presenta recurrències i la mortalitat augmenta considerablement. Per això, l'estratègia terapèutica consisteix en endarrerir o prevenir les

recurrències per millorar els resultats dels pacients a llarg termini.^{10,11} S'ha descrit a la literatura que l'administració de quimioteràpia (QT) adjuvant basada en platí, augmenta d'entre el 4% i el 5,4% la supervivència a 5 anys.¹² La combinació més estudiada és la de cisplatí amb vinorelbina, tot i que també es poden usar altres combinacions amb platí. La decisió d'administrar la QT adjuvant haurà de tenir en compte la comorbiditat, el temps des de recuperació de la cirurgia i la recuperació postoperatòria.⁵ La quimioteràpia adjuvant basada en platí s'ha situat fins ara com a tractament estàndard per als estadis II-III A. En els estadis IB, el benefici sembla menor, per la qual cosa únicament està recomanada per als pacients que presenten malaltia d'alt risc.^{5,9,13}

L'estudi molecular ha permès el desenvolupament i el tractament amb fàrmacs dirigits, que fins ara s'han utilitzat únicament en la malaltia avançada amb bons resultats. En el context adjuvant, s'han dut a terme diferents assaigs clínics en pacients amb mutacions d'EGFR, amb ITK de primera generació, erlotinib i gefitinib. No obstant, el disseny heterogeni dels assaigs, amb diferències en les poblacions de pacients i la durada del tractament adjuvant amb ITK, ha donat lloc a resultats no concloents i limita la generalització dels resultats obtinguts.^{14,15}

Per aquests motius, fins a l'actualitat, els pacients que han realitzat la cirurgia ± tractament adjuvant amb quimioteràpia, no disposaven d'opcions terapèutiques dirigides. Osimertinib apareix com a opció de tractament dirigit en pacients que presentin mutació a EGFR.

Per altra banda, estan en estudi altres tractaments per a les fases inicials de la malaltia, com altres teràpies dirigides i també la immunoteràpia en pacients que no presenten cap diana accionable, per la qual cosa, probablement, l'escenari de la malaltia inicial es vegi modificat en els propers anys.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de osimertinib (Tagrisso®)

Principi actiu	Osimertinib
Nom comercial	Tagrisso®
Laboratori	Astrazeneca AB
Presentacions	Tagrisso® 40 mg i 80 mg comprimits recoberts
Excipients de declaració obligatòria	Manitol
Codi ATC	L01EB04 – Inhibidors tirosina-cinasa del receptor de factor de creixement epidèrmic (EGFR).
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Condicions de dispensació	Diagnòstic hospitalari
Indicació avaluada i data d'autorització	EMA (01/07/2021): tractament adjuvant en pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) estadis IB-III A després de la resecció completa del tumor que presenta mutacions activadores del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) (deleció de l'exó 19 o substitució del exó 21 (L858R)). FDA (18/12/2020): teràpia adjuvant després de la resecció del tumor en pacients adults amb càncer de pulmó no microcític (CPNM) els tumors dels quals tenen deleccions a l'exó 19 o mutacions L858R a l'exó 21 d'EGFR, detectades mitjançant una prova aprovada per la FDA.
Situació de finançament	Finançat indicació autoritzada (01/12/2022)
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.
Posologia i forma d'administració	80 mg d'osimertinib un cop al dia, fins a recaiguda de la malaltia o toxicitat. No s'ha estudiat la duració del tractament major de 3 anys.

CPNM: càncer de pulmó no microcític ; EGFR: receptor de factor de creixement epidèrmic; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; ITK: Inhibidor de la tirosina-cinasa

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No es van observar diferències en l'eficàcia i el perfil de seguretat respecte els pacients més joves.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en nens o adolescents menors de 18 anys. No es disposa de dades.
Insuficiència renal	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu, moderada o greu. No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients amb malaltia renal terminal (aclarament de creatinina (ClCr) <15 ml/min) o en diàlisi. Cal tenir precaució en pacients amb insuficiència renal greu o terminal.
Insuficiència hepàtica	No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B). No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'aquest medicament en pacients amb insuficiència hepàtica greu. Fins que es disposi de més dades, no se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
Embaràs i lactància	<u>Fertilitat</u> : No hi ha dades sobre fertilitat humana. Estudis en animals han indicat que osimertinib té efectes sobre els òrgans reproductors masculins i femenins i pot perjudicar la fertilitat. Es recomana l'ús de mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins al menys 2 mesos després en el cas de les dones i fins a 4 mesos després en el cas dels homes. No es pot excloure el risc de que la exposició a anticonceptius hormonals disminueixi. <u>Embaràs</u> : No hi ha dades o aquestes són escasses sobre l'ús d'osimertinib en dones embarassades. Estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva. D'acord amb el mecanisme d'acció i les dades preclíniques, osimertinib podria causar dany fetal quan s'administra a dones embarassades. No es recomana l'ús durant l'embaràs, excepte si la situació clínica de la dona requereixi tractament amb osimertinib. <u>Lactància</u> : Es desconeix si osimertinib o algun dels seus metabòlits s'excreta per llet materna. No es pot descartar risc per els lactants. S'ha d'interrompre la lactància materna durant el tractament.

3.2. Dades farmacocinètiques

Absorció: La biodisponibilitat absoluta d'osimertinib és de 70% (IC90% 67 – 73). 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. La mediana de temps fins a la C_{màx} d'osimertinib va ser de 6 hores (3-24 hores).

Distribució: La unió d'osimertinib a proteïnes plasmàtiques és del 94,7%. El volum mig de distribució en estat estacionari és de 918L.

Metabolisme: Les principals vies metabòliques d'osimertinib *in vitro*, van ser per oxidació (predominantment mitjançant el CYP3A4 i 3A5) 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'aclarament oral va ser 14,2 L/h. Osimertinib s'elimina principalment per femta i també en l'orina.

Els principals predictors de la variabilitat en l'exposició d'osimertinib i AZ5104 van ser el pes corporal i l'albumina sèrica. Tanmateix, no són susceptibles de ser clínicament significatius.

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

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de juliol de 2022.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de osimertinib per al tractament de adjuvant del CPNM prové de un estudi pivot fase III.

Estudis pivot:

- **Estudi ADAURA (NCT02511106)**¹⁶: Estudi que avalua l'eficàcia i la seguretat de osimertinib en el tractament adjuvant del CPNM, estadis IB-IIIa, positiu per EGFR (Ex19del i L858R).

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 3. Característiques de l'estudi ADAURA

Estudi ADAURA	
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1), cegament doble, controlat amb placebo
Nombre de pacients	682
Criteris d'estratificació	Estadi malaltia (IB, II o IIIa), mutació EGFR (Ex19del o L858R) i raça (asiàtic vs. no asiàtic).
Criteris d'inclusió	Pacients adults amb CPNM primari confirmat, d'histologia predominant no escatosa, sotmesos a resecció quirúrgica completa i estadi postquirúrgic IB, II o IIIa segons criteris de la setena edició de <i>l'American Joint Commission on Cancer (AJCC)</i> , El tumor havia de presentar mutació oncogènica d'EGFR (Exdel19 o L858R) confirmada per un laboratori central, sola o combinada amb altres mutacions. ECOG 0-1
Criteris d'exclusió	Pacients que van rebre radioteràpia preoperatòria, postoperatòria, quimioteràpia neoadjuvant, qualsevol tractament previ contra el CPNM que no fós la quimioteràpia adjuvant basada en platí, tractament previ adjuvant o neoadjuvant amb ITK d'EGFR. Pacients amb evidència de malalties sistèmiques greus o no controlades, incloent hipertensió i diàtesis hemorràgiques que puguin interferir amb la participació del pacient a l'estudi o el compliment del protocol; i infeccions actives. Pacients amb malaltia pulmonar intersticial, pneumonitis per radiació que necessiti tractament amb esteroides. Anomàlies en electrocardiograma en repòs, o pacients amb factors de risc

	<p>d'allargament de l'interval QT.</p> <p>Pacients amb funció medul·lar i orgànica inadequada.</p> <p>Dones en període de lactància.</p>
Durada	El tractament es va administrar fins a un màxim de 3 anys, o fins a toxicitat inacceptable o progressió de la malaltia.
Grup intervenció	<p>n = 339</p> <p>Osimertinib 80 mg cada 24 hores</p>
Grup control	<p>n= 343</p> <p>Placebo cada 24 hores</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	<p>Variable principal: supervivència lliure de malaltia (SLM) avaluada per l'investigador en els pacients amb CPNM estadi II - IIIA.</p> <p>Variabels secundàries: SLM en la població global, supervivència global (SG), taxa SLM i SG als 2, 3, 4 i 5 anys, qualitat de vida (SF-36 v.2) i seguretat.</p>
Càlcul de mida mostral	<p>Aquest estudi es va dissenyar per avaluar la SLM principalment en el subconjunt de pacients amb estadi II-IIIa i, a més, en la població general (inclosos pacients amb malaltia en estadi IB).</p> <p>Es va estimar que s'havien d'aleatoritzar, 1:1, 700 pacients per obtenir aproximadament 247 esdeveniments de recurrència de la malaltia en 490 pacients en estadi II-IIIa en el moment de l'anàlisi intermitja (50% maduresa).</p> <p>El càlcul de la mida de la mostra es va basar en què si l'HR de la SLM per a la comparació d'osimertinib versus placebo en aquesta població de pacients era 0,70, aleshores 247 esdeveniments de recurrència de la malaltia en el moment de l'anàlisi intermitja proporcionarien un 80% de potència per demostrar una diferència estadísticament significativa amb un nivell de significació bilateral del 5%. En aquestes condicions, el valor mínim de HR per la SLM que es considera estadísticament significatiu és de 0,78.</p>

CPNM: càncer de pulmó no microcític; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR: receptor de factor de creixement epidermic; HR= Hazard Ratio; ITK: Inhibidor de la tirosina-cinasa; SG: Supervivència global; SLM: Supervivència lliure de malaltia; QT: quimioteràpia.

5.2. Variables utilitzades als assaigs

Taula 4. Variables utilitzades als assaigs.

Variable	Descripció
Variable Primària	
Supervivència lliure de malaltia (SLM) per l'investigador	<p>Temps des de la data d'aleatorització fins a la data de recurrència de la malaltia o la mort per qualsevol causa en absència de recurrència.</p> <p>La recurrència de la malaltia es defineix com a evidència de recurrència de la malaltia en una tomografia computaritzada o ressonància magnètica i/o malaltia patològica a la biòpsia.</p>
Variabels secundàries	
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de la mort (per qualsevol causa)
Taxa SLM i SG als 2,3,4 i 5 anys	-

Qualitat de vida	Mitjançant el qüestionari SF-36. El SF-36 v2 inclou 8 dominis: funcionament físic; limitacions de rol físiques, vitalitat, percepcions generals de salut, dolor corporal, funció social, limitacions de rol-emocional i salut mental.
------------------	---

L'anàlisi va ser jerarquitzada, de manera que en cas de demostrar-se superioritat en la variable primària per la població en estadis II-IIIa, es podia testar la superioritat de la SLM en la població total. En cas que aquesta també demostrés superioritat, es podia avaluar la SG. No obstant, l'estudi no té potència per a valorar la SG. Es permetia el creuament dels pacients del braç placebo al braç d'osimertinib en cas de recurrència del tumor.

Com a variables exploratòries es van analitzar: temps fins al següent tractament, tipus de recurrència (local o a distància), lloc de recaiguda, tractament utilitzat a la progressió i supervivència lliure de progressió.

La data de tall de dades per a l'anàlisi primària estava prevista per al febrer del 2022. No obstant, després d'una revisió preplanificada per part del Comitè Independent de Monitorització de Dades a l'abril del 2020, es va recomanar l'anàlisi prematura i no planificada dels resultats de l'estudi ADAURA amb un seguiment de dos anys.

5.3. Característiques de la població inclosa

Es van incloure 682 pacients, les característiques clíniques i demogràfiques dels quals estaven ben balancejades entre els dos braços de l'estudi.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig ADAURA

	Osimertinib (n = 339)	Placebo (n = 343)
Edat anys (mediana, rang)	64 (30-86)	62 (31-82)
Sexe (%)		
Homes	32	28
Dones	68	72
Hàbit tabàquic (%)		
Fumador actual o previ	32	25
Mai fumador	68	75
Raça (%)		
Asiàtic	64	64
No asiàtic	36	36
ECOG (%)		
0	64	64
1	36	36
AJCC estadi (%)		
IB	32	32
II	34	34
IIIa	35	34
Histologia (%)		
Adenocarcinoma	96	97
No adenocarcinoma	4	3

Mutació EGFR (%)		
Ex19del	55	55
L858R	45	45
p.Thr790Met	1	1
Quimioteràpia adjuvant (%)		
Si	60	60
No	40	40

AJCC: American Joint Commission on Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: receptor de factor de creixement epidermic

A la taula següent es pot observar la distribució de pacients segons l'estadi de la malaltia i si havien rebut o no quimioteràpia adjuvant basada en platí, tant per al grup experimental com per al grup control.

Taula 6. Distribució de pacients inclosos a l'estudi ADAURA segons l'estadi del CPNM i el tractament amb quimioteràpia adjuvant.

% pacients	Estadi IB		Estadi II		Estadi IIIA	
	Osimertinib	Placebo	Osimertinib	Placebo	Osimertinib	Placebo
QT adjuvant	25	28	70	73	81	78
No QT adjuvant	75	72	30	27	19	22

QT: quimioteràpia

5.4. Resultats

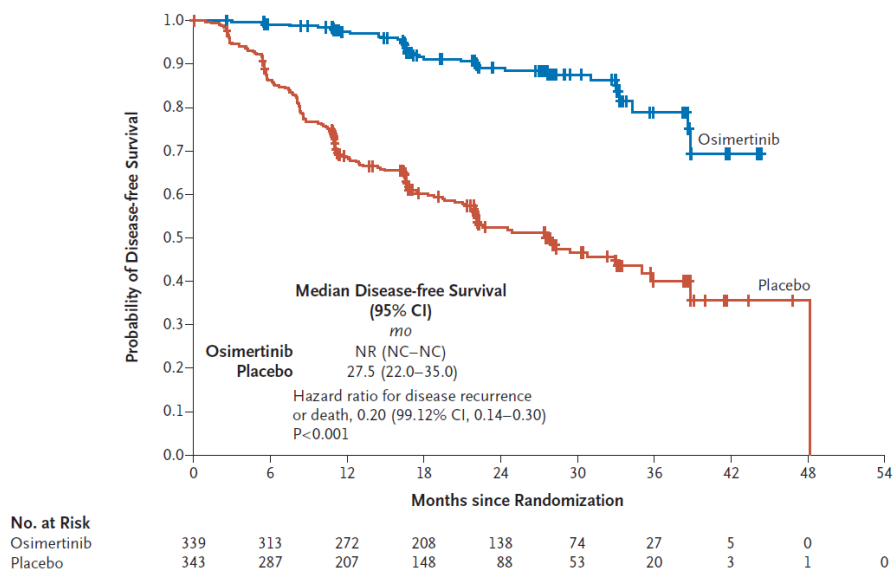
En el moment de l'anàlisi intermitja, la mediana de seguiment de la SLM en els pacients en estadi II–IIIA va ser de 22,1 mesos al grup osimertinib davant de 14,9 mesos al grup placebo. La majoria dels pacients (98,7%) havia tingut, almenys, 1 any de seguiment i el 61,1% almenys 2 anys de seguiment. En els 470 pacients en estadi II–IIIA, es van descriure un total de 156 esdeveniments de recaiguda o mort (33% de maduresa).

Taula 7. Resultats de la variable primària i secundàries principals de l'estudi ADAURA

	Estudi ADAURA			
	Població II-III A		Població IB-III A	
	Osimertinib (n=233)	Placebo (n=237)	Osimertinib (n=339)	Placebo (n=343)
SLM, mesos (mediana, IC95%)	NA (38,8 – NA)	19,6 (16,6 – 24,5)	NA (NA – NA)	27,5 (22,0 – 35,0)
	HR 0,17 (IC99,06% 0,11 – 0,26) p<0,0001		HR 0,20 (IC99,12% 0,14 – 0,30) p<0,0001	
Taxa SLM als 36 mesos, (%) (IC95%)	78,3 (64,5 -87,3)	27,9 (18,9 – 37,6)	78,9 (68,7 – 86,1)	40,0 (32,1 – 47,8)
SG, mesos (mediana, IC95%)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	NA (NA – NA)	48,2 (48,2 – NA)
	HR 0,40 (IC95% 0,18 – 0,89); p =0,0244		HR 0,48 (IC99,98% 0,12 – 1,98); p=0,0553	
Taxa SG als 36 mesos (%) (IC95%)	91,7 (82,4 – 96,2)	89,0 (82,1 vs 93,3)	93,9 (87,4 ; 97,1)	91,8 (87,1 ; 94,9)
Qualitat de vida (qüestionari SF-36)	Els pacients tractats amb osimertinib adjuvant van mantenir la qualitat de vida, sense diferències clínicament significatives en les puntuacions de salut física o mental entre els braços d'osimertinib i placebo. Tampoc no hi va haver diferències en el temps fins al deteriorament dels símptomes físics o mentals			

HR: hazard ratio; IC: interval de confiança NA: no aconseguida; SG: supervivència global; SLM: supervivència lliure de malaltia

Figura 1. Corbes de Kaplan-Meier de la SLM per els grups osimertinib i placebo en població estadi IB-IIIa.

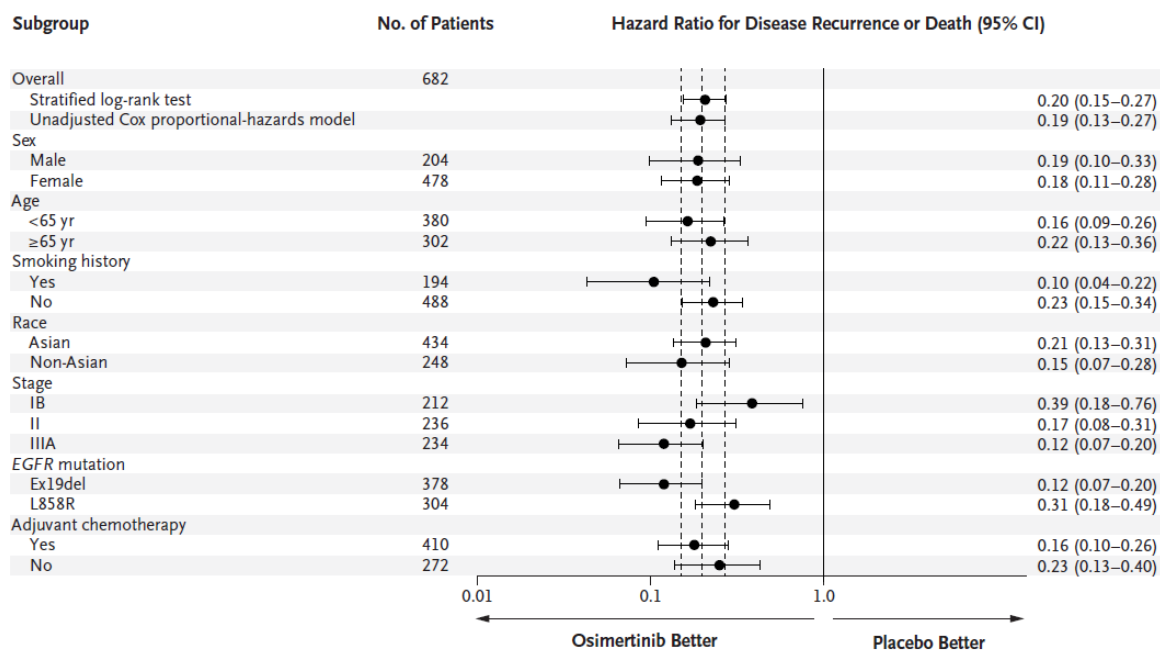


El lloc de recurrència va ser diferent entre els braços d'estudi. Per osimertinib, la majoria de recurrències van tenir lloc a nivell local o locoregional (23/37), i pocs esdeveniments van ocórrer a distància o van ser distants i local/regionals (14/37). En el braç placebo, la majoria de les recurrències van ser únicament distants (78/157). 61 de 157 pacients van tenir recurrència només local/regional i 18 en ambdues localitzacions.

Anàlisi de subgrups de l'assaig pivot

El benefici d'osimertinib respecte a la SLM va ser consistent en tots els subgrups de pacients avaluats, incloent-hi els diferents estadis de la malaltia i l'ús o no de quimioteràpia adjuvant. Aquesta anàlisi estava preplanificada, però no ajustada.

Figura 2. Anàlisi subgrups per l'SLM

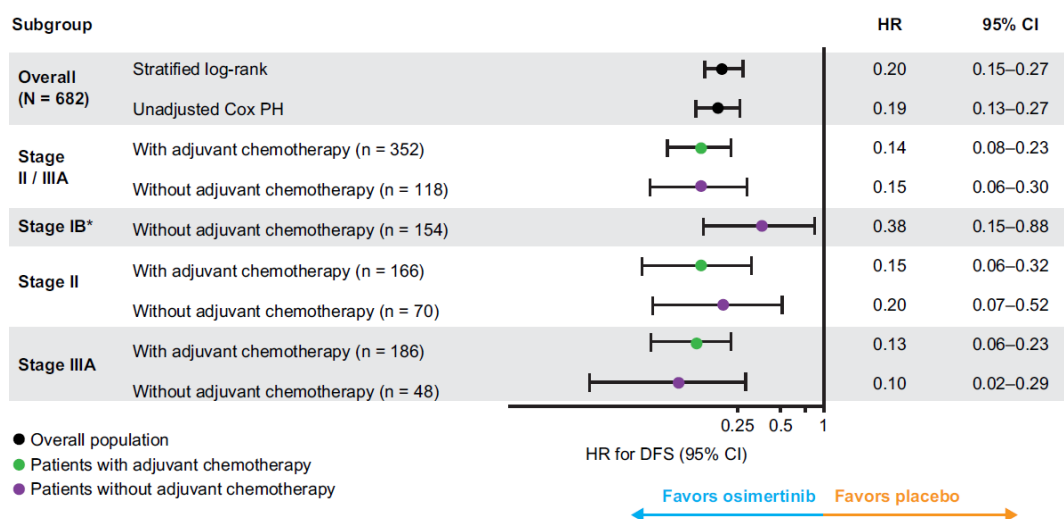


Dels pacients que van rebre quimioteràpia adjuvant, el 89% del grup osimertinib i el 49% del grup placebo estaven vius i lliures de malaltia als 24 mesos (HR=0,16; IC 95%: 0,10–0,26). Mentre que pels pacients que no van rebre quimioteràpia adjuvant, aquests percentatges van ser del 89% i del 58%, respectivament (HR=0,23; IC 95%: 0,13–0,40).¹⁶

Es va detectar interacció (p=0,0103) segons el tipus de mutació, Ex19del o L858R, la qual cosa pot suggerir més benefici per als pacients que presenten la mutació per l'Ex19del. També es va trobar interacció per a l'estadi de la malaltia (IB/II/IIIA) (p= 0,0546), amb més magnitud de benefici en pacients amb malaltia en estadi II i IIIA en comparació amb pacients amb malaltia en estadi IB.

L'anàlisi exploratòria dels resultats segons l'estadi de la malaltia i si han rebut o no prèviament quimioteràpia adjuvant, també mostra un benefici per a tots els pacients que reben osimertinib en comparació amb placebo.

Figura 3. Anàlisi de subgrups en pacients amb o sense QT prèvia i segons estadi de la malaltia.¹⁷



De les variables exploratòries, es va avaluar el percentatge de pacients que van presentar recaiguda a nivell del sistema nerviós central per a la població global i per a la població amb estadis II-IIIa. En aquesta anàlisi, també es va observar un marcat benefici per al braç d'osimertinib en comparació amb placebo.

Taula 8. Recurrència de malaltia a nivell del SNC

Estadis II-IIIa	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)
% pacients amb events	1,7	13,5
HR (95%)	HR= 0,14 (0,07 – 0,27); p<0,0001	
Estadis IB-IIIa	Osimertinib (N= 339)	Placebo (N= 343)
% pacients amb events	1,8	11,4
HR (95%)	HR= 0,18 (0,10 – 0,33); p<0,0001	

HR= hazard ratio

6. Avaluació de la seguretat

Les reaccions adverses descrites a la fitxa tècnica com a molt freqüents ($\geq 1/10$) o freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) van ser la malaltia pulmonar intersticial, la diarrea, l'estomatitis, l'erupció cutània i la pruija, la pell seca, la disminució del recompte de plaquetes, limfòcits, leucòcits i neutròfils.¹⁸

La seguretat de osimertinib en adjuvència ha estat avaluada en 680 pacients en l'estudi ADAURA.

La mediana de durada d'exposició total al tractament va ser de 22,5 mesos (rang: 0–38) al grup osimertinib i de 18,7 mesos (rang: 0–36) al grup placebo. Un 26,1% dels pacients del braç osimertinib van estar exposats al tractament durant 30 mesos o més.

Taula 9. Principals esdeveniments adversos (EA) de l'assaig ADAURA

EA, n (%)	Osimertinib (N=337)	Placebo (N=343)
EA relacionat amb el tractament estudi		
EA tots els graus	329 (97)	306 (89)
EA relacionats amb el tractament	305 (91)	192 (56)
EA Grau ≥ 3	68 (20)	46 (13)
EA Grau ≥ 3 relacionats amb el tractament	32 (9)	8 (2)
EA greus	54 (16)	42 (12)
Morts	0	1
Discontinució per EA	37 (11)	10 (2)
Discontinució per EA relacionats amb el tractament	31 (9)	5 (2)
Reducció dosi per EA	29 (8)	3 (1)
Interrupció dosi per EA	80 (24)	37 (11)
EA de qualsevol grau (>10 % pacients tractats amb osimertinib)		
Diarrea	156 (46)	68 (20)
Paroníquia	85 (25)	5 (1)
Pell seca	79 (23)	22 (6)
Pruïja	65 (19)	30 (9)
Tos	62 (18)	57 (17)
Estomatitis	59 (18)	14 (4)
Nasofaringitis	47 (14)	35 (10)
Infecció vies respiratòries inferiors	45 (13)	35 (10)
Falta de gana	44 (13)	13 (4)
Úlceres bucals	39 (12)	8 (2)
Dermatitis acneiforme	37 (11)	16 (5)

EA: esdeveniments adversos

L'anàlisi dels EA segons l'estadi de la malaltia no va evidenciar diferències rellevants en les incidències dels EA globals, EA de grau 3 o més, EA que condueixen a la discontinuació permanent del fàrmac o la modificació de la dosi.

6.1. Esdeveniments adversos

La majoria dels pacients van tolerar bé el tractament amb osimertinib. La majoria dels esdeveniments adversos que van desenvolupar els pacients durant el tractament van ser de grau 1-2.

Els EA de grau ≥ 3 més freqüents ($\geq 1\%$) i considerats per l'investigador com a relacionats amb el tractament van ser (osimertinib vs. placebo): diarrea (2,4% vs. 0,3%), estomatitis (1,8% vs. 0%), paroníquia (0,9% vs. 0%) i pneumònia (1,2% vs. 1,2%). Altres EA de grau ≥ 3 que van ocórrer amb osimertinib van ser: hipertensió, prolongació de l'interval QT a l'electrocardiograma, gastroenteritis, infecció del tracte respiratori superior, disminució de la gana, cataractes, fractura de fèmur, malaltia pulmonar intersticial (3%) i insuficiència cardíaca (4,9%).

Els EA greus (informat en ≥ 2 pacients) amb osimertinib van ser: pneumònia (1,5%), cataractes (0,9%), diarrea, insuficiència renal aguda, urolitiasi i fractura de fèmur (0,6% cadascuna).

Es van identificar 6 EA nous (alopècia, epistaxi, eritrodisestèsia palmoplantar, úlceres bucals, disminució de la gana i augment de la creatinina a la sang). La urticària també es va afegir com un nou EA basat en l'experiència post-comercialització. La freqüència d'EA que van conduir a la interrupció va ser baixa i la majoria d'aquests esdeveniments van ser de gravetat lleu o moderada.

En general, osimertinib va ser ben tolerat i amb un perfil de seguretat coherent amb el previ conegut. No es va produir cap mort deguda a EA en el braç de l'osimertinib i es van observar pocs EA de grau 3-4.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

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 destacades:

-Malaltia pulmonar intersticial (MPI): s'ha observat MPI o reaccions adverses de tipus MPI (p. ex., pneumonitis) greus, potencialment mortals en pacients tractats amb osimertinib. La majoria dels casos van millorar o es van resoldre interrompent el tractament. En l'entorn adjuvant no es van descriure casos fatals. Els pacients amb antecedents d'MPI, van ser exclosos dels estudis clínics. S'ha de realitzar una avaluació curosa dels pacients que experimentin un empitjorament inicial agut i/o inexplicable dels símptomes pulmonars. El tractament s'ha de suspendre i, en cas que es confirmi la MPI, la suspensió serà definitiva.

-Prolongació de l'interval QTc: la prolongació de l'interval QTc pot produir un augment de taquiarítmies ventriculars (p. ex., *torsade de pointes*) o mort sobtada. No es van notificar episodis d'arítmia en l'estudi ADAURA i tampoc en els estudis en context avançat/metastàtic (FLAURA i AURA). Els pacients amb anomalies importants en el ritme i la conducció, mesurats per un electrocardiograma (ECG) en repòs van ser exclosos d'aquests estudis. S'ha d'evitar l'ús d'osimertinib en pacients amb síndrome de QT llarg congènit. S'ha de realitzar monitoratge periòdic amb ECG, control del pes i electrolits en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva, anomalies electrolítiques o en aquells que estiguin prenent medicaments que se sap que prolonguen l'interval QTc. 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/símptomes d'arítmia greu.

Interaccions:Agents que poden reduir les concentracions plasmàtiques d'osimertinib

Els inductors potents del CYP3A4 poden disminuir l'exposició a osimertinib. Es recomana evitar l'ús concomitant d'inductors potents del CYP3A. No sembla probable que els inhibidors del CYP3A4 afectin l'exposició d'osimertinib. Els inductors moderats del CYP3A4 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.

Està contraindicat l'ús concomitant amb 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.

És improbable que es produeixin interaccions farmacocinètiques clíniques amb els substrats del CYP3A4. No pot excloure's el risc que l'exposició als anticonceptius hormonalis disminueixi.

Osimertinib pot augmentar l'exposició dels substrats de la glicoproteïna P (P-gp). S'ha de monitoritzar estretament als pacients que prenen medicació concomitant amb disposició dependente de la P-gp i de marge terapèutic estret.

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

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants:

Taula 10. Riscos importants i informació pendent

Riscos identificats	Malaltia pulmonar intersticial
Riscos potencials	Fallada cardíaca

En el pla de desenvolupament post autorització s'inclou als resultats finals de l'estudi ADAURA.

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

El CPNM és la primera causa de mort per càncer actualment. El diagnòstic és més habitual a les fases avançades de la malaltia ja que els símptomes solen aparèixer quan la malaltia progressa. El diagnòstic molecular és molt rellevant a les fases avançades ja que permet la selecció de tractaments dirigits. No obstant, en estadis més inicials, la seva rellevància és més incerta.

El tractament dels estadis inicials (I-III) és quirúrgic i amb intenció curativa. En alguns casos, es considera el tractament adjuvant amb quimioteràpia basada en platí, que aporta un increment d'un 5% a la supervivència global a 5 anys. Fins ara, no es disposa de cap altra alterantiva a l'entorn adjuvant. Osimertinib, és el primer tractament dirigit indicat a adjuvència, en pacients que presentin

les mutacions Ex19del i L858R d'EGFR, en pacients amb CPNM estadi IB-IIIa després de la resecció del tumor.

Disseny i comparador

L'estudi ADAURA és un assaig fase III, dissenyat per avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament amb osimertinib en pacients amb CPNM en estadis inicials, els tumors dels quals presentin una mutació d'EGFR. El comparador de l'estudi és placebo, que es considera correcte ja que actualment no hi ha cap opció terapèutica dirigida autoritzada per a pacients sotmesos a cirurgia, amb o sense quimioteràpia adjuvant, i amb estadis IB-IIIa post quirúrgics.

En quant a la població inclosa, es considera representativa dels pacients candidats a tractament adjuvant. Els criteris d'inclusió i exclusió, a més, han tingut en compte les dades disponibles de seguretat d'osimertinib, limitant la participació de pacients amb MPI, alteracions de l'interval QT o del ritme cardíac, entre d'altres. Els grups estaven ben balancejats respecte les característiques clíniques i demogràfiques. La representació també va ser similar pels tres estadis, malgrat es limitava la inclusió de pacients en estadi IB a no més del 30%. L'estudi permetia l'exposició prèvia a quimioteràpia adjuvant.

L'assaig estava dissenyat per avaluar principalment la població amb estadis II-IIIa i, posteriorment, a IB-IIIa, atès que els pacients amb estadi IB presenten un millor pronòstic i menys risc de recurrències que els pacients amb malaltia més avançada. En aquests pacients, l'adjuvència estàndard amb QT es recomana només en presència de factors de risc addicionals. Aquest fet queda reflectit a l'estudi ADAURA, en què el percentatge de pacients exposats QT adjuvant és menor en l'estadi IB.

L'assaig limitava la participació a pacients amb mutacions d'EGFR activadores (Ex19del i L858R), pel que no es disposa de dades en pacients amb altres perfils de mutacions d'EGFR menys freqüents.

Quant als criteris d'estratificació, es van considerar l'estadi tumoral, la raça i el tipus de mutació. Aquests criteris es consideren adequats. No obstant, potser hauria estat adequat, metodològic i clínicament, estratificar també la població d'acord a si havien rebut prèviament o no quimioteràpia adjuvant. Tot i això, l'anàlisi per subgrups no sembla mostrar diferències entre els dos tipus de poblacions.

El temps de tractament es va limitar a un màxim de tres anys degut als resultats de l'estudi RADIANT amb erlotinib, en què es va observar un augment del nombre de recurrències després de 2 anys. Per aquest motiu i per, una millor tolerància d'osimertinib respecte els ITK de primera generació, es va establir un període màxim de tractament de 3 anys. Si més no, en general, la durada òptima del tractament adjuvant no està definida.

Variables i tipus d'anàlisi

La variable principal utilitzada per avaluar l'eficàcia del fàrmac i per al càlcul de la mida de la mostra es considera adequada per a l'entorn curatiu estudiat. L'SLM és una variable acceptada per l'EMA en entorn adjuvant i subrogada de la SG. La SG va ser una variable secundària. L'anàlisi jeràrquica permet valorar de manera adequada aquestes variables. No obstant, l'emascament de l'estudi es va obrir abans del previst, ja que en una anàlisi intermitja, preplanificada, de futilitat, es va observar un benefici substancial en els pacients que rebien osimertinib, per la qual cosa, el comitè independent va recomanar l'anàlisi precoç de l'eficàcia i seguretat d'osimertinib. Finalment, l'anàlisi es va realitzar quan havien ocorregut un 33% dels esdeveniments de SLM, requerint d'un ajust de

l'anàlisi estadístic. Degut a l'anàlisi precoç, les dades es consideren immadures, especialment en quant a SG, en què el nombre d'esdeveniments va ser molt baix. Per altra banda, l'avaluació de la seguretat en l'entorn adjuvant també queda condicionada al temps de seguiment en què s'ha realitzat l'anàlisi.

Característiques de la població

La població de l'assaig ADAURA estava equilibrada correctament entre els dos grups de tractament. La mediana d'edat era de 63 anys, amb un 11,4% de pacients de ≥ 75 anys. Destaca un percentatge més elevat de dones en ambdós grups, així com de pacients que no han fumats mai i de raça asiàtica, com és típic dels pacients que presenten l'alteració a EGFR. La majoria de pacients presentava un bon estadi funcional, indicatiu dels pacients candidats a tractament adjuvant.

Respecte als 3 estadis en què es podien trobar els pacients, estan equilibrats també per a ambdós grups (al voltant del 30% per cada cas). En conseqüència, s'observa una major proporció de pacients exposada a quimioteràpia com a tractament adjuvant després de realitzar la resecció tumoral que correspon principalment als estadis II-IIIa.

En quant al tipus de mutació, el percentatge de pacients amb mutació Ex19del i L858R va ser també similar

Rellevància clínica dels resultats

Els resultats obtinguts a l'assaig ADAURA expressen una reducció del risc de recaiguda o mort d'un 80% davant l'administració de placebo. Aquests resultats, però, cal interpretar-los amb precaució ja que el nombre d'esdeveniments era baix i la maduresa de les dades era, només, del 30%. Les dades de SG encara estan més limitades per aquesta immaduresa. No es van observar diferències en SG en la població amb estadi II-IIIa, pel que l'anàlisi en la població global va ser exploratori. Cal destacar, que després de la recurrència, els pacients que havien rebut placebo, podien rebre osimertinib com a tractament per a la malaltia recurrent.

Els resultats de SLM són consistents en tots els subgrups analitzats, sense observar-se diferències en quant a l'ús previ de quimioteràpia. Pel que fa als grups d'estratificació, els resultats suggereixen més eficàcia per als pacients amb la mutació Ex19del quan es compara amb la mutació L858R, però no es pot assumir que osimertinib sigui superior en aquesta població, atès el nombre limitat d'esdeveniments i l'anàlisi no ajustada. El mateix passa per a la població amb estadi IB, que sembla obtenir menys benefici que les poblacions amb estadi II i III.

Osimertinib també va mostrar una disminució de recaigudes tant a distància com a nivell del sistema nerviós central, malgrat aquestes dades són exploratòries amb un nombre d'esdeveniments també molt baix. En el braç placebo les principals recaigudes van tenir lloc a nivell distal, mentre que en el braç osimertinib van ser locals/regionals.

Els resultats de seguretat a l'estudi ADAURA mostren que osimertinib va ser ben tolerat, amb un perfil consistent amb el ja conegut en l'estadi avançat. Els EA més freqüents van ser la diarrea, paroníquia i pell seca. No obstant, es van identificar nous EA (alopècia, epistaxi, eritrodisestèsia palmoplantar, úlceres bucals, disminució de la gana i augment de la creatinina a la sang). La urticària també es va afegir com un nou EA basat en l'experiència post-comercialització. La freqüència d'EA que van conduir a la interrupció va ser baixa i la majoria d'aquests esdeveniments van ser de gravetat lleu o moderada. Els EA greus van ser menys freqüents a ADAURA que a la població avançada/metastàsica. Tot i que, en termes generals, la seguretat d'osimertinib no

sembla generar més preocupacions, es considera necessari un seguiment a més llarg termini en el context actual de tractament adjuvant tractament.

Aplicabilitat

Actualment no es disposa d'una teràpia dirigida aprovada en la població estudiada, per la qual cosa osimertinib es considera un tractament innovador per a aquest estadi de la malaltia.

Els resultats obtinguts prèviament en assaigs clínics amb pacients que presentaven malaltia metastàtica, han pogut avalar l'eficàcia d'osimertinib en pacients que presentessin aquest tipus d'alteracions moleculars, la qual cosa ha motivat l'avaluació del tractament dirigit en malaltia menys avançada. La població inclosa a l'assaig ADAURA es considera representativa de la població del nostre entorn. Tot i que, com ja s'ha comentat prèviament més de la meitat de la població pertany a la raça asiàtica, aquestes dades estan en concordança amb altres estudis desenvolupats amb diferents molècules dirigides a EGFR.

Els resultats obtinguts són prometedors, amb una reducció molt important i clínicament rellevant del risc de progressió o mort, malgrat les limitacions esmentades.

Un 60% de la població inclosa va rebre QT adjuvant, i encara que l'anàlisi no estigués estratificat per aquest fet, es va analitzar l'eficàcia d'osimertinib en relació al tractament previ amb QT adjuvant sense mostrar diferències. La població en estadis més inicials té un risc menor de recaiguda i la valoració de l'adjuvència es realitza, segons les recomanacions de les guies de pràctica clínica, en presència d'altres factors de risc. A l'estudi ADAURA, la població en estadis IB va ser la menys exposada a quimioteràpia i, per tant, un percentatge major de pacients van rebre tractament adjuvant únicament amb osimertinib.

La tolerància del tractament en el context de l'adjuvència té molta rellevància, especialment en el cas de baix risc de recurrència. Amb les dades disponibles, sembla que les dades de seguretat d'osimertinib són consistents amb les conegudes prèviament. Però caldrà un seguiment a més llarg termini per fer una valoració adequada.

La durada del tractament a la pràctica habitual per a la malaltia avançada és fins a progressió o tolerabilitat del mateix, però en aquest cas per protocol de l'estudi es restringeix a 3 anys de tractament. Això també genera incertesa de si una durada més curta de tractament o més llarga podria impactar directament sobre les dades d'eficàcia de l'estudi, i fins i tot, si pot modificar el curs de la malaltia.

El fet d'avançar el tractament amb osimertinib als estadis inicials, genera incertesa en quant a les opcions terapèutiques a les que optaran els pacients que progressin o desenvolupin malaltia avançada, en forma de recurrències. L'evidència disponible fins ara en aquest context, no contemplava pacients que haguessin rebut prèviament tractament dirigit a EGFR. Per altra banda, tampoc hi ha dades en mutacions d'EGFR diferents a Ex19del i L858R, i només un pacient de l'estudi ADAURA presentava, també, la mutació T790M.

En aquest context de la malaltia, prèviament s'havien estudiat altres molècules, com erlotinib i gefitinib, sense obtenir resultats estadísticament significatius o clínicament rellevants. A l'estudi RADIANT¹⁴ de fase 3, aleatoritzat (2:1), doble cec i controlat amb placebo, en pacients amb CPNM en estadi IB a IIIA, completament ressecat i amb mutació EGFR (n=161/973), de 2 anys de durada, la supervivència lliure de malaltia (SLM) va afavorir erlotinib però no va ser estadísticament significativa. A l'estudi ADJUVANT¹⁵ de fase 3, aleatoritzat (1:1), obert, en pacients amb CPNM amb mutació EGFR, en estadi II-IIIa, ressecat, els pacients van rebre gefitinib durant 2 anys o un règim

de quimioteràpia (vinorelbina + cisplatí) de 4 cicles. Finalment, el benefici en SLM amb gefitinib no es va traduir en un benefici en supervivència global.

Per altra banda, les teràpies utilitzades, fins ara, en etapes més avançades de la malaltia, com ara les teràpies dirigides i la immunoteràpia, s'estan estudiant en fases més inicials on ja podem veure resultats prometedors.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos (vegeu taula 11).

Taula 11. Cost d'osimertinib.

	Osimertinib
Presentació	Tagrisso 80mg, Tagrisso 40 mg
Preu envàs	Tagrisso 40mg 30 comprimits: 5.836€ Tagrisso 80mg 30 comprimits: 5.836€
Posologia	1 comprimit/dia
Cost dia	194,53€
Durada tractament	Durada max. 3 anys (36 mesos)
Cost cicle (30 dies)	5.836 €/cicle
Cost anual (12 cicles)	70.032 €
Cost tractament	210.096 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juliol 2022 (PVL notificat – RD%) + IVA4%).

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

Es realitza l'estimació de pacients en base a les dades disponibles a la literatura. L'estimació de nous casos de CPNM s'han obtingut de les dades publicades per la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica així com de les dades incloses a l'estudi pivotal, que mostren que les mutacions EX19del i L858R es troben en un 85% de la població amb EGFR+.

Taula 12. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Ambit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT.		
A. Nous casos amb càncer de pulmó a Catalunya. ¹⁹		5.076
B. Població amb CPNM.	85%	4.315
C. Població amb CPNM estadis IB-III A ²⁰	30%	1.295

D. Població amb CPNM IB-IIIa resecable²¹	33%	427
E. Ratio test EGFR	85%	363
F. Mutació EGFR ²²	14%	51
G. Població amb la mutació Ex19del o L858R	85%	44

La estimació de l'impacte pressupostari s'ha calculat per 3 anys. S'ha considerat una durada màxima de tractament amb osimertinib de 36 mesos. S'ha considerat també un escenari de màxims, en què no es contempen discontinuacions ni reduccions de dosis.

Taula 13. Impacte pressupostari

	Any 1	Any 2	Any 3
Pacients CPNM EGFRm nous a l'any	44	44	44
Pacient CPNM EGFRm Estadis inicials (Ib-IIIa) a l'any	44	88	132
Màxima duració de Tractament	36 mesos		
Cost TAGRISSO® (osimertinib)/mes	5.836 €		
Cost anual (12 cicles)/pacient	70.032€		
Màxim Impacte Pressupostari/any	3.081.408€	6.162.816€	9.244.224€

Contemplant un escenari de 3 anys, la incorporació d'osimertinib tendria un cost agregat de 18.488.448€

Avaluacions econòmiques publicades

1. Modeling the Cost-Effectiveness of Adjuvant Osimertinib for Patients with Resected EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer ²³

Disseny: model de Markov amb les dades d'SLM de l'anàlisi intermèdia de l'assaig ADAURA. Estudi realitzat als Estats Units amb l'objectiu d'avaluar el quocient ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) expressat com a cost per AVAC (anys de vida ajustats per qualitat) guanyat d'osimertinib en comparació amb placebo.

Es va fixar un llindar de cost-efectivitat (CE) de \$195.000, l'equivalent a 3 vegades el producte intern brut per càpita als Estats Units.

Resultats:

La mitjana d' AVAC en el grup d'osimertinib va ser 5,1 en comparació amb 4,1 al grup de placebo.

La diferència de cost total mitjà per a osimertinib en comparació amb placebo, suposant una millora en la SG del 5% en 10 anys, va ser de \$297.759,90 i la diferència d'AVAC va ser de 0,93, la qual cosa suposa un valor ICER de \$317.119, 90 per a osimertinib respecte a placebo.

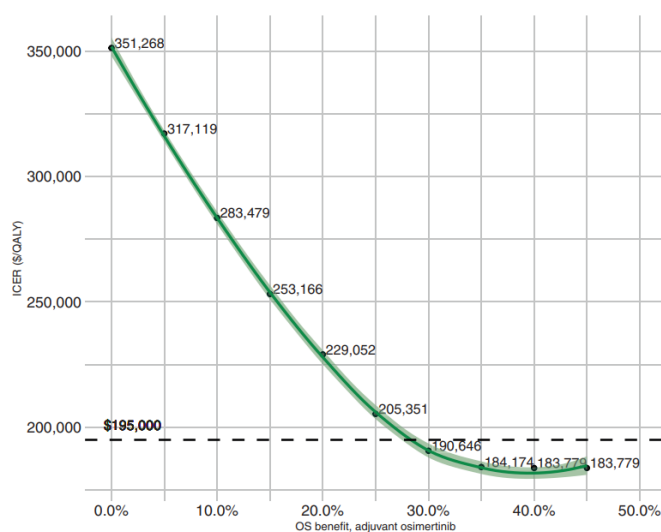


Figure 3. Sensitivity analysis of incremental overall survival benefit of osimertinib over placebo.

El model va demostrar que, al cost actual i amb una suposada millora en la SG del 5% respecte al placebo, osimertinib només seria rendible si s'estigués disposat a pagar \$317.119 per AVAC guanyat, molt per sobre del llindar preespecificat de \$195.000. No obstant això, a l'anàlisi de sensibilitat s'observa com, a mesura que augmenta el benefici potencial en la SG d'osimertinib, l'ICER disminueix progressivament i finalment arriba al llindar.

A partir d'un benefici hipotètic en la SG del 25% al 30% sobre el placebo, milloraria l'ICER per assolir un llindar de cost-efectivitat preespecificat de \$195.000.

Cal tenir en compte, la immaduresa dels resultats de l'estudi ADAURA que limita la valoració dels resultats, el càlcul dels costos associats i la utilitat en l'edarrament de la recurrència. Per altre banda, l'estudi està realitzat als Estats Units, la qual cosa limita l'extrapolació de les dades al nostre entorn.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: esmo clinical practice guidelines. Setembre 2021 ²⁴

Osimertinib està indicat per al tractament adjuvant després de la resecció completa del tumor en pacients adults amb CPNM en estadi IB-IIIa els tumors dels quals tenen deleccions a l'exó 19 d'EGFR o mutacions de substitució L858R a l'exó 21 [I, A; Puntuació ESMO-MCBS v1.1: A].

NCCN Guidelines Versió 3.2022. Non-Small Cell Lung Cancer²⁵

Es recomana osimertinib per a pacients amb CPNM, amb resecció completa, estadi IB-IIIa, amb mutació EGFR (delecció de l'exon 19 o L858R) i que hagin rebut prèviament QT adjuvant o que no siguin candidats per rebre QT basada en platí.

Avaluacions per altres organismes

Taula 14. Recomanacions d'altres organismes sobre osimertinib com tractament adjuvant del CPNM

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ²⁶	Anglaterra	19 gener 2022: es recomana dins del <i>Cancer Drugs Fund</i> com a tractament adjuvant després de la resecció completa del tumor en adults amb CPNM en estadi Ib a IIIa, els tumors dels quals tenen deleccions de l'exó 19 d'EGFR o de l'exó 21 (L858R), <u>només si</u> : osimertinib se suspèn als 3 anys o abans si hi ha recurrència de la malaltia o toxicitat inacceptable i la companyia proporciona osimertinib d'acord amb l'acord d'accés.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ²⁷	Escòcia	08 octubre 2021: acceptat per a ús restringit dins de NHSScotland amb la regla d'interrupció de tres anys, com a monoteràpia per al tractament adjuvant després de la resecció completa del tumor en pacients adults amb CPNM en estadi IB-IIIa els tumors dels qual tenen deleccions de l'exó 19 d'EGFR (Ex19del) o substitució de l'exó 21 (L858R) mutacions. Dins del <i>Patient Access Scheme</i> (PAS).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁸	Canadà	Gener 2022: es recomana en adults que hagin completat la resecció de CPNM estadi IB-IIIa, i que presentin alguna mutació d'EGFR de les següents: Ex19del i/o Ex21 L858R, <u>que hagin rebut o no quimioteràpia adjuvant</u> . ECOG 0-1, i amb una suspensió màxima als 3 anys. A més, sol·liciten reducció en el preu, ja que l'ICER és 328.026\$ per AVAC, comparat amb vigilància activa. Es requereix una reducció del preu d'un 82%.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²⁹	França	19 gener 2022: opinió favorable del reemborsament com a tractament adjuvant després de la resecció completa del tumor i <u>després de la quimioteràpia adjuvant</u> en pacients amb CPNM estadi IB-IIIa amb mutacions a EGFR per delecció del 19 o substitució del 21 (L858R). No es reemborsa en altres situacions diferents de l'esmentada anteriorment.

A data d'agost de 2022 no es diposa d'informe de posicionament terapèutic per osimertinib en la indicació d'ajuvància del CPNM.

Bibliografia

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
2. ICOPraxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Anim Genet* [Internet]. 2008;39(5):561–3. Available from: http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/
3. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. 2019 [cited 2020 Oct 21];1–14. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html#:~:text=Alrededor del 13%25 de todos,116%2C300 hombres y 112%2C520 mujeres>)
4. Català De La Salut S. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic. 2021 [cited 2022 Jul 4]; Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia->
5. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Jul;28(suppl_4):iv1–21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222
6. Masood A, Kancha RK, Subramanian J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib. *Semin Oncol*. 2019;46(3):271–83. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2019.08.004
7. Zago G, Muller M, Van Den Heuvel M, Baas P. *Biologics: Targets and Therapy* Dovepress New targeted treatments for non-small-cell lung cancer-role of nivolumab. 2016 [cited 2020 Jun 7]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.The license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited. DOI: 10.2147/BTT.S87878
8. (CAMH) CA de la MH de DAPHF. 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. 2018.
9. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti G V, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jul;26(21):3552–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
10. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jun;107(6):djh059. DOI: 10.1093/jnci/djh059
11. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Jan;11(1):39–51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
12. Artal Cortés Á, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl lung cancer Res*. 2015 Apr;4(2):191–7. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.01

13. 2010 CG. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* (London, England). 2014 May;383(9928):1561–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
14. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Dec;33(34):4007–14. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.8918
15. Zhong W-Z, Wang Q, Mao W-M, Xu S-T, Wu L, Wei Y-C, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-III A (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Mar;39(7):713–22. DOI: 10.1200/JCO.20.01820
16. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–23. DOI: 10.1056/nejmoa2027071
17. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2022;17(3):423–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.014> DOI: 10.1016/j.jtho.2021.10.014
18. The European Medicines Agency - EMA. Osimertinib Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2006;1–33. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-epar-product-information_es.pdf DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3
19. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España.2022 [Internet]. 2022. 2022. 1–38 p. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
20. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2021 May;23(5):913–21. DOI: 10.1007/s12094-020-02533-1
21. Remon J, Reguart N, García-Campelo R, Conde E, Lucena C-M, Persiva O, et al. Lung Cancer in Spain. Vol. 16, *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. United States; 2021. p. 197–204. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.09.026
22. Català De La Salut S. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic. Versió 2. 2022 [cited 2022 Jul 27]; Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia->
23. Lemmon CA, Zabor EC, Pennell NA. Modeling the Cost-Effectiveness of Adjuvant Osimertinib for Patients with Resected EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2022;27(5):407–13. DOI: 10.1093/oncolo/oyac021
24. Remon J, Soria J, Peters S, Guidelines Committeeclinicalguidelines E. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. 2021 [cited 2022 Jul 14]; Available from: <https://www.esmo.org/guid> DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994
25. Ettinger DS, Wood DE, Chair V, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines

Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2022 [cited 2022 Jul 14]; Available from: <https://www.nccn.org/home/member->

26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection. NICE [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]; Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta761
27. Scottish Medicines Consortium (SMC). osimertinib 40mg and 80mg film-coated tablets (Tagrisso®) - SMC2383. 2021;(November):14. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6422/osimertinib-tagrisso-final-october-2021-for-website.pdf>
28. Agency C, Health T. Osimertinib (Tagrisso). 2022;2(1):1–17.
29. Osimertinib. HAS-Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation.