



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB PARA PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON
MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
EPIDÉRMICO (EGFR) Y PROGRESIÓN A UNA LÍNEA DE
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR,
POSITIVOS PARA LA MUTACIÓN T790M**

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2019



EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.



PANEL REVISOR

- Dr. Renzo Mauricio Salas Rojas - Jefe de Departamento de Oncología y Radioterapia – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Dr. Cayo Enrique Alanya Rodriguez - Médico Asistente Oncología Médica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Dr. Carlos Hugo Aliaga Macha - Médico Asistente Oncología Médica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Dr. Julio Guevara Guevara - Jefe de Servicio Oncología Médica - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.
- Dr. Wilhelm Enrique Valdivia Apaza - Médico Asistente Oncología Médica - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



El miembro del panel revisor Doctor Renzo Mauricio Salas Rojas médico oncólogo declaró haber recibido financiamiento por concepto de viajes, alojamiento o gastos en reuniones de actividades en el campo de la salud por parte de la empresa farmacéutica *AstraZeneca Perú S.A.*. Los demás miembros del panel revisor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de osimertinib para pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y progresión a una línea de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa del EGFR, positivos para la mutación T790M. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

	CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
	CP	Cáncer de pulmón
	CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
	DIGEMID	<i>Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú</i>
	DRP	Desenlaces reportados por los pacientes
	EA	Evento adverso
	ECA	Ensayo controlado aleatorizado
	ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
	EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
	EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
	EQ-5D	<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>
	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
	ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
	ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
	FDA	Food and Drug Administration
	GPC	Guía de práctica clínica
	IC	Intervalo de confianza
	IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
	INEN	<i>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú</i>
	KPS	Karnofsky Performance Score
	MA	Meta-análisis
	mEGFR	Mutación del gen del EGFR
	NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
	NHS	<i>National Health Service</i>
	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
	pCODR	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
	RS	Revisión sistemática
	SC	Superficie corporal.
	SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
	SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB PARA PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
(EGFR) Y PROGRESIÓN A UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR, POSITIVOS PARA LA
MUTACIÓN T790M

SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
TKI-EGFR	Inhibidores de la tirosina quinasa específicos para el EGFR
TNM	<i>Tumor/Nodes/Metastasis</i>





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	7
II. INTRODUCCIÓN.....	11
A. ANTECEDENTES.....	11
B. ASPECTOS GENERALES.....	13
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OSIMERTINIB.....	15
III. METODOLOGÍA.....	18
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	18
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
IV. RESULTADOS.....	20
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	21
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
V. DISCUSIÓN.....	54
VI. CONCLUSIONES.....	65
VII. RECOMENDACIONES.....	67
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	73
X. ANEXOS.....	75



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón (CP) es una de las neoplasias con mayor mortalidad, con una supervivencia global (SG) entre 10 a 12 meses para los estadios avanzados (localmente avanzado o metastásico). El subtipo de células no pequeñas (CPCNP) representa el 83 % de todas las neoplasias malignas del pulmón, y la mayoría de los pacientes con este subtipo presentan la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (mEGFR).
- El tratamiento de primera línea para los pacientes con CPCNP avanzado con la mEGFR incluye a un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) específico para esta mutación (TKI-EGFR), tal como erlotinib, el cual actualmente está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el sector salud. No obstante, una proporción importante de pacientes que progresan a la primera línea de tratamiento con TKI-EGFR presentan además la mutación T790M. Para estos pacientes, en noviembre del 2015 y febrero del 2016, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), respectivamente, autorizaron la comercialización de osimertinib. Este es un TKI-EGFR que se une de forma irreversible, a concentraciones muy bajas, a ciertas mEGFR, tales como T790M, L858R y deleciones del exón 19.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con quimioterapia basada en platino (QT-P) en doblete para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR, y progresión a terapia de primera línea con TKI-EGFR (erlotinib). Entre los esquemas de QT-P en doblete disponibles se tiene a la combinación de un agente quimioterápico (docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed) con un platino (cisplatino o carboplatino). Como alternativa terapéutica, los especialistas han sugerido el uso de osimertinib, sustentado en que este tendría un mejor perfil de seguridad y eficacia que la QT-P en doblete.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de osimertinib, en comparación con la QT-P en doblete en pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR y progresión a primera línea de tratamiento con TKI-EGFR, positivos para la mutación T790M.
- La evidencia principal en torno a osimertinib proviene del ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III AURA3, el cual es un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, y



financiado por el fabricante de osimertinib, *AstraZeneca*, que evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib comparado con pemetrexed/platino (QT-P) luego de una mediana de 8.3 meses de seguimiento, en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico y mEGFR con progresión a una línea de tratamiento con TKI-EGFR con mutación T790M. Cabe mencionar que el ECA AURA3 presentó tres adendas a su protocolo durante el desarrollo del estudio. Estas fueron en relación al tamaño total de la muestra, el poder estadístico para el análisis del desenlace primario (sobrevida libre de progresión [SLP]), y la selección de los síntomas a considerar en la evaluación de calidad de vida. Todo ello limita la interpretación de estos resultados y resta validez interna respecto a los desenlaces subjetivos o blandos, como SLP y calidad de vida.

- 
- 
- Los resultados del ECA AURA3 respecto a la SG aún no han sido publicados, ya que al momento del cierre de los datos de SLP (desenlace primario del ensayo), los datos de SG se encontraban aún inmaduros. Los resultados de las escalas de calidad de vida utilizadas (EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-LC 13) no muestran diferencias de relevancia clínica, entre osimertinib y QT-P, en los dominios de síntomas y de funcionamiento, según los parámetros pre-especificados en el protocolo.
 - Los resultados actualmente disponibles del ECA AURA3 corresponden a la SLP, y muestran que osimertinib ofrece una ganancia de aproximadamente seis meses en la mediana de SLP con respecto a QT-P. Sin embargo, a la fecha no se han publicado estudios que evalúen la capacidad predictiva de la SLP respecto a desenlaces de relevancia clínica, desde la perspectiva del paciente, como lo son la SG o la calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR, por lo que aún se desconoce la validez de la SLP como desenlace subrogado.
 - En cuanto a los eventos adversos (EA), los resultados del ECA AURA3 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de EA totales, EA serios, discontinuación del tratamiento por EA, EA fatales y mortalidad. Si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA de grado 3 o mayor (EA severos) a favor de osimertinib, estos resultados no fueron consistentes con los resultados de EA serios y los otros desenlaces de seguridad reportados, y tampoco con los resultados de calidad de vida, los cuales no mostraron diferencias de relevancia clínica entre los tratamientos. Así, las diferencias encontradas se debieron, con alta probabilidad, a eventos de grado 3, los cuales pueden ser prevenidos y/o manejados médicamente.



- Las cuatro GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia recomiendan osimertinib como tratamiento de elección para la población de la pregunta PICO. Todas basaron sus recomendaciones en el ECA AURA3, considerando, en general, los resultados de SLP y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Sin embargo, dichas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, luego de considerar que aún se desconoce el efecto de osimertinib en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG, mientras que no se han reportado diferencias de relevancia clínica en los análisis de calidad de vida entre osimertinib y QT-P. De hecho, el IETSI ha encontrado que la SLP (Dictamen N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017) y la TRO (Dictamen N.º 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), a la fecha, no han demostrado¹ ser desenlaces subrogados o sustitutos de desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento (beneficio y/o daño) en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Cabe indicar que, con respecto a la QT-P en doblete, las cuatro GPC incluidas la recomiendan como tratamiento de elección de los pacientes con CPCNP con resultados negativos a la mutación T790M y/o otras mutaciones, ya que ésta ha sido el tratamiento estándar antes de la aparición de las terapias blanco dirigidas.



- Asimismo, las tres ETS incluidas en el dictamen recomendaron osimertinib como tratamiento en la población de la pregunta PICO. Sin embargo, es importante enfatizar que las aprobaciones se dieron luego de acuerdos confidenciales en relación a un descuento en el precio del medicamento, realizado con el laboratorio que manufactura osimertinib (*AstraZeneca*), ya que, con los resultados de eficacia presentados, y al precio oficialmente ofertado, este no resultó ser costo-efectivo en comparación con la QT-P. Por ello, se debe tener en cuenta que dichas recomendaciones dependen del contexto de cada país, no siendo posible extrapolarlas directamente al contexto de EsSalud.
- Con todo ello, no es claro el beneficio clínico neto que ofrecería osimertinib en el tratamiento de pacientes de la población PICO de interés para el presente dictamen. Los resultados a la fecha no han mostrado un beneficio adicional con osimertinib, respecto a la QT-P en doblete, en la mortalidad, en la calidad de vida, o en los desenlaces clave de seguridad. Esto a pesar de que se esperaría que un medicamento oral (i. e. osimertinib) ofrezca una mejor calidad de vida que un



¹ Es decir, no se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG) para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.

tratamiento endovenoso (i. e. QT-P en doblete). La incertidumbre acerca del beneficio neto respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, que se pueda atribuir al medicamento, no permite justificar técnicamente el pasar de QT-P con un costo promedio anual por paciente de S/ 2,412.00, a osimertinib, el cual tiene en promedio un costo aproximado de S/ 345,000 anuales por paciente. De hecho, ello ha llevado a que otras agencias gubernamentales de otros países como la SMC de Escocia, la pCORD de Canadá, y la NICE del Reino Unido, hayan condicionado su recomendación positiva a descuentos confidenciales con el fabricante para poder asegurar que la decisión no ponga en riesgo la sostenibilidad financiera de la institución, lo cual ocurre cuando las decisiones no son costo-oportunas. Se queda a la espera de los resultados finales de SG del ECA AURA3 para determinar el beneficio neto en la sobrevida global.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de osimertinib para el manejo de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR, y progresión a terapia de primera línea con TKI-EGFR, positivos para la mutación del gen T790M.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de osimertinib en comparación con quimioterapia sistémica basada en platino (QT-P) en doblete para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) y progresión a primera línea de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) del EGFR (TKI-EGFR), positivos para la mutación T790M. Así, el Dr. Miguel Ticona Castro del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, y el Dr. Manuel Philco Salas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico osimertinib según las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO planteada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes adultos con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en metastásico con mutación EGFR favorable al uso de iTK que hayan progresado a una primera línea de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa de primera o segunda generación mediante mutación de resistencia T790M.
I	Osimertinib 80mg por vía oral diariamente
C	Quimioterapia: dupleta basada en platino
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida libre de progresión 2. Tasa de respuesta objetiva 3. Sobrevida global 4. Calidad de vida 5. Perfil de seguridad y Efectos Adversos

Pregunta PICO planteada por la Red Asistencial Sabogal

P	Población: cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas EGFRm con mutación del exón 20 T790M.
I	Osimertinib 80mg por vía oral diaria
C	Quimioterapia estándar a base de platino
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiempo libre de progresión 2. Calidad de vida 3. Tasa de eventos adversos

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con un médico especialista en oncología de EsSalud y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de los pacientes que inspiraron la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, irresecable, con mutación del EGFR, y progresión de enfermedad a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR de primera línea, positivos para la mutación T790M
I	Osimertinib
C	Quimioterapia basada en platino
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global* 2. Sobrevida libre de progresión† 3. Calidad de vida 4. Eventos adversos (EA)

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.

† Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o fallecimiento del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón (CP) es una de las neoplasias con mayor mortalidad, que causa alrededor del 26 % de muertes por cáncer, con una tasa de supervivencia global (SG) a los cinco años de 17.7 % en los Estados Unidos (Saad et al. 2017). El CP se divide, según su histología, en CP de células pequeñas (13 %), y CP de células no-pequeñas (CPCNP) (83 %), lo que tiene importancia clínica para el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. Mientras que el CP de células pequeñas tiene una SG a los cinco años de 4 %, el CPCNP tiene una SG a los cinco años del 21 %. Además, la SG a los cinco años del CPCNP varía según su estadio, siendo de 55 %, 27 % y 4 % en los estadios localizado, localmente avanzado y metastásico, respectivamente. Asimismo, la mediana de SG en los estadios avanzados del CPCNP (i.e. estadio III y IV de la clasificación *Tumor/Nodes/Metastasis* [TNM]²) se calcula entre 10 a 12 meses luego del diagnóstico (Miller et al. 2016).

La mutación del EGFR (mEGFR) está presente en un 10 % al 15 % de los pacientes con CPCNP de Europa, en un 30 % a 40 % de los pacientes de Asia, y en 7 % a 8 % de los pacientes de Estados Unidos. En Latinoamérica la mEGFR se han reportado en un 33% de los pacientes con CPCNP, con variaciones importantes entre diferentes países; desde 19% en Argentina a 67% en Perú. La mayoría de las mEGFR ocurren entre los exones 18 al 21, específicamente en los exones 19 y 21. En conjunto, las mutaciones de los exones 19 y 21 se cuenta en cerca del 85 % al 90 % de todas las mEGFR. En Perú, la mutación de los exones 19 y 21 dan cuenta del 18 % y 81 % de las mEGFR, respectivamente (Arrieta et al. 2011).

Desde el punto de vista clínico, estas alteraciones genéticas son predictores de la respuesta al tratamiento con las nuevas moléculas disponibles (José Miguel 2013). Las mutaciones del gen del EGFR, específicamente la del exón 19 y 21, permiten predecir una buena respuesta al tratamiento con TKI-EGFR de primera línea, como erlotinib, afatinib y gefitinib. Erlotinib es el único TKI-EGFR actualmente disponible en EsSalud, y se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud (Resolución Ministerial N° 649-2017/MINSA).

² Estadio III de CPCNP: Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor o que invade directamente cualquiera de los siguientes: pleura parietal, pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal; o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el primario.
Estadio IV de CPCNP: Tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade uno o más de los siguientes: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; o nódulo (s) tumoral (es) separado (s) en un lóbulo ipsilateral diferente al del primario.



Por otro lado, la mutación del exón T790M o mutación del exón 20 del EGFR, ocurre de forma secundaria o adquirida (*de novo*) en cerca de 51 % a 68 % de los casos en cualquier raza o etnia, luego de aproximadamente 10 a 16 meses de tratamiento con TKI de primera línea (o TKI-EGFR). Se ha postulado que su detección en la re-biopsia luego de progresión a TKI-EGFR es de importancia para el pronóstico, ya que esta mutación definiría a un subgrupo de pacientes con un pronóstico favorable y progresión indolente. Esto ha sido soportado por los hallazgos de un estudio prospectivo realizado por Oxnard et al., 2011, que encuentra que, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón que progresaron a TKI-EGFR, la sobrevida global (SG) es de 39 meses en pacientes positivos para la mutación T790M, y 26 meses en pacientes negativos para la mutación T790M, independientemente del tratamiento (Oxnard et al. 2011). Sin embargo, un ensayo clínico prospectivo no mostró diferencias entre los pacientes con CPCNP que, luego de progresión a TKI-EGFR, presentaron en la re-biopsia la mutación T790M vs. aquellos que no presentaron la mutación T790M, respecto a la SG (mediana no reportada vs. 56.3 meses; $p=192$) y a la sobrevida libre de progresión (SLP) (mediana 5.0 meses vs. 5.1 meses; $p=0.434$), siendo que el primer grupo recibió tratamiento con TKI-EGFR de tercera generación luego de progresión (Lim et al. 2018).



Asimismo, los beneficios de la re-biopsia con el objetivo de realizar tratamientos moleculares dirigidos en pacientes con CPCNP luego de progresión a TKI-EGFR han sido postulados como controversiales. Esto luego que una revisión sistemática publicada recientemente mostrara que la evidencia que soporta la efectividad de la re-biopsia en el pronóstico de los pacientes con CPCNP que progresan a TKI-EGFR es muy escasa (Imakita et al. 2019). En dicha publicación, los autores indicaron que sólo un estudio descriptivo retrospectivo sustenta que la re-biopsia asociado al tratamiento molecular dirigido al mecanismo de resistencia ofrece un beneficio en la sobrevida post-progresión (mediana de 24.2 meses); a diferencia de la re-biopsia asociado al tratamiento de rescate (mediana de 15.2 meses); y a no realizar ninguna re-biopsia (mediana de 9.7 meses) (Zhang et al. 2016). Así, ante la limitada evidencia que reporte las tasas de sobrevida y los eventos adversos de la re-biopsia, los autores de Imakita et al., 2019 recomendaron que se realicen mayores estudios que permitan conocer la efectividad de la misma.



Teniendo en cuenta lo antes mencionado, en los pacientes con mutación adquirida del exón 20 o T790M se ha propuesto iniciar TKI-EGFR de tercera generación. De ellos, osimertinib es el único agente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para los pacientes con CPCNP metastásico que ha progresado a TKI-EGFR, y que son positivos para la mutación T790M (FDA 2018). De forma similar, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó osimertinib para pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con



mutación positiva del EGFR T790M(EMA 2016). Por otro lado, el tratamiento alternativo de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, en quienes se desconoce las alteraciones genéticas, luego de progresión sintomática a terapia de primera línea con TKI-EGFR, es la QT-P en doblete (Saad et al. 2017).



El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de QT-P en doblete para el tratamiento de segunda línea de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR y progresión a primera línea de erlotinib (TKI-EGFR), con o sin mutación adquirida del T790M (en la institución no se realiza la prueba de detección del gen T790M). Entre los esquemas de QT-P en doblete disponibles se encuentra la combinación un platino, como cisplatino o carboplatino, y un quimioterápico, como docetaxel, gemcitabina, paclitaxel o pemetrexed. Como alternativa terapéutica, los especialistas han sugerido el uso de osimertinib, sustentado que este tendría un mejor perfil de seguridad y eficacia que la QT-P en doblete en la población de pacientes con mutación adquirida del T790M.



En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de osimertinib, comparado con QT-P en doblete, en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR y progresión a tratamiento de primera línea con TKI- EGFR, positivos para la mutación T790M.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OSIMERTINIB

Osimertinib es un TKI del EGFR que se une de forma irreversible, a concentraciones muy bajas, a ciertas mEGFR, tales como T790M, L858R y deleciones del exón 19, en comparación a la unión al EGFR tipo salvaje. Osimertinib se une de forma covalente al residuo de cisteína 797 en el sitio de unión de la adenosina trifosfato (FDA 2018).

Tanto la FDA como la EMA aprobaron osimertinib (Tagrisso, Compañía AstraZeneca Pharmaceuticals LP) para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR T790M. La primera, luego de progresión a terapia con TKI-EGFR(FDA 2018), en noviembre del 2015. La segunda, en febrero del 2016 (EMA 2016).

En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de osimertinib desde el 2017 hasta marzo del 2023, con número de registro sanitario EE05828, y bajo el nombre comercial Tagrisso 80 mg comprimido



recubierto con película, de administración oral, comercialidad por *AstraZeneca Perú S.A.* para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M. La dosis indicada es de 80 mg diarios hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (DIGEMID 2019).



De acuerdo con la información de etiqueta, en caso de aparición de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis (puede ocurrir en el 3.9 % de usuarios), se debe discontinuar el tratamiento con osimertinib. Además, se debe monitorizar los resultados del electrocardiograma y electrolitos en pacientes que tienen historia de o predisposición a prolongación del intervalo QT, o aquellos que toman de forma concomitante medicamentos que prolongan el intervalo QT. Si aparece, se debe suspender y reiniciar con dosis menores (40 mg) o suspender en forma definitiva. La cardiomiopatía se puede presentar en el 2.6 % de pacientes. En pacientes con factores de riesgo cardíaco, se debe monitorizar el funcionamiento cardíaco a través del volumen de eyección ventricular izquierda. Por último, osimertinib puede causar teratogenicidad. Por ello, se debe recomendar tratamiento anticonceptivo en mujeres en edad fértil y hasta por seis semanas luego de la última dosis, y en varones hasta por cuatro meses luego de la última dosis.



Los eventos adversos (EA) más frecuentes consisten en EA gastrointestinales, entre ellos diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito y estomatitis. Además, los EA dermatológicos, entre los que se encuentran exantema cutáneo, xerosis, paroniquia y prurito. Y finalmente los EA hematológicos, entre los que son frecuentes la plaquetopenia, leucocitopenia, linfopenia y neutropenia.

En el Perú, el costo de adquisición de osimertinib por una caja de 30 comprimidos de 80 mg es de aproximadamente S/ 28,831.40³. Considerando la dosis de 80 mg o un comprimido diario, con el precio de adquisición de cada caja, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 345,976.80 por paciente.

Al comparar con el precio de un esquema de QT-P en doblete, tal como pemetrexed/cisplatino, se puede observar una diferencia considerable. Según el sistema SAT de EsSalud, el costo de adquisición de un vial de 500 mg de pemetrexed de polvo liofilizado inyectable es de aproximadamente S/. 180.00 soles. Si se considera una dosis de 500 mg/m² de superficie corporal, un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (SC 1.65); la administración de seis ciclos, requeriría alrededor de 12 viales de 500 mg, por lo que, el costo total para seis ciclos sería de S/ 2,160.00, sólo en el producto farmacéutico. Asimismo,

³ Precio de lista según *AstraZeneca Perú*.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 029-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSMERTINIB PARA PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CELULAS NO PEQUEÑAS
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECABLE, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
(EGFR) Y PROGRESIÓN A UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR, POSITIVOS PARA LA
MUTACIÓN T790M

si se considera una dosis de cisplatino de 75 mg/m^2 de superficie corporal, en un paciente con 60 kilos y talla 165 cm (SC 1.65), la administración de seis ciclos requeriría alrededor de 18 viales de 50 mg, por lo que el costo total para seis ciclos sería de S/ 252.00. En consecuencia, sólo el costo de los medicamentos de un esquema completo de QT-P en doblete (pemetrexed en combinación con cisplatino) sería de S/ 2,412.00. Si se considera un esquema completo y seis ciclos de mantenimiento con pemetrexed en un año, el costo de un tratamiento anual con QT-P en doblete ascendería a S/ 4,572.00 por paciente, aproximadamente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del osimertinib, comparado con QT-P en doblete, en pacientes con CPCNP con progresión a TKI con mEGFR T790M. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS) y la Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú y (MINSa). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology, American Cancer Society, European Society for Medical Oncology (ESMO), Association for Cancer Physicians, Association of European Cancer Leagues, Cancer Australia, Cancer Council Australia, Canadian Cancer Society y Health Canada. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que ayuden a responder la pregunta PICO, con el fin de disminuir el sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh⁴, términos generales, y términos de lenguaje libre.

⁴ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



Población de interés: "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" (término Mesh) y "Non small Cell Lung Cancer*" (término libre)

Intervención: "Osimertinib" (término Mesh), Tagrisso (término libre)

Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (Figura N°1). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 4 del material suplementario.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

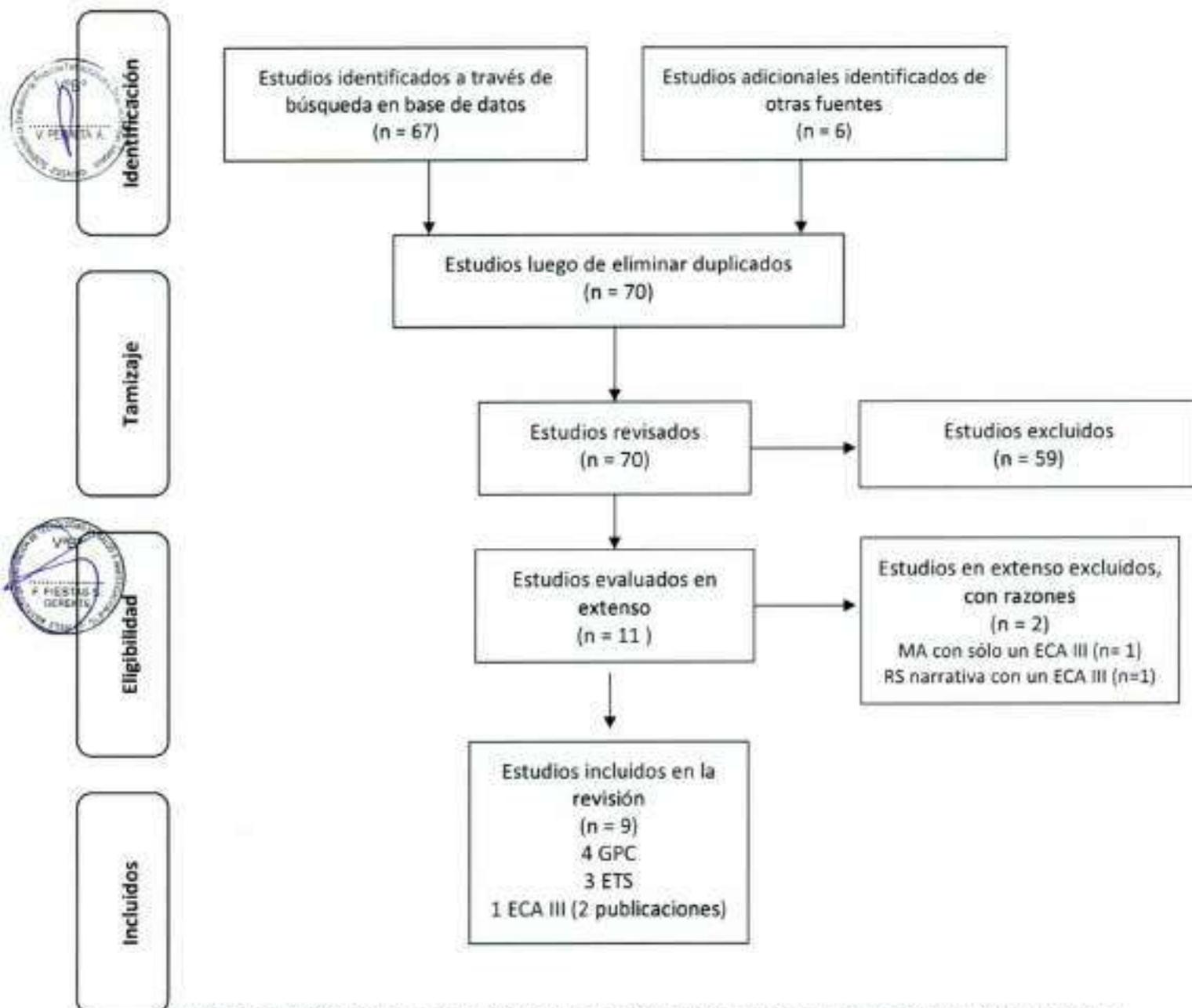
En la selección de la evidencia se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC) que cuenten con un sistema de gradación de la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que permitan responder a la pregunta PICO.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 11 de enero del 2019.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; MA: meta análisis; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA III: ensayo clínico aleatorizado fase III.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BUSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de osimertinib, comparado con QT-P, como tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR y progresión a una línea de tratamiento con TKI-EGFR, positivos para la mutación T790M. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2.2019 – November 21, 2018).* (NCCN et al. 2019)
- *European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* (ESMO 2018)
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018).* (Majem et al. 2018)
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO). Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.* (Hanna et al. 2017)

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib 40 mg and 80 mg film-coated tablets (Tagrisso®) SMC N° 1214/17. (2017)* (SMC 2017)
- *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for osimertinib (Tagrisso) for patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer*



who have progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. (2017). (pCODR 2016)

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. (2016). (NICE, National Institute for Health and Care Excellence 2016)

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Chen et al., (2018). Curative effectiveness and safety of osimertinib bin the treatment for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the experimental evidence. (Chen et al. 2018)

Se excluyó el presente MA porque sólo tomó en cuenta un ECA de fase III, el cual es evaluado en extenso en el presente dictamen.

- Saad et al., (2017). Epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small-cell lung cancer: focus on osimertinib (AZD9291). (Saad et al. 2017)

Se excluyó porque corresponde a una RS narrativa de un sólo un ECA de fase III, el cual es evaluado en extenso en el presente dictamen.



Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Mok et al., (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. (Mok et al. 2017)
- Lee et al., (2018). Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. (Lee et al. 2018)

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:



National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2019 – January 18, 2019). (NCCN et al. 2018)



Esta es una GPC sobre el manejo del CPCNP realizada por la NCCN de los Estados Unidos. La GPC de NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN⁵.



Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el panel de la NCCN recomienda el uso de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR luego de progresión a una línea de TKI-EGFR (e. g. erlotinib), positivos para la mutación T790M (categoría 1). El documento no hace mención a la QT-P como opción terapéutica para esta población, la cual es de interés para el presente dictamen. Sin embargo, la QT-P en doblete es el tratamiento sistémico de elección para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares (e. g. mutación T790M), y en quienes por lo tanto no caben las terapias dirigidas (categoría 1).

La recomendación de osimertinib en nuestra población de interés se basó en el ECA de fase III AURA3 (Mok et al. 2017), el cual, de acuerdo con lo mencionado por el panel, mostró mejoras en la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), tanto en pacientes con un tumor localmente avanzado, como en aquellos con metástasis

⁵ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;
Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;
Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada;
Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.



cerebrales, en comparación con QT-P. Además, recalcaron que hubo cuatro eventos fatales con osimertinib, y uno con QT-P, al final del estudio.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la NCCN recomienda osimertinib con un alto grado de nivel de evidencia y consenso.



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran la falta de claridad de los criterios para seleccionar la evidencia y formular las recomendaciones, y la falta de una revisión por expertos externos antes de su publicación. Además, algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de AstraZeneca, que es la empresa farmacéutica que fabrica osimertinib.

European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (ESMO 2018)



La GPC para el manejo del CPCNP de ESMO se desarrolla de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponible en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de graduación de *Infectious Diseases Society of America*⁶ (Khan et al. 2010) para clasificar el nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones.

El panel que elaboró la GPC de ESMO recomienda osimertinib como tratamiento de los pacientes con CPCNP avanzado (estadio IV) con mEGFR, luego de progresión a una línea de TKI-EGFR (e. g. erlotinib), en quienes se les detecta la mutación T790M (I, A). Dicho panel no menciona a la QT-P como opción terapéutica en esta población de interés. Sin

⁶ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales; D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.



embargo, la QT-P en doblete es el tratamiento de primera línea para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares (e. g. mutación T790M) (I, A).

El panel elaborador de la GPC de ESMO basó la recomendación de osimertinib en el ECA III AURA3 (Mok et al. 2017), en el que comparó osimertinib con pemetrexed/platino (i. e. un esquema de QT-P en doblete). Los panelistas argumentaron que osimertinib mostró una ventaja en la SLP, TRO y en los eventos asociados a metástasis cerebrales, comparado con pemetrexed/platino. También indicaron que a todos los pacientes con CPCNP que progresan a una línea de TKI-EGFR se les debe ofrecer exámenes para detectar la mutación T790M.



En conclusión, para la población de interés de la pregunta PICO, la GPC de la ESMO recomienda osimertinib, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación.

Dentro de las limitaciones de esta GPC, de acuerdo al dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos que la revisión externa por pares se realiza de forma anónima, y que las recomendaciones en cuanto a los efectos secundarios y riesgos de los tratamientos propuestos no son claramente descritas. Además, los panelistas tienen conflicto de intereses dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que elabora osimertinib, *AstraZeneca*.



Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018) (Majem et al. 2018)

La guía SEOM para el tratamiento del CPCNP es una guía española desarrollada por diez médicos oncólogos mediante consenso. Para asignar un nivel y calidad de evidencia y un grado de recomendación a las sugerencias de tratamiento utilizaron la clasificación de la *Infectious Diseases Society of America*⁷ (Khan et al. 2010).

⁷ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos. Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.



El panel que elabora la GPC de SEOM recomienda osimertinib para los pacientes con CPCNP estadio IV con mEGFR, luego de progresión a una línea de TKI-EGFR, en quienes se les detecta la mutación T790M (I, A). El panel no menciona a la QT-P como opción terapéutica en esta población de interés. Sin embargo, la QT-P en doblete es el tratamiento de primera línea para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares (e. g. mutación T790M) (I, A).

El panel que elabora la GPC de la SEOM basó sus recomendaciones en el ECA III AURA 3 (Mok et al. 2017). Los panelistas argumentaron que osimertinib presentó una mayor eficacia que la QT-P en el estudio pivotal, pero no mencionan cuáles son los desenlaces en los que se evidencia dicho beneficio. Además, argumentaron que la mutación T790M es el principal mecanismo de resistencia adquirida luego de progresión a TKI-EGFR, por lo que el tratamiento dirigido cobra relevancia en este caso.



En conclusión, la GPC SEOM recomienda a osimertinib como tratamiento para la población de la pregunta PICO, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encontraron la falta de métodos sistemáticos para la búsqueda y selección de la evidencia, no se mencionaron los métodos para establecer el consenso de los expertos ni para formular las recomendaciones. Tampoco se menciona si el documento fue sometido a una revisión externa antes de su publicación, ni se incluyen procedimientos para actualizar la guía. Asimismo, los autores declararon tener conflictos de interés, dado que recibieron estipendios por parte de la compañía que elabora osimertinib, *AstraZeneca*.



American Society of Clinical Oncology (ASCO). Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. (Hanna et al. 2017)

Esta GPC sobre el manejo del CPCNP avanzado es elaborada por un panel de expertos de la ASCO, quienes la desarrollaron de acuerdo a procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.asco.org⁶. Esta GPC utilizó la metodología *GuideLines Into DEcision Support* y el software *BRIDGE-Wiz software*[®] para elaborar las recomendaciones, teniendo

⁶ <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer#10201>



en cuenta el tipo⁹ y calidad¹⁰ de la evidencia, así como el balance riesgo beneficio de las intervenciones¹¹, para luego finalizar con el grado de recomendación¹².

El panel elaborador de la GPC de la ASCO recomienda el uso de osimertinib para los pacientes con CPCNP de estadio IV con mEGFR y progresión luego de primera línea de tratamiento con un TKI-EGFR, con presencia de la mutación T790M (basada en evidencia; los beneficios superan a los daños; alta calidad de evidencia; grado de recomendación: fuerte). El panel no menciona a la QT-P como opción terapéutica en esta población de interés. Sin embargo, la QT-P en doblete es el tratamiento recomendado para los pacientes que presentan resultados negativos a las pruebas moleculares (e. g. mutación T790M) (consenso informal; baja calidad de evidencia; grado de recomendación: fuerte).



Las recomendaciones de la GPC de la ASCO en nuestra población de interés se basaron en el ECA AURA3 (Mok et al. 2017). Según el panel, a pesar que los datos de SG no estaban completos al momento de la publicación del estudio, los pacientes asignados a osimertinib mostraron una SLP mayor al doble que aquellos asignados a pemetrexed/platino, así como una mejor TRO. Además, refieren que hubo un mayor número de EA serios en el grupo pemetrexed/platino, que en grupo osimertinib.

En conclusión, para la población de interés del presente dictamen, la GPC de la ASCO recomienda osimertinib basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un balance riesgo beneficio favorable, y un alto grado de recomendación.

La metodología de elaboración la GPC de la ASCO siguió todos los pasos incluidos en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines

⁹ Basada en evidencia: existe suficiente evidencia para elaborar una recomendación. Consenso formal: la evidencia a la fecha no es suficiente por lo que la recomendación se alcanza luego de un consenso en el panel. Consenso informal: la evidencia a la fecha no es suficiente para elaborar una recomendación, por lo que el panel llega a un consenso de manera informal. No recomendación: no existe evidencia a la fecha, ni acuerdo entre el panel de expertos para elaborar una recomendación.

¹⁰ Calidad de la evidencia. Alta: alta confianza que la evidencia refleja una verdadera magnitud y dirección del efecto neto (balance riesgo beneficio), y es poco probable que una nueva evidencia cambie dicha dirección. Intermedia: moderada confianza que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia no podría alterar la dirección del efecto neto, pero sí la magnitud. Baja: baja confianza en que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia podría cambiar tanto la magnitud como la dirección del efecto. Insuficiente: se desconoce la magnitud y dirección del efecto neto. Se necesita mayor investigación en el área.

¹¹ Balance riesgo beneficio: luego de considerar los eventos adversos y costos de las intervenciones, el panel de expertos juzga que existe un equilibrio; una preponderancia de los riesgos, daños o costos; o una preponderancia de los beneficios.

¹² Grado de recomendación: Fuerte: Alta confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Moderada: moderada confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Débil: alguna confianza que la recomendación ofrece, a la fecha, la mejor indicación para la práctica.



Research and Evaluation 2009). No obstante, algunos miembros del panel elaborador presentaron conflictos de intereses con el laboratorio que produce osimertinib (*AstraZeneca*), dado que recibieron estipendios por parte de esta compañía.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:

Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib 40 mg and 80 mg film-coated tablets (Tagrisso®) SMC N° 1214/17 (2017) (SMC 2017)



Esta ETS realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes, y el impacto del osimertinib en el sistema de salud escocés, para el tratamiento de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico y mEGFR que ha fallado a una línea de tratamiento con TKI-EGFR, y que presentan la mutación T790M. El tratamiento estándar de segunda línea que cuenta en dicho sistema de salud, luego de progresión a TKI-EGFR, es la QT-P.



El comité evaluador de SMC analizó los resultados de los ensayos clínicos de fase II de osimertinib, tanto AURA y AURA2, así como el ECA pivotal de fase III AURA3. Los evaluadores indicaron que el estudio AURA3 mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de osimertinib, en la SLP y TRO, comparado con QT-P. Asimismo, mencionaron que se evidenció una reducción estadísticamente significativa de los síntomas disnea, tos, dolor torácico, fatiga y pérdida de apetito, comparado con QT-P. Además, el estudio mostró una alta prevalencia de EA, tanto con osimertinib como con QT-P (98 % vs. 99 %). Además, agregaron que, como existió un alto porcentaje de pacientes que recibió terapia subsecuente con osimertinib en el grupo de QT-P, los datos futuros relacionados con la sobrevida serían confusos.

La ETS del SMC tomó en cuenta el punto de vista de los representantes de los pacientes y especialistas, agrupados en el *Patient and Clinician Engagement* (PACE). Los especialistas consultados por el SMC indicaron que osimertinib es un avance terapéutico con una alta tasa de respuesta. Los pacientes y sus familiares manifestaron que, a su criterio, además de la eficacia, los EA que se presentan con osimertinib serían bien tolerados y fáciles de manejar. Sin embargo, es importante recalcar que algunas sociedades que participaron en las reuniones de PACE habían recibido auspicios por parte del laboratorio que manufactura osimertinib.



En el análisis económico, los resultados mostraron que el tratamiento con osimertinib no es costo-efectivo, comparado con QT-P. Por ello, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la industria que produce osimertinib dentro de un esquema llamado *Patient Access Scheme (PAS)*, el cual mejora la relación costo-efectividad del medicamento. Adicionalmente, se facilitó la disponibilidad del medicamento en el sistema de salud escocés al considerar a osimertinib como droga ultra-huérfana¹³ y como tratamiento al final de la vida¹⁴, aceptando una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos.



De esta manera, SMC aceptó el uso de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP con mEGFR que han fallado a una línea de tratamiento con TKI-EGFR, y que presentan la mutación T790M luego de una prueba genética validada. Además, es importante recalcar que SMC utilizó consideraciones adicionales al colocar a osimertinib bajo sus criterios como droga ultra-huérfana y tratamiento al final de la vida, y al recibir por parte del laboratorio un descuento confidencial en el precio del medicamento, que permitieron mejorar los resultados de costo-efectividad.

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for osimertinib (Tagrisso) for patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer who have progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. (2017).(pCODR 2016)



La ETS de Canadá fue preparada por el comité de la pCODR basada en una revisión sistemática de la literatura y un análisis de costo-efectividad, para evaluar el uso de osimertinib en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR T790M positivo que ha progresado a TKI-EGFR.

El comité de la pCODR concluyó que, en el ECA AURA3, osimertinib mostró un beneficio clínico en la SLP y con un perfil de seguridad manejable, que no afectaba la calidad de vida de los pacientes, desenlaces considerados como significativos para los pacientes y en línea con los valores y preferencias que ellos reportaron. Sin embargo, al precio sugerido, osimertinib no resultaba ser una intervención costo-efectiva, en comparación con QT-P, generando así un potencial impacto en el presupuesto de salud canadiense. En

¹³ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menor (o alrededor de 100 personas en Escocia).

¹⁴ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.



consecuencia, el comité recomendó que las jurisdicciones sanitarias realicen acuerdos comerciales con el laboratorio que elabora el medicamento, para que luego de un descuento sustancial del precio, se mejore la costo-efectividad de osimertinib y así hacer el producto asequible para el sistema de salud canadiense.

De este modo, el comité de la pCORD aprobó el uso de osimertinib para el tratamiento de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR T790M positivo que ha progresado a TKI-EGFR, condicionado a un descuento sobre el precio del medicamento.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. (2016).(NICE, National Institute for Health and Care Excellence 2016)

La ETS de NICE, con respecto a las drogas oncológicas, puede considerar tres tipos de recomendaciones¹⁵, a partir del marco de reforma *Cancer Drug Fund (CDF)* entre NICE, NHS y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria(NHS 2016).



El comité que elaboró la ETS de NICE optó por recomendar el uso de osimertinib para pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mEGFR T790M positiva, que han progresado a una primera línea de TKI-EGFR. Sin embargo, la recomendación se realizó solo luego de un descuento en el precio del medicamento, acordado con el laboratorio que manufactura osimertinib; esto debido a que los resultados iniciales de costo-efectividad no fueron favorables.

El panel evaluó los estudios AURA y el AURA2, los cuales son ensayos clínicos fase II no aleatorizados de un solo brazo. En ellos se mostró que osimertinib tuvo una alta respuesta en los desenlaces de TRO y SLP, los cuales eran mejores que aquellos reportados para QT-P en otros estudios (comparación indirecta). Sin embargo, en vista que los resultados del ECA III AURA3 no estaban disponibles al momento de la evaluación, quedó como

¹⁵ Recomendaciones de la NICE (NHS 2016): **SI recomendado:** cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés. **NO recomendado:** cuando no se aprueba la droga. **Recomendado dentro del CDF:** cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el NHS o estudios clínicos. De esta manera, el CDF financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.

condición la evaluación de éstos para determinar el beneficio alrededor de la supervivencia global, luego de una comparación directa de osimertinib con QT-P.

Durante la evaluación económica, existió una gran incertidumbre en relación a la costo-efectividad con osimertinib, en comparación con QT-P, debido a que los datos de SG aún eran inmaduros. Por otro lado, los datos de calidad de vida presentados en el estudio AURA2 no fueron incluidos en el análisis debido a que no fueron evaluados con una escala validada en el Reino Unido (*5-level EuroQol-5D version*). Por ello, utilizaron una función gamma generalizada, en la cual extrapolaron los datos de supervivencia con osimertinib, en comparación con QT-P, de manera indirecta. Con los datos generados, los resultados no fueron costo-efectivos. Es decir, el ICER (del inglés *incremental cost-effectiveness ratios*) calculado para osimertinib vs. QT-P se encontraba entre £60,000 a £70,000 por QALY (del inglés *quality-adjusted life year*). En consecuencia, se realizó un acuerdo comercial confidencial con la empresa que elabora osimertinib (descuento simple en el precio de lista), teniendo en cuenta su inclusión en el grupo de las drogas para el tratamiento al final de la vida (o *end-of-life treatment*)¹⁶, lo que facilita el acceso a terapias de alto costo a los pacientes. De esa manera, el comité que elaboró la ETS de NICE recomendó osimertinib dentro del CDF, a pesar de la incertidumbre alrededor de la SG y de los análisis de costo-efectividad.

En conclusión, el panel del NICE recomendó la financiación de osimertinib para los pacientes con CPCNP localmente avanzados o metastásico, con mEGFR T790M, con progresión a primera línea con TKI-EGFR, dentro el CDF, luego de un acuerdo comercial confidencial y la consideración de osimertinib como tratamiento al final de la vida.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Mok et al., (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer (Mok et al. 2017)

El estudio AURA3 es un ECA fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta, que fue financiado por el laboratorio *AstraZeneca*, fabricante de osimertinib. El ECA tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de osimertinib frente a pemetrexed/platino (un esquema de QT-P en doblete) para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o

¹⁶ Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.

metastásico, con mEGFR, luego de progresión a una línea de TKI-EGFR, y que posteriormente se les detectó la mutación T790M.

Los criterios de selección fueron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de CPCNP no escamoso, sin indicación para radioterapia o cirugía, con confirmación histológica de la mutación T790M luego de progresión documentada a una línea de EGFR-TKI, que presente un tumor de al menos 10 mm diámetro que pueda ser medible durante el estudio acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST¹⁷ versión 1.1, con buena funcionalidad (ECOG¹⁸ 0 a 1). Excluyeron a aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) sintomáticas o que requieran corticoides, a aquellos con alteraciones cardíacas (i. e. prolongación del intervalo QT u otras anomalías del ritmo cardíaco), a aquellos con enfermedad pulmonar intersticial previa, y aquellos con alteraciones hematológicas.

La aleatorización a los tratamientos se realizó en una razón 2:1, y se estratificó según raza (asiáticos y no asiáticos). Los tratamientos asignados fueron osimertinib oral 80 mg por día; o QT-P: seis ciclos cada tres semanas de pemetrexed endovenoso (500 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal) en combinación con carboplatino (dosis blanco: área bajo la curva 5) o cisplatino (75 mg por metro cuadrado de área de superficie corporal). Aquellos pacientes que luego de 4 ciclos de QT-P no presentaban progresión de enfermedad, podían continuar con tratamiento de mantenimiento con pemetrexed, según la etiqueta del producto.

Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la evidencia de progresión acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1. En ese momento, los pacientes podían recibir terapia subsecuente (e. g. QT-P, QT sin platinos, radioterapia, u otros TKI-EGFR). Los pacientes asignados a osimertinib podían continuar con el tratamiento asignado, si, a criterio del investigador, se evidenciaba algún beneficio en los criterios RECIST versión 1.1. Asimismo, el estudio permitió el cruce de tratamiento (*crossover*) de los pacientes asignados a QT-P. Es decir, estos pacientes, luego de progresión, podían iniciar osimertinib luego de un periodo de lavado de 14 días.

¹⁷ Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos.

¹⁸ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.



El desenlace primario del estudio fue la SLP¹⁹, medida con los criterios RECIST versión 1.1. Los desenlaces secundarios evaluados fueron: tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta, disminución del tamaño del tumor, SG, desenlaces reportados por el paciente (DRP) (i. e. calidad de vida), y EA. Los autores planearon un análisis jerárquico de los desenlaces secundarios TRO y SG luego que el desenlace primario SLP resultara estadísticamente significativo. La SLP se evaluó usando la prueba *log-rank*, estratificada por raza (asiática y no asiática), y la prueba Kaplan-Meier. Además, el tamaño del estudio se estableció en 410 pacientes para darle el poder para detectar una diferencia de tres meses en la SLP entre los grupos de intervención, considerando que el grupo QT-P presentaría al menos una SLP de seis meses, con un alfa bilateral del 5 %. Al respecto, es importante recalcar que la SLP no ha mostrado ser un desenlace subrogado de SG ni de calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR (IETSI-EsSalud 2018). Por lo tanto, a pesar de que en el presente documento se presentó el análisis de los resultados de SLP que se muestra en el estudio, su interpretación como desenlace de relevancia clínica para los pacientes de la pregunta PICO es limitada e inválida.



En cuanto a la evaluación del desenlace de SG, se pre especificaron tres análisis interinos de este desenlace. El primero se estableció luego de cuatro meses de la evaluación de los datos de SLP, el segundo cuando ocurrieran al menos 205 eventos (muertes) y el tercero cuando ocurrieran 287 eventos. Asimismo, pre especificaron una corrección del alfa con el método de Lan DeMets, que aproxima la función de pérdida de O'Brien y Fleming, con el objetivo de mantener un alfa bilateral de 5 % luego de los tres análisis consecutivos. En ese sentido, al momento de la publicación de Mok et., al 2017 (análisis final de los datos de SLP), no se mostraron resultados relacionados a la SG, con el objetivo de proteger la integridad de los datos futuros de SG (los datos de SG se recolectarían luego de cuatro meses de los de SLP).



Con relación a la calidad de vida, la publicación de Mok et al, 2017 contiene los resultados en relación a los cambios en cinco síntomas pre-especificados (i. e. desenlaces reportados por los pacientes [DRP]). Los resultados adicionales de calidad de vida del ECA AURA 3 fueron publicados en Lee et al., 2018, el cual será comentado más adelante. Así, en el ECA AURA3, los cambios en los síntomas disnea, tos, dolor torácico, fatiga e inapetencia (i. e. los DRP), fueron evaluados usando un modelo mixto de análisis para mediciones repetidas. Los DRP se midieron a través de las escalas *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30) y *EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items* (EORTC QLQ-LC13). La escala EORTC QLQ-C30 se

¹⁹ Se definió a SLP como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de progresión objetiva o muerte, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión.



evaluó cada seis semanas antes y luego de progresión, mientras que la EORTC QLQ-LC13 se evaluó semanalmente por las primeras seis semanas, y luego cada tres semanas, antes y luego de progresión. Los síntomas de tos, disnea y dolor torácico se midieron con la escala EORTC QLQ-LC13, mientras que los síntomas de fatiga e inapetencia con la escala EORTC QLQ-C30. Para la interpretación de los resultados de calidad de vida, se reportaron los cambios para los primeros seis meses de tratamiento luego de la aleatorización, y consideraron, según el protocolo del ECA AURA3, como mejoría clínica de cada síntoma cuando las diferencias entre los grupos de tratamiento eran menores o iguales a - 10 puntos, empeoramiento cuando las diferencias eran mayores o iguales a + 10 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos.



El análisis de eficacia se realizó en la población por intención a tratar (ITT)²⁰ (279 pacientes en el grupo osimertinib y 140 en el grupo QT-P). Los EA fueron evaluados en los pacientes de la población ITT que habían recibido al menos una dosis del medicamento asignado (población de EA) (279 pacientes en el grupo osimertinib y 136 pacientes en el grupo QT-P). Los EA fueron graduados según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*, y monitorizados continuamente durante el período del tratamiento y un período de seguimiento de 28 días luego de la última dosis.

Adendas en el protocolo de AURA3



Antes de presentar los resultados, es importante conocer que los autores del ECA AURA3 realizaron múltiples cambios en el protocolo²¹, (tres enmiendas) que se deben tener en cuenta durante el análisis de estos desenlaces. El protocolo fue modificado en pleno desarrollo del estudio, y previo al análisis de los desenlaces de interés del presente dictamen.

Así, en mayo del 2015, se redujo el número de pacientes a enrolar de la población total del estudio (de 610 a 410), al contemplar en el análisis del tamaño muestral solo a SLP como desenlace de interés, y dejando de lado la SG. Es decir, los autores, luego de dotar al estudio con el poder para detectar diferencias estadísticamente significativas en la SG, decidieron reducirlo y brindar solo el poder necesario para detectar diferencias en la SLP. Asimismo, en marzo del 2016 (a un mes del corte para el análisis final de SLP), los investigadores cambiaron el protocolo y luego de considerar un poder del 90 % para rechazar la hipótesis nula de no diferencia en el análisis de SLP (lo que requería un total de

²⁰ Pacientes que fueron aleatorizados a cada medicamento al inicio del estudio.

²¹ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1612674/suppl_file/nejmoa1612674_protocol.pdf

295 eventos de progresión), los autores decidieron considerar un poder del 80 % (lo que resultó en un total de 221 eventos de progresión).

En cuanto a la evaluación del desenlace de SG, el protocolo fue modificado para permitir tres análisis interinos de este desenlace del cual aún no se tienen resultados publicados a la fecha. Inicialmente estaban contemplados dos análisis interinos, el primero junto con la evaluación de los resultados de SLP, y el segundo cuando haya ocurrido un 50 % de eventos de muerte. Adicionalmente contemplaron un último análisis interino de SG opcional luego de 70 % de eventos de muerte. Los autores pre especificaron una corrección del alfa (dividieron el alfa del 5 % en dos) para múltiples comparaciones para este desenlace. Sin embargo, los autores decidieron cambiar el análisis de SG, y determinaron que se realizarían tres análisis interinos de SG, el primero luego de cuatro meses de la evaluación de los datos de SLP, el segundo cuando ocurran al menos 205 eventos (muertes) y el tercero cuando ocurran 287 eventos. Asimismo, pre especificaron una corrección del alfa con el método de Lan DeMets, que aproxima la función de pérdida de O'Brien y Fleming, con el objetivo de mantener un alfa bilateral de 5 % luego de los tres análisis. Así, al momento de la publicación de Mok et., al 2017 (análisis primario de los datos de SLP), no se mostraron resultados relacionados a la SG, con el objetivo de proteger la integridad de los datos futuros de SG (los datos de SG se recolectarían luego de cuatro meses de los de SLP). Sólo se presentaron los datos crudos y prematuros de la mortalidad (frecuencia de muertes). En ese sentido, no se tiene a la fecha resultados relacionados a SG. Los datos de mortalidad, dado que corresponden al momento del análisis de SLP, deben ser interpretados con precaución dado que corresponden a data inmadura.

Respecto a la evaluación de calidad de vida, los autores consideraron inicialmente sólo cuatro síntomas pre-especificados (disnea, tos, hemoptisis y dolor torácico) evaluados por la escala EORTC QLQ-LC 13. Sin embargo, luego de la modificación del protocolo, se descartó hemoptisis, y se incluyó dos síntomas adicionales (i. e. inapetencia y fatiga), evaluados con la escala EORTC QLQ-C30. Asimismo, inicialmente se contempló como mejoría clínica de cada síntoma a la diferencia entre la medición basal y la final de menor o igual a - 5 puntos, empeoramiento a la diferencia mayor o igual a + 5 puntos, y sin cambios a la diferencia entre - 5 a + 5 puntos, para los cuatro síntomas. Sin embargo, luego de la modificación del protocolo, se consideró como clínicamente significativo para los cinco síntomas a la diferencia entre la medición basal y la final de menor o igual a - 10 puntos, empeoramiento a la diferencia mayor o igual a + 10 puntos, y sin cambios a la diferencia entre - 10 a + 10 puntos (Osoba et al. 1998). Los autores no presentan mayores explicaciones para sustentar estos cambios en el protocolo.

Resultados



Entre agosto del 2014 y setiembre del 2015, se incluyeron 279 pacientes en el grupo osimertinib y 140 en el grupo pemetrexed/platino (QT-P), con un total de 419 pacientes en la población ITT. De ellos, 4 % en cada grupo de tratamiento (10 pacientes del grupo osimertinib y 6 pacientes del grupo QT-P) habían recibido más de una línea de tratamiento antitumoral previo, adicional a la primera línea de TKI-EGFR. Entre los TKI-EGFR previamente usados en los grupos osimertinib y QT-P se encontraban gefitinib (59 % vs. 62 %), erlotinib (34 % vs. 35 %), y afatinib (7 % vs. 3 %). Además, fueron incluidos en el estudio seis pacientes (cuatro en el grupo osimertinib, 1.4 %; y dos en el grupo QT-P, 1.4 %) que no contaban con confirmación de la mEGFR T790M en el momento de la aleatorización. La mediana de seguimiento fue de 8.3 meses.



En general, al momento de la aleatorización, las características de los pacientes estuvieron balanceadas entre el grupo osimertinib y el grupo QT-P. Específicamente, respecto a los pacientes con metástasis, éstos se encontraban balanceados entre ambos grupos de tratamiento (95 % vs 98 % de metástasis totales, y 33 % vs. 36 % de metástasis al SNC). Luego de la discontinuación del tratamiento asignado (ya sea por progresión, intolerancia al medicamento, u otra razón), el 24 % (67/279) de pacientes del grupo osimertinib y el 71 % (96/136) de pacientes del grupo QT-P recibió terapia antitumoral subsecuente. Así, el 60 % de pacientes asignados al grupo QT-P (82/136) recibieron osimertinib como terapia subsecuente; y, para el momento del análisis (8.3 meses de seguimiento) el 77 % de aquellos pacientes (63/82) venían recibiendo osimertinib.



A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos los de eficacia (SG y SLP) y los de seguridad (EA y mortalidad), evaluados en la población total del estudio (ITT); y los de calidad de vida evaluados entre los pacientes que completaron los cuestionarios en el basal.

Sobrevida libre de progresión (SLP)

Al momento del análisis, se encontraron en total 140 (50 %) eventos de progresión en el grupo osimertinib y 110 (79 %) en el grupo QT-P. Los autores reportaron una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de duración de SLP entre el grupo osimertinib y QT-P (10.1 meses vs. 4.4 meses, *hazard ratio* [HR] ajustado por raza 0.30, IC 95 % 0.23 – 0.41, $p < 0.001$).

Calidad de vida

En esta publicación no se mostraron los resultados completos de las escalas de calidad de vida, en especial la de EORTC QLQ-C30, la cual midió los dominios funcionales y el estado de salud global. Tampoco se mostraron los resultados de todos los síntomas la escala EORTC QLQ-LC 13.

Los autores sólo mostraron las diferencias entre los cambios de los puntajes de cinco síntomas (DRP) contemplados en el protocolo. Entre ellos tenemos inapetencia (-8.24, IC 95 % -12.88 - 3.60, $p < 0.001$), tos (-5.53, IC 95% -8.89 - -2.17, $p = 0.001$), dolor torácico (-5.36, IC 95 % -8.20 - -2.53, $p < 0.001$), disnea (-7.09, IC 95 % -9.86 - -4.33, $p < 0.001$), y fatiga (-10.39, IC 95 % -14.55 - -6.23, $p < 0.001$). De ellas, ningún síntoma presentó diferencias menores a las establecidas como clínicamente relevantes, dado que todos los intervalos de confianza se localizaron en el área de sin cambios (diferencias entre - 10 a + 10 puntos).

Sobrevida global (SG)

No se mostró ningún resultado relacionado a la SG.

Mortalidad

En el momento de este análisis (que corresponde al análisis final de SLP), luego de una mediana de 8.3 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo crudo de muerte entre osimertinib y QT-P (35/279, 12.5 % vs. 26/140, 18.6 %; RR 0.72, IC 95 % 0.49 - 1.05, $p = 0.108$)²².

Eventos adversos (EA)

La población de EA corresponde a 279 pacientes en el grupo osimertinib y 140 pacientes en el grupo QT-P. Respecto a los EA serios²³, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (50/279, 17.9 % vs. 35/140, 25.0 %; RR 0.72, IC 95 % 0.49 - 1.05, $p = 0.095$)²⁴. Entre los EA serios más frecuentes en el grupo osimertinib, se destacan tromboembolismo pulmonar (1%), neumonía (1 %) y disnea (1 %). Mientras que los más frecuentes del grupo QT-P son trombosis venosa profunda (3 %), anemia (2 %), epilepsia (2 %), embolismo pulmonar (1%), pirexia (1 %), náusea (1 %), dolor torácico no cardíaco (1 %), y disminución del apetito (1%).

²² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSJ. Sintaxis de STATA: csi 35 244 26 110, level (95).

²³ EA que resulta en muerte, o amenaza de muerte, o que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resulta en una incapacidad significativa o persistente o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento.

²⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSJ. Sintaxis de STATA: csi 50 229 35 101, level (95).



En relación a la severidad de los EA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que reportaron EA de grado 3 o mayor (EA severos)²⁵ entre los grupos osimertinib y QT-P, a favor del grupo osimertinib (63/279, 23 % vs. 64/140, 45.7 %; RR 0.49, IC95 % 0.37 – 0.66, $p < 0.0001$)²⁶. Los EA de grado 3 o mayor más comunes en el grupo QT-P respecto al grupo osimertinib fueron neutropenia (12 % vs. 1%), anemia (12 % vs. 1%) y trombocitopenia (7 % vs. < 1%). Dichas proporciones son las que contribuyeron principalmente a las diferencias estadísticas en el reporte de EA de grado 3 o mayor, las cuales divergieron de los EA serios más frecuentes. Es decir, los EA de grado 3 o mayor, y específicamente los de tipo hematológicos, los cuales son esperables con QT-P y en muchos casos son prevenibles (Stinchcombe y Socinski 2018; T.-Y. Yang et al. 2013; Kuter 2015), no llegaron a tener la gravedad para ser considerados EA serios. Así, las diferencias encontradas se debieron, con alta probabilidad, a eventos de grado 3, los cuales pueden ser prevenidos o tratados con manejo médico. Además, a pesar de encontrar una diferencia estadística en la ocurrencia de EA de grado 3 o mayor entre los grupos de tratamiento a favor de osimertinib, esto no se tradujo en diferencias clínicamente relevantes en lo que el estudio reporta respecto a la calidad de vida. Y siendo que, en el contexto de un ECA de etiqueta abierta, la evaluación o gradación de los EA de grado 3 o mayor depende en algún grado del criterio clínico del investigador, los resultados relacionados a los EA de grado 3 o más deben ser interpretados con precaución, teniendo en cuenta, además, las limitaciones relacionadas a sesgos de realización durante el seguimiento (*performance bias*) que ocasiona una continua monitorización de la data acumulada conforme el estudio progresa por parte de los investigadores para sustentar los múltiples cambios en el protocolo ocurridos mientras transcurría el estudio.

Asimismo, hubo una similar proporción de EA totales entre ambos grupos de tratamiento (273/279, 97.8% vs. 134/140, 95.7 %, RR²⁷ 1.02, IC 95 % 0.98 – 1.06, $p = 0.227$). Los EA más frecuentes fueron diarrea (113/279, 41 %), erupción cutánea (94/279, 34 %), xerosis (65/279, 23 %), y paroniquia (61/279, 22 %) en el grupo osimertinib; y náusea (67/140, 48 %), inapetencia (49/140, 35 %), estreñimiento (47/140, 34 %), y anemia (41/140, 29 %) en el grupo QT-P.

Además, se reportaron en total cinco EA fatales, cuatro (1.4 %) en el grupo osimertinib (dos con falla respiratoria, uno con neumonitis y uno con accidente cerebrovascular isquémico)

²⁵ EA grado 3: EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida, EA grado 4: EA que tiene consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia, EA grado 5: EA que podría resultar en muerte.

²⁶ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 63 216 64 72, level (95)`.

²⁷ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 273 6 134 2, level (95)`.

y uno (0.7 %) en el grupo QT-P (shock hipovolémico) sin que esta diferencia llegue a ser estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (RR 2.0, IC 95 % 0.23 – 17.79, $p = 1.00$)²⁸.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que discontinuaron de forma definitiva el tratamiento asignado (19/279, 7 % vs. 14/140, 10 %; RR 0.68, IC 95 % 0.35 – 1.32, $p = 0.254$)²⁹.

De este modo, con los datos reportados a la fecha respecto a la seguridad, no es posible determinar si existe una diferencia neta de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente entre los dos grupos de tratamiento.

Eventos adversos atribuidos a osimertinib

En relación a la enfermedad respiratoria intersticial (ERI), se presentaron 10 casos (4 %) en el grupo osimertinib (nueve de grado 1 o 2 y uno grado 3), y uno (0.7 %) en el grupo QT-P (uno de grado 3). En relación a prolongación del intervalo QT, se presentaron 10 casos (4 %) en el grupo osimertinib (nueve de grado 1 o 2 y uno grado 3), y uno (0.7 %) en el grupo QT-P (de grado 1 o 2).

Análisis crítico

En la evaluación de los resultados del ECA AURA3 existen limitaciones que generan incertidumbre alrededor de los resultados del beneficio clínico neto de osimertinib, comparado con QT-P, especialmente respecto a los desenlaces de interés de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son los desenlaces de seguridad, SG y calidad de vida. En primer lugar, se evidencian diversos cambios en el protocolo, dos de los cuales se dieron para favorecer el análisis de SLP, en detrimento del análisis de SG (reducción del tamaño de muestra y del poder estadístico). Al respecto, los autores justificaron este cambio argumentando que los datos de SG se comprometerían al permitir terapia subsecuente, por lo que sería pertinente enfocarse sólo a los resultados de SLP. Sin embargo, la SLP no ha demostrado a la fecha tener un efecto directo en la SG y calidad de vida de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR (IETSI-EsSalud 2018). Ello quiere decir que la SLP no ha demostrado ser un desenlace subrogado válido para predecir una SG más prolongada o una mejor calidad de vida en la población de interés del presente dictamen. Ello, sumado al hecho que el estudio contó con un diseño de etiqueta abierta, lo

²⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI, mediante la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: `csi 4 275 1 135, exact`.

²⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI, mediante la prueba exacta de Fisher. Sintaxis de STATA: `csi 19 260 14 122, exact`.



que resta validez interna a los resultados de los análisis de los desenlaces blandos como la SLP, ya que éstos dependen del criterio clínico del investigador. En especial, la SLP tiene un mayor componente de subjetividad debido a que estuvo conformada principalmente por eventos de progresión. Por ello, se introduce un riesgo de sesgo de detección (i. e. sesgo del investigador) en el análisis de estos resultados. Todo lo mencionado resta validez a los resultados de SLP como desenlace de relevancia clínica para la población del ECA AURA3. De esta manera, estas limitaciones incrementan la incertidumbre alrededor del beneficio clínico en que se traducirían las diferencias en la SLP con osimertinib, comparado con QT-P, en términos de desenlaces de relevancia clínica (SG y calidad de vida) para la población de la pregunta PICO.



En relación a la SG, en base a la evidencia disponible a la fecha, no es posible saber si osimertinib ofrece algún beneficio en extender la vida respecto a la QT-P, en la población de la pregunta PICO. Ello debido a que el ECA AURA3 no ha publicado aún resultados en relación a este desenlace. Es de notar, por otro lado, que en el análisis de los resultados de mortalidad se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de muertes en el grupo tratado con osimertinib con respecto a la QT-P (13% vs 19%). Además, es importante aclarar que estos resultados corresponden a datos inmaduros obtenidos al momento del análisis de SLP (luego de una mediana de 8.3 meses de seguimiento). En consecuencia, con los datos a la fecha, no es posible establecer diferencias entre osimertinib y la QT-P respecto extender la vida en la población de la pregunta PICO.



En relación a la calidad de vida, los resultados de los cambios en el modelo mixto de análisis para mediciones repetidas presentados en esta publicación mostraron que ningún síntoma presentó diferencias de relevancia clínica al comparar los grupos de tratamiento, dado que todos los intervalos de confianza de dichas diferencias se situaron en el área de sin cambios (diferencias entre - 10 a + 10 puntos). Sin embargo, en vista que la publicación de Mok et al., 2017 sólo contiene algunos resultados respecto a los cambios en los cinco síntomas pre-especificados (DRP), mientras que la publicación de Lee et al., 2018 contiene resultados de calidad de vida adicionales, se pasarán a evaluar todos estos resultados de manera conjunta más adelante en el presente dictamen.

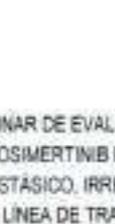
En relación a los EA en general, el ECA AURA3 no ha mostrado que osimertinib tenga un mejor perfil de seguridad que QT-P en la población total del estudio. Ello porque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto a los EA serios, (17.9 % vs. 25.0 %, $p = 0.095$), EA totales (97.8 % vs. 95.7 %), EA fatales (1.4 % vs. 0.7 %), ni en la tasa de discontinuación permanente del



tratamiento asignado por EA (7 % vs. 10 %). Por otro lado, en el estudio se encontraron diferencias significativas en la presentación de EA de grado 3 o mayor (23 % vs. 45.7 %; $p < 0.0001$), lo que no se condice con los otros resultados de EA mostrados. En ese sentido, luego de analizar el reporte de los EA de grado 3 o mayor (EA severos) del ECA AURA3, se desconoce en qué proporción los EA de grado 3 (aquellos que no ponen en riesgo o peligro la vida del paciente) contribuyeron a esta diferencia significativa. Es decir, el estudio no reportó de manera diferenciada los EA de grado 3, de los EA de grado 4 o 5 (aquellos que sí pondrían en riesgo o peligro la vida del paciente). Así, al disecar los EA severos presentados, se puede ver una alta prevalencia de EA hematológicos en el grupo QT-P, tales como neutropenia, anemia y trombocitopenia, los cuáles son esperables, e inclusive prevenibles (Stinchcombe y Socinski 2018; T.-Y. Yang et al. 2013; Kuter 2015). Esta diferencia no se presentó en lo referente a los EA serios. Es decir, los EA severos hematológicos (los cuáles son los que principalmente conllevaron a la diferencia estadística entre los grupos de tratamiento) no llegaron a tener la gravedad para ser considerados EA serios. Todo esto sugiere que las diferencias mostradas en los EA severos estarían condicionadas a un predominio de EA hematológicos de grado 3, los cuales involucran síntomas que pueden ser manejados y prevenidos con el manejo clínico sin que esté en riesgo la vida de la persona, o en riesgo de otras consecuencias clínicas como sí lo hacen los EA serios, para los cuales no hubo diferencias entre los grupos en osimertinib y QT-P. Asimismo, los resultados de EA severos tampoco se condicen con los resultados en la calidad de vida. Es decir, a pesar de encontrarse una diferencia estadística en la tasa de EA severos entre los grupos de tratamiento, no fue posible establecer su relevancia clínica a través de la evaluación de la calidad de vida, dado que ningún síntoma evaluado presentó diferencias de relevancia clínica entre los grupos de tratamiento (diferencias entre + 10 a - 10 puntos). Así, las diferencias mostradas en los EA severos no se tradujeron en un beneficio clínicamente relevante en los síntomas de calidad de vida. Asimismo, y siendo que se trató de un estudio de etiqueta abierta con monitorización constante de los datos por parte de los investigadores y los patrocinadores conforme se iban acumulando a lo largo del estudio para sustentar las adendas al protocolo, se deben interpretar con cautela las diferencias dado los riesgos de sesgos de selección, de información y de realización.

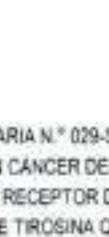
En resumen, a la fecha no se cuenta con evidencia que muestre un beneficio con osimertinib, en comparación con QT-P, respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la calidad de vida o la SG, en la población total del estudio. Específicamente en la publicación de Mok et al., 2017 del estudio AURA3 no se reportaron los resultados de SG ni los resultados completos de las escalas de calidad de vida, por lo que se desconoce el efecto que tiene osimertinib en comparación a la QT-P, en estos desenlaces finales de alta relevancia clínica. En relación a la mortalidad, se debe

considerar que dichos resultados representan datos prematuros, por lo que deberían ser interpretados con precaución. En relación a las diferencias estadísticamente significativas en la SLP, se debe considerar que este desenlace a la fecha no ha demostrado predecir alguna variable de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la SG o la calidad de vida. Además, aunque se reportaron cambios estadísticamente significativos a favor de osimertinib para algunos síntomas, éstos no pasaron los umbrales para ser proclamados de relevancia clínica, según el protocolo del estudio. No hubo diferencias respecto a eventos adversos serios, aunque sí respecto a eventos adversos de grado 3 o mayor, aunque dichas diferencias deben ser interpretadas con cautela. Por lo tanto, con los datos del ECA AURA3 mostrados a la fecha, no se puede realizar conclusiones consistentes acerca del beneficio clínico neto con osimertinib, en comparación con QT-P, en nuestra población de interés.



Lee et al., (2018). Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial.(Lee et al. 2018)

La publicación de Lee et al., 2018 contiene los resultados de calidad de vida evaluados en el ECA AURA3, adicionales a los presentados en la publicación de Mok et al., 2017. En ese sentido, se pasará a evaluar de manera integral todo el análisis de calidad de vida en esta sección.



Como se mencionó anteriormente, la calidad de vida en el ECA AURA3 fuera evaluada a través de las escalas *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items (EORTC QLQ-C30)* y *EORTC QLQ-Lung Cancer 13 Items (EORTC QLQ-LC13)*. Según el protocolo, los síntomas pre especificados o los DRP se evaluaron usando las dos escalas mencionadas: la tos, la disnea y el dolor torácico se midieron con la escala EORTC QLQ-LC13, mientras que los síntomas de fatiga e inapetencia con la escala EORTC QLQ-C30.

La escala EORTC QLQ-C30 ha sido validada previamente para el uso en pacientes con cáncer de pulmón que se someten a tratamientos con quimioterapia y radioterapia. Dicha escala evalúa la calidad de vida de una manera multidimensional, a través de dominios que examinan cinco dimensiones de funcionamiento, tales como el físico, el social, el de rol, el emocional, y el cognitivo; además, evalúa la calidad de vida de forma general, a través del dominio de estado de salud global, así como el dominio de síntomas, en los que evalúa a la fatiga, las náuseas y los vómitos, el dolor, la disnea, las alteraciones del sueño, la inapetencia, la constipación y la diarrea. Finalmente, contiene un ítem que evalúa el impacto



financiero de la enfermedad y los tratamientos. Dicha escala cuenta con validez de constructo, de contenido y de contenido (Aronson et al. 1993). Es decir, la escala QLQ-C30, en su versión actualizada, ha mostrado estimados de consistencia (alfa de Cronbach) aceptables para todos los dominios (Osoba et al. 1997), así como ha mostrado una buena correlación con cambios en otros marcadores clínicos tales como la funcionalidad (evaluados con la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) y la disminución del peso (Aronson et al. 1993).



Sumada a la escala QLQ-C30, se utilizó la escala QLQ-LC13, la cual es un módulo de la escala EORTC que evalúa síntomas específicos relacionadas a los tumores pulmonares. Dicha escala presentó algunas inconsistencias durante su validación, dado que los resultados de algunos síntomas no estuvieron asociados a los diferentes grupos según el grado de enfermedad (i. e. metastásico, local o locorregional) o el estado funcional (ECOG 0-1 y 2-4). Es decir, los síntomas tos, hemoptisis y disnea no se asociaron al grado de la enfermedad, mientras que el dolor del brazo y el dolor extra torácico, así como la percepción del dolor con el uso de analgésicos tampoco estuvieron asociados al estado funcional ECOG. Cabe aclarar que los estimados de consistencia fueron aceptables cuando se utilizaron de manera conjunta las escalas QLQ-C30 y la QLQ-LC13 para medir los síntomas disnea y dolor (Bergman et al. 1994). En conclusión, tanto la escala QLQ-C30, así como la LC13 fueron validadas, en general, para evidenciar cambios en la calidad de vida respecto a los dominios funciones y de síntomas en los pacientes con cáncer de pulmón. Es importante recalcar que dichos resultados deben ser evaluados de manera integral, tanto la QLQ-C30 y la LC-13 en conjunto, dado que esta última escala tuvo algunas limitaciones durante su validación.



En el ECA AURA3, la escala EORTC QLQ-C30 se evaluó cada seis semanas antes y luego de progresión, mientras que la EORTC QLQ-LC13 se evaluó semanalmente por las primeras seis semanas, y luego cada tres semanas, antes y luego de progresión. Las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13 tienen un similar sistema de puntuación³⁰. En general, los ítems que evalúan un dominio (los cuales en la mayoría de casos son categorías del 1 al 4 o del 1 al 7) son promediados y luego se realiza una transformación lineal, en la cual los puntajes obtenidos se convierten a un puntaje de 0 a 100. Así, en los dominios de funcionamiento, los puntajes más altos representan una mejor calidad de vida. Por el contrario, en los dominios de síntomas, un puntaje más alto implica una peor sintomatología o una peor calidad de vida.

³⁰ <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>



Según el protocolo del ECA AURA3³¹, los autores evaluaron tres desenlaces relacionados a la calidad de vida. Entre ellos tenemos a los cambios desde el basal en los dominios de síntomas pre-especificados (disnea, tos, dolor, fatiga e inapetencia, o DRP). Asimismo, evaluaron la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los síntomas pre especificados durante el estudio. Y finalmente, evaluaron el tiempo en el que se alcanzó un deterioro en los síntomas pre especificados. Los resultados presentados en la publicación de Lee et al., 2018 corresponden a un periodo de seguimiento de 24 semanas luego de la medición basal, dado que, como se mencionó anteriormente en el protocolo, el ECA AURA3 tuvo como objetivo evaluar la calidad de vida desde la aleatorización hasta los primeros seis meses de tratamiento.



Respecto a los cambios desde el basal en los DRP, éstos fueron evaluados a través de un modelo mixto de análisis para mediciones repetidas. El análisis comparó los promedios del efecto del tratamiento desde el punto de aleatorización durante los primeros seis meses, y se calculó el promedio del efecto en cada grupo de tratamiento. Dicho modelo usó como variables explicativas al paciente (con un modelo de efectos aleatorizados), y al tratamiento, el número de visitas, y los tratamientos por interacción en la visita (con un modelo de efectos fijos). Finalmente, calcularon el promedio ajustado general el cual estimó el efecto promedio de los tratamientos durante las visitas, y se presentó un estimado final de las diferencias entre los tratamientos, con intervalos de confianza al 95 %.



Asimismo, el protocolo del ECA AURA3 pre especificó que los cambios de 10 puntos en el estimado final de las diferencias en los dominios de las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13 se considerarían como clínicamente relevantes (Osoba et al. 1998). Es decir, para la interpretación de los resultados de los cambios desde el basal, los autores consideraron como mejoría clínica de cada síntoma cuando las diferencias eran menores o iguales a - 10 puntos, empeoramiento cuando las diferencias era mayores o iguales a + 10 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos. Asimismo, para interpretar los cambios en los dominios de funcionamiento y el estado de salud global, los autores consideraron como mejora si las diferencias desde el basal fueron mayores o iguales a + 10 puntos, empeoramiento si las diferencias fueron menores o iguales a - 10 puntos, y sin cambios si las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos.

Respecto al desenlace que midió la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los DRP, éste se definió como el porcentaje de pacientes que tuvieron dos medidas consecutivas de al menos 18 días de diferencias, y que hayan

³¹ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1612674/suppl_file/nejmoa1612674_protocol.pdf



presentado mejoras clínicamente significativas (cambios desde el basal de al menos 10 puntos en los DRP). El denominador consistió en un subgrupo de pacientes que presentaron un puntaje mayor a 10 puntos en el basal en cada síntoma evaluado. Luego, los autores usaron un modelo de efectos mixto de regresión logística, y consideraron como covariables al tratamiento asignado, el número de visitas, el puntaje basal, la interacción tratamiento-por-tiempo, y la etnia (asiático vs. no asiático), para hallar la probabilidad (odds ratio [OR]) de presentar mejoría clínicamente relevante para los DRP.



Finalmente, respecto al tiempo de deterioro de síntomas, éste se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha en que ocurrió el primer deterioro clínicamente relevante en cada síntoma (un cambio mayor de 10 puntos desde el basal en los DRP) o muerte de cualquier causa en la ausencia de algún deterioro clínicamente relevante. Aquellos pacientes que no presentaron deterioro clínico o que se encontraban vivos fueron censurados en la última evaluación de síntomas. La población evaluada fue un subgrupo de pacientes que tuvieron puntajes basales menores a 90 en cada síntoma evaluado.



Cabe resaltar que para ninguno de los tres desenlaces de calidad de vida se realizaron ajustes del alfa para múltiples comparaciones. Asimismo, los autores del ECA AURA3 no sólo realizaron las evaluaciones de calidad de vida para los DRP, sino también para los otros síntomas y para los otros dominios, tales como los de funcionamiento y el de estado de salud global. Además, es importante mencionar la adenda, respecto a la calidad de vida, que se realizó en el protocolo del ECA AURA3. Los autores consideraron inicialmente sólo cuatro síntomas pre-especificados (disnea, tos, hemoptisis y dolor torácico) evaluados por la escala EORTC QLQ-LC 13. Sin embargo, luego de la modificación del protocolo, se descartó hemoptisis, y se incluyó dos síntomas adicionales (i. e. inapetencia y fatiga), evaluados con la escala EORTC QLQ-C30. Asimismo, inicialmente se contempló como mejoría clínica de cada síntoma a la diferencia entre la medición basal y la final de menor o igual a - 5 puntos, empeoramiento a la diferencia mayor o igual a + 5 puntos, y sin cambios a la diferencia entre - 5 a + 5 puntos, para los cuatro síntomas. Sin embargo, luego de la modificación del protocolo, se consideró como clínicamente significativo para los cinco síntomas a la diferencia entre la medición basal y la final de menor o igual a - 10 puntos, empeoramiento a la diferencia mayor o igual a + 10 puntos, y sin cambios a la diferencia entre - 10 a + 10 puntos. Estos cambios, tanto en los síntomas a reportar, así como en la interpretación, crean sospechas en relación a un reporte selectivo de resultados positivos.



Resultados

Entre agosto del 2014 y setiembre del 2015, se incluyeron 279 pacientes en el grupo osimertinib y 140 en el grupo pemetrexed/platino (QT-P), con un total de 419 pacientes en la población ITT. Como se mencionó anteriormente, este reporte de calidad de vida corresponde a las 24 primeras semanas de tratamiento del ECA AURA3. Los datos posteriores a dicho periodo hasta el corte de la data en abril del 2016 no fueron incluidos en los análisis.



Las proporciones de pacientes que completaron las escalas de calidad de vida en el basal fueron similares entre los grupos de tratamiento. A la semana 24, se evidenció que los pacientes del grupo QT-P presentaron una menor tasa de respuesta que los pacientes del grupo osimertinib. Dichas proporciones están contempladas en la tabla 1.

Tabla 1. Proporción de pacientes que completaron las escalas de calidad de vida en el basal y a la semana 24.

		Osimertinib (N=279)	QT-P (N=140)
QLQ-LC13	Basal n (%)	230 (82)	116 (83)
	Sem 24 n (%)	202 (72)	83 (59)
QLQ-C30	Basal n (%)	246 (88)	116 (83)
	Sem 24 n (%)	206 (74)	85 (61)



Cambios en los dominios de síntomas y de funcionamiento desde el basal

Luego de 24 semanas de seguimiento, los resultados de los dominios del EORTC QLQ-C30 y del EORTC QLQ-LC13 reportados mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de osimertinib, pero estas diferencias no se tradujeron en diferencias que alcanzaran los criterios de relevancia clínica pre-especificados por los mismos autores del estudio. Es decir, todos los intervalos de confianza de las diferencias en los puntajes de los dominios presentados se localizaron en el área de sin cambios (i. e. entre + 10 puntos y - 10 puntos). En consecuencia, no se evidenció diferencias de relevancia clínica entre osimertinib y QT-P respecto a los dominios evaluados en las escalas de calidad de vida en la población total del estudio. Estos resultados están resumidos en la tabla 2:

Tabla 2. Resultados de las diferencias medias estimadas de los dominios reportados en Lee et al., 2018, según el modelo mixto de análisis para mediciones repetidas.

<i>Dominio</i>	<i>Dm (IC 95 %)</i>	<i>Valor del p</i>
EORTC QLQ-C30		
Funcionamiento físico	7.88 (4.38 – 11.38)	< 0.001
Funcionamiento de rol	11.24 (6.59 – 15.89)	< 0.001
Funcionamiento social	7.75 (3.92 – 11.57)	< 0.001
Funcionamiento cognitivo	NR	NR
Funcionamiento emocional	NR	NR
Estado de salud global	9.05 (5.42 – 12.68)	< 0.001
Síntoma fatiga	-10.39 (-14.55 - -6.23)	< 0.001
Síntoma dolor	-5.85 (-9.80 - -1.91)	0.004
Síntoma inapetencia	-8.24 (-12.88 - -3.60)	< 0.001
Síntoma náuseas y vómitos	NR	NR
Síntoma disnea	NR	NR
Síntoma alteración del sueño	NR	NR
Síntoma constipación	NR	NR
Síntoma diarrea	NR	NR
Impacto financiero	NR	NR
EORTC QLQ-LC13		
Síntoma tos	-5.53 (-8.89 - -2.17)	0.001
Síntoma dolor torácico	-5.36 (-8.20 - -2.53)	< 0.001
Síntoma Disnea	-7.09 (-9.86 - -4.33)	< 0.001
Síntoma Hemoptisis	NR	NR
Síntoma Dolor bucal	NR	NR
Síntoma Disfagia	NR	NR
Síntoma neuropatía periférica	NR	NR
Síntoma Alopecia	NR	NR
Síntoma dolor de hombro	NR	NR
Síntoma dolor en otras partes	NR	NR

Abreviaturas. Dm: diferencia media, reportada en Lee et al., 2018. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.
 NR: No reportado



Proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante durante el estudio

El ECA AURA3 reportó que los cinco DRP presentaron OR favorables para osimertinib para alcanzar una mejoría clínicamente relevante. Si bien la publicación de Lee et al., 2018 brindó el número de pacientes que alcanzaron la mejoría clínicamente relevante por cada grupo de tratamiento y para cada síntoma (i. e. el numerador para cada proporción), se desconoce la población en la que fue evaluado cada síntoma (i. e. se desconoce cuántos pacientes corresponden al denominador de cada proporción), por lo que la interpretación de dichos OR presentados es muy limitada.



En ese sentido, el Equipo Técnico del IETSI halló el riesgo relativo (RR) de presentar una mejoría clínicamente relevante con los datos aportados por la publicación de Lee et al., 2018, tanto en la población ITT, así como en la población que completó los cuestionarios de calidad de vida en el basal (ver **Tabla 1**). No se encontraron diferencias relevantes en el RR de presentar un cambio ≥ 10 puntos (i. e. mejorías clínicamente relevantes) a favor de osimertinib en ninguno de los cinco síntomas evaluados en los análisis llevados a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, a diferencia de los OR presentados por la publicación de Lee et al., 2018. Es más, nuestros análisis mostraron que algunos síntomas presentaron resultados estadísticamente significativos a favor de QT-P, tal como dolor torácico y fatiga.



Así, llama la atención que nuestros resultados no se condigan con los resultados de los autores del ECA AURA3. Siendo que, los análisis llevados a cabo por el Equipo Técnico del IETSI incluyen tanto a la población ITT (i. e. mantiene la aleatorización) y a la población que completó las escalas de calidad de vida en el basal. Mientras que, se desconoce cuántos o qué características presentaba la población incluida en el análisis de Lee et al., 2018 (pacientes que obtuvieron un puntaje mayor a 10 puntos en los basales de cada síntoma). Además, al analizar subgrupos de los participantes no es posible mantener la aleatorización. En consecuencia, la interpretación de estos resultados del ECA AURA3 sería limitada, luego de que se introdujera un riesgo de sesgo de selección en dichos análisis. Todos los resultados mencionados se presentan en la tabla 3:

Tabla 3. Análisis de la proporción de los pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los DRP.

Síntoma (Escala)	Osimertinib N = 279 n (%)	QT-P N = 140 n (%)	OR (IC 95 %) [*]	RR (IC 95 %) ^{**}	RR (IC 95 %) ^{***}
Tos (LC13)	150 (53.8)	84 (60.0)	1.51 (0.87 – 2.61)	0.96 (0.80 – 1.15)	0.90 (0.77 – 1.04)
Dolor torácico (LC13)	84 (30.1)	56 (40.0)	1.66 (0.83 – 3.34)	0.75 (0.57 – 0.98)	0.85 (0.72 – 0.99)
Disnea (LC13)	169 (60.6)	89 (63.6)	2.71 (1.60 – 4.38)	0.95 (0.81 – 1.12)	0.95 (0.80 – 1.11)
Fatiga (C30)	192 (68.8)	100 (71.4)	1.96 (1.20 – 3.22)	0.96 (0.84 – 1.10)	0.85 (0.73 – 0.99)
Inapetencia (C30)	108 (38.7)	60 (42.9)	2.50 (1.31 – 4.84)	0.90 (0.71 – 1.15)	0.90 (0.78 – 1.04)

^{*} Odds ratio presentados en Lee et al., 2018, según el modelo de regresión logística del ECA AURA3.

^{**} Riesgo relativo de presentar mejoras clínicamente relevantes en los síntomas con osimertinib vs. QT-P, calculado por Equipo Técnico del IETSI en la población ITT.

^{***} Riesgo relativo de presentar mejoras clínicamente relevantes en los síntomas con osimertinib vs. QT-P, calculado por Equipo Técnico del IETSI en el total de la población que completó las escalas de calidad de vida QLQ-C30 y QLQ-LC13 en el basal (ver **Tabla 1**).

Abreviaturas: IC 95 % intervalo de confianza al 95 %.

Tiempo al deterioro de los síntomas y el funcionamiento

El ECA AURA3 mostró que el *hazard ratio* (HR) para el deterioro de los síntomas, fue favorable para osimertinib, en comparación con la QT-P para los cinco DRP. De forma similar al anterior análisis, no se conoce la población de pacientes en quienes se midió este desenlace, dado que, según el protocolo, sólo entrarían en la evaluación aquellos pacientes que obtuvieron un puntaje menor a 90 puntos en los basales de cada síntoma. En ese sentido, al desconocerse las características de los grupos de comparación, y al llevar a cabo evaluaciones en subgrupos de la población ITT, se introduce un riesgo de sesgo de selección en dichos análisis, lo que resta validez interna a los resultados surgidos de este análisis realizado por Lee et al. 2018, por lo que la interpretación de estos resultados presentados en el ECA AURA3 también serían limitados. Dichos resultados se presentan en la tabla 4:

Tabla 4. Análisis del tiempo de deterioro de los síntomas pre-especificados.

Sintoma (Escala)	Osimertinib Tm (IC 95 %)	QT-P Tm (IC 95 %)	HR (IC 95 %) ^{***}
Tos (LC13)	8.3 (6.1 – NC)	6.1 (1.1 – 11.0)	0.74 (0.53 – 1.05)
Dolor torácico (LC13)	12.4 (8.2 – NC)	2.1 (0.8 – 4.8)	0.52 (0.37 – 0.73)
Disnea (LC13)	6.1 (4.1 – 8.9)	0.6 (0.4 – 1.0)	0.42 (0.31 – 0.58)
Fatiga (C30)	5.6 (4.1 – 8.3)	2.7 (1.4 – 5.5)	0.66 (0.47 – 0.91)
Inapetencia (C30)	15.0 (9.6 – NC)	4.3 (2.8 – 6.9)	0.46 (0.32 – 0.67)

Abreviaturas: Tm: tiempo medio al deterioro de síntomas, presentados en la publicación de Lee et al., 2018. IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. HR: *hazard ratio*.

Análisis crítico

La publicación de Lee et al., 2018 muestra los resultados de los tres desenlaces de calidad de vida del ECA AURA3 durante las primeras 24 semanas del estudio. Dichos resultados muestran cambios, pero sin llegar a alcanzar los criterios especificados por los investigadores del AURA 3 de relevancia clínica entre osimertinib y QT-P en los dominios de funcionamiento físico, de rol, social, estado de salud global, y en los dominios de síntomas de fatiga, dolor, inapetencia, tos, dolor torácico y disnea, evaluados con las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13, durante el estudio (ver Tabla 5). Asimismo, si bien se presentan resultados favorables para osimertinib en relación a los OR de la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los DRP, y al tiempo al deterioro de los síntomas pre-especificados (ver tablas 5 y 6); sus interpretaciones serían limitadas, dado que, no se presentó la población del ECA AURA3 en la que fueron evaluados dichos desenlaces. En consecuencia, la evaluación de la proporción de pacientes con cambios relevantes en los DRP y el tiempo al deterioro de los síntomas en subgrupos de la población ITT introduce un riesgo de sesgo de selección, lo que resta validez interna a dichos resultados. Por otro lado, los análisis de la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los DRP, llevada a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, en la población ITT y en aquellos que completaron las escalas de calidad de vida al inicio del estudio, no mostraron RR favorables para osimertinib para los desenlaces evaluados; e inclusive, para los casos de los síntomas dolor torácico y fatiga, los resultados son favorables a la QT-P con diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 3).

En ese sentido, es importante considerar las limitaciones que existen en el análisis de calidad de vida del ECA AURA3, las cuales generan incertidumbre alrededor del beneficio clínico de osimertinib, comparado con QT-P, respecto a este desenlace. En primer lugar,



se evidencian diversos cambios en el protocolo, en los cuales los autores consideraron inicialmente sólo cuatro síntomas pre-especificados (disnea, tos, hemoptisis y dolor torácico) evaluados por la escala EORTC QLQ-LC 13 como DRP. Sin embargo, en el reporte de los desenlaces al final del seguimiento, se descartó hemoptisis, y se incluyó dos síntomas adicionales (i. e. inapetencia y fatiga), evaluados con la escala EORTC QLQ-C30. Considerando que el ECA AURA3 es un estudio de etiqueta abierta, con continua monitorización por parte de los investigadores, conforme la data se va acumulando, para obtener la información necesaria para sustentar las adendas al protocolo, se darían condiciones que generan preocupación respecto a potenciales sesgos de realización y de reporte, especialmente en lo que respecta a desenlaces de naturaleza subjetiva, como es la calidad de vida.



Además, es importante considerar otros puntos de relevancia respecto a las escalas EORTC QLQ-C30 y LC13 para valorar la validez interna de los resultados de calidad de vida del ECA AURA3. Mientras que la escala QLQ-C30 fue validada considerando criterios clínicos de manera consistente, la escala QLQ-LC13 presentó inconsistencias durante su validación respecto a algunos síntomas, tales como el dolor, la tos, la hemoptisis y la disnea, dado que no estuvieron correlacionados con algunos criterios clínicos. A ello se le suma el hecho que la proporción de pacientes que completaron los instrumentos de calidad de vida durante el estudio fue disminuyendo progresivamente hasta la semana 24, punto de corte para los análisis de la data de calidad de vida. Así, mientras que, en el basal, las tasas de pacientes que completaron los cuestionarios fueron similares entre los grupos de tratamiento, y alcanzan entre el 82 % y el 88 % para las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13. Para la semana 24, dichas tasas difieren entre los grupos de tratamiento en cerca de 20 puntos porcentuales para el QLQ-LC13, y 13 puntos porcentuales para el QLQ-C30. Es importante agregar, en este punto, que los desenlaces de proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en los síntomas y de tiempo al deterioro de síntomas fueron evaluados por Lee et al. 2018 en un subgrupo de pacientes de aquellos que completaron las escalas de calidad de vida, tanto en los que tuvieron puntajes basales ≥ 10 puntos, y ≤ 90 puntos, respectivamente, en cada DRP. Por lo tanto, para estos análisis, se han evaluado diferentes subgrupos y no la población ITT, lo que introduce un riesgo de sesgo de selección en dichos resultados de calidad de vida. Todo lo mencionado resta validez interna a los resultados de calidad de vida del ECA AURA3 presentados en la publicación de Lee et al., 2018, por lo que deben ser tomados con precaución.



A la luz de estas limitaciones, se valoran los resultados del AURA3 respecto a la calidad de vida. Así, los resultados del desenlace que midió los cambios desde el basal en los DRP se analizaron a través de un modelo mixto de análisis para mediciones repetidas, para evaluar



los cambios en dichos dominios en el tiempo. Esta aproximación es adecuada, dado que la calidad de vida es un desenlace dinámico que debe medirse en el tiempo, y no en un punto fijo. Así, considerando todos los resultados, tanto de los DRP y los de los otros dominios, ninguno presentó diferencias clínicamente relevantes (i. e., las diferencias medias entre los grupos de tratamiento desde el basal fueron menores a 10 puntos para los dominios de funcionamiento, y mayores de -10 puntos para los dominios de síntomas). A pesar que el dominio de funcionamiento de rol y el dominio de síntoma fatiga sí presentaron una diferencia media puntual mayor a 10 puntos, y menor a -10 puntos, respectivamente; todos los intervalos de confianza se localizaron en el área de sin cambios³², por lo que dichos beneficios resultan inciertos.



Estos resultados que muestran diferencias sin relevancia clínica en los cambios desde el basal en los DRP se condicen con aquellos hallados por el Equipo Técnico del IETSI respecto a las proporciones de pacientes que presentaron cambios de relevancia clínica (menores a - 10 puntos) en los DRP, los cuales indican que osimertinib no sería mejor que la QT-P, para mejorar la calidad de vida de los pacientes de la PICO. Es decir, el Equipo Técnico del IETSI, con la información que se cuenta de las publicaciones del ECA AURA3, pudo estimar los RR para la proporción de mejora de los cinco DRP, tanto en la población ITT, así como en la población de pacientes que completaron las escalas de calidad de vida en el basal. Así, en ninguno de los dos análisis se pudo evidenciar que osimertinib mejore el riesgo de presentar cambios clínicamente relevantes en los cinco síntomas pre-especificados, respecto a la QT-P. Es más, los análisis de los dominios de síntomas de dolor torácico y fatiga resultaron favorables para el grupo QT-P, en comparación con osimertinib. En contraste, la publicación de Lee et al., 2018 mostró OR favorables para osimertinib, en comparación con la QT-P, respecto a los cinco DRP. Pero, a diferencia de los análisis del Equipo Técnico del IETSI, dichos resultados no fueron reproducibles, principalmente debido al hecho de no contar con la información de la población de análisis para derivar estos estimados estadísticos, ya que esta no ha podido ser identificada en ninguna de las publicaciones hechas a la fecha por los investigadores del AURA 3.

Respecto al tiempo de deterioro de síntomas, los HR presentados, los cuales favorecen a osimertinib en comparación con la QT-P para todos los DRP, son también de difícil interpretación dado que tampoco se presentó la población total de pacientes en la que fue

³² Para la interpretación de los resultados de los cambios desde el basal, los autores consideraron como mejoría clínica de cada síntoma cuando las diferencias eran menores o iguales a - 10 puntos, empeoramiento cuando las diferencias era mayores o iguales a + 10 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos. Asimismo, para interpretar los cambios en los dominios de funcionamiento y el estado de salud global, los autores consideraron como mejora si las diferencias desde el basal fueron mayores o iguales a + 10 puntos, empeoramiento si las diferencias fueron menores o iguales a - 10 puntos, y sin cambios si las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos.



evaluado dicho desenlace. Ello resta validez a estos resultados, en vista que se desconoce si los grupos a ser comparados estaban balanceados en variables clínicas relevantes, tales como gravedad de la enfermedad, o estado funcional, lo que introduce un riesgo de sesgo de selección y la posibilidad de error aleatorio.



En resumen, a la fecha no se cuenta con evidencia que muestre un beneficio neto con osimertinib, en comparación con QT-P, respecto a la calidad de vida en la población total del ECA AURA3. El análisis de calidad de vida de este estudio presentó limitaciones que restan validez a dichos resultados, como por ejemplo los cambios en el protocolo, el diseño de etiqueta abierta, las inconsistencias en la validación de la escala QLQ-LC13, y el riesgo de sesgo de selección al haber usado subgrupos de pacientes para dichos análisis. Así, osimertinib, en comparación con la QT-P, no ha mostrado mejorar los índices de calidad de vida, respecto a los cambios desde el basal en los dominios de funcionamiento y de síntomas, ni en las proporciones de pacientes que presentaron una mejora clínicamente relevante en los DRP, en la población total del estudio. Dado que, los intervalos de confianza de todas las diferencias mostradas de los dominios de funcionamiento y de síntomas se localizaron en el área de sin cambios, y tampoco se encontraron diferencias a favor de osimertinib, respecto a la proporción de pacientes que presentaron una mejora clínicamente relevante en los DRP. Los resultados del tiempo de deterioro de síntomas carecen de validez mientras que se desconozca las características de los pacientes que ingresaron al análisis. Por lo tanto, con los datos mostrados a la fecha del ECA AURA3, no se puede determinar un beneficio adicional con osimertinib, en comparación con QT-P, respecto a la calidad de vida en nuestra población de interés.



V. DISCUSIÓN

Comentarios sobre la evidencia

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib, en comparación con QT-P en doblete, para el tratamiento de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR, y progresión a terapia de primera línea con TKI-EGFR, positivos para la mutación del gen T790M. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que permitió la identificación de cuatro GPC, tres ETS y un ECA fase III (AURA3) que aportan información en relación con la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

El ECA AURA3 es un estudio de fase III, etiqueta abierta, multicéntrico, y financiado por el fabricante de osimertinib, *AstraZeneca*, que evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib comparado con pemetrexed/platino (QT-P) en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con progresión a primera línea de tratamiento con TKI-EGFR, que presentaron la mutación del gen T790M. Este estudio tuvo una mediana de seguimiento de 8.3 meses. La evidencia de este estudio fue considerada como directa para fines del presente dictamen.

Los resultados en población ITT del ECA AURA 3 mostraron un aumento estadísticamente significativo en la SLP de los pacientes tratados con osimertinib en comparación con aquellos tratados con QT-P. No se reportaron los resultados de SG ya que, según lo referido por los autores, en el momento del cierre de los datos de SLP (desenlace primario del ensayo), los datos de SG aún eran inmaduros. Es de notar que luego de tres años de haber culminado el ECA AURA3, aún no se han publicado los resultados de SG. Respecto a la calidad de vida, en los análisis pre-especificados en el protocolo, osimertinib no ha mostrado beneficios de relevancia clínica en ninguno de los dominios de síntomas o de funcionamiento, comparado con la QT-P. En relación a la mortalidad, luego de una mediana de 8.3 meses de seguimiento, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio. En cuanto a la seguridad, si bien se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA de grado 3 o mayor, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de EA totales, EA serios, discontinuación debido a EA ni EA fatales. Así, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA de grado 3 o mayor (EA severos) a favor de osimertinib, estos resultados no fueron consistentes con los resultados de EA serios y los otros desenlaces de seguridad reportados, y tampoco con los resultados de calidad de vida, los cuales no mostraron diferencias de relevancia clínica entre los tratamientos. Así,



las diferencias encontradas se debieron, con alta probabilidad, a eventos de grado 3, los cuales pueden ser prevenidos y/o manejados médicamente.

El ECA AURA3 presentó un gran número de limitaciones que generaron incertidumbre en relación al beneficio que ofrece osimertinib, comparado con QT-P, respecto a los desenlaces de interés del presente dictamen, que son SLP, SG y calidad de vida. En primer lugar, se observó que el protocolo del estudio presentó un total de tres adendas durante el desarrollo del mismo asociadas al análisis de la SLP y la calidad de vida. Estas fueron la reducción del tamaño de la muestra, la reducción del poder estadístico para el análisis del desenlace primario (SLP) y la selección de los síntomas a considerar en el reporte de la calidad de vida. Las dos primeras adendas buscaron favorecer el análisis de la SLP, en detrimento del análisis de la SG, ya que, de acuerdo a los autores, el uso de terapias subsecuentes luego de la progresión comprometería el análisis de los datos de SG. La tercera adenda se trataría de un reporte selectivo de información, pues los autores no justificaron los cambios en la selección de sólo algunos síntomas a evaluar con las escalas EORTC QLQ-LC 13 y EORTC QLQ-C30. Así, estos cambios en el protocolo sugieren que los investigadores y el patrocinador realizaron una monitorización constante de los datos conforme iba progresando la inclusión y el seguimiento de los pacientes, y conforme se iba acumulando la información, con lo cual sustentaron las adendas al protocolo. En el contexto de un estudio de etiqueta abierta, como es el ECA AURA3, esta continua monitorización de los datos genera un alto el riesgo de sesgos de selección, de información y de realización, todos los cuales amenazan la validez interna de los resultados.



En lo que es específico a la calidad de vida, el ECA AURA3 presentó los resultados de tres desenlaces evaluados con las escalas EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13. Los resultados principales, los cuales midieron los cambios desde el basal en los dominios de síntomas y de funcionamiento a través de un modelo mixto de análisis para mediciones repetidas, no mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento, dado que, todos los intervalos de confianza se localizaron en el área de sin cambios (diferencias entre + 10 a - 10 puntos). Los otros dos desenlaces de calidad de vida (proporción de mejora y tiempo al deterioro) presentan sesgos que limitan su interpretación. Esto porque fueron evaluados en subgrupos de pacientes que completaron las escalas de calidad de vida en el basal, pero de tamaño no especificado por los investigadores (i. e. no fueron evaluados en la población ITT), lo que introduce un riesgo de sesgo de selección. Es más, en los análisis llevados a cabo por el Equipo Técnico del IETS, los RR evaluados en la población ITT y en la población que completó las escalas de calidad de vida en el basal, mostraron que osimertinib no aumentó el riesgo de alcanzar una mejora clínicamente relevante en los DRP (en los cinco síntomas pre-especificados). Inclusive, en algunos DRP se evidenciaron





peores desenlaces para el grupo en osimertinib. Con todo ello, la evidencia es inconsistente y de validez interna cuestionable como para sustentar que osimertinib otorga un beneficio clínico relevante respecto a la calidad de vida (i. e. en los dominios de síntomas y en los dominios de funcionamiento), comparado con la QT-P, en la población de la pregunta PICO.



Además, en relación a los resultados de SLP es importante mencionar que, a la fecha, este desenlace no ha demostrado ser un desenlace subrogado válido de la SG o calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Es decir, la SLP no ha demostrado tener capacidad predictiva sobre desenlaces de relevancia clínica como SG y calidad de vida en este grupo de pacientes (IETS-ESalud 2018). Asimismo, en vista de que la evaluación de SLP tuvo un mayor componente de subjetividad debido a que estuvo conformada principalmente por eventos de progresión, se introduce un potencial riesgo de sesgo de detección (i. e. sesgo del investigador) en el análisis de estos resultados, más aún en el contexto de un ECA de etiqueta abierta y de constante monitorización de los datos por parte del financiador que es la compañía farmacéutica que produce osimertinib. Por ello, los resultados del ECA AURA3 respecto a la SLP deben ser confirmadas en futuros reportes para determinar si estos se traducen en un beneficio clínico de osimertinib, comparado a QT-P en población de la pregunta PICO. En vista que, como se ha observado en el ECA AURA3, el beneficio mostrado en la SLP no se tradujo en mejores desenlaces de relevancia clínica, como es la supervivencia global y la calidad de vida, en la población total del estudio.



Con respecto a los EA, en el ECA AURA3, osimertinib no mostró de manera consistente tener un mejor perfil de seguridad que la QT-P. Por un lado, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de EA serios, EA totales, discontinuación del tratamiento asignado debido a EA y EA fatales. Por otro lado, si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a favor de osimertinib, en la tasa de pacientes que presentaron EA de grado 3 o mayor, se desconoce en qué proporción los EA de grado 3 (aquellos que no ponen en riesgo o peligro la vida del paciente) contribuyeron a esta diferencia. Además, se encontró que la mayor parte de los EA de grado 3 o más (EA severos) reportados en el grupo QT-P, fueron EA del tipo hematológicos, los cuales son esperables y prevenibles (Stinchcombe y Socinski 2018; T.-Y. Yang et al. 2013; Kuter 2015). Sin embargo, estos no se vieron reflejados en una mayor cantidad de EA serios que lleve a diferenciar osimertinib de QT-P. Es decir, los EA severos hematológicos (los cuáles son los que principalmente conllevaron a la diferencia estadística entre los grupos de tratamiento) no llegaron a tener la gravedad para ser considerados EA serios. Además, a pesar de existir una diferencia estadística en la tasa de EA de grado 3 o mayor (EA severos) entre los grupos de tratamiento, esto no se tradujo en una mejor calidad de vida, o una



mejoría clínicamente relevante en los síntomas evaluados. Con todo ello, en base a la evidencia disponible, y las limitaciones metodológicas del ECA AURA3, existe incertidumbre en relación a la seguridad de osimertinib en comparación con la QT-P en nuestra población de interés.



En relación con las cuatro GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la NCCN de Estados Unidos, la ESMO de Europa, la SEOM de España, y la ASCO de Estados Unidos, todas recomiendan a la QT-P en doblete como el tratamiento de elección de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mEGFR y progresión a primera línea de tratamiento con TKI-EGFR, con resultados negativos para la mutación T790M, o para otras mutaciones específicas, ya que ésta ha sido el tratamiento estándar para el CPCNP antes de la aparición de las terapias dirigidas. Mientras que, en relación a osimertinib, las cuatro GPC incluidas lo recomiendan para el tratamiento de la población de la pregunta PICO basados en la evidencia procedente del ECA AURA3. Tres de ellas (las GPC de NCCN, ESMO y ASCO) resaltaron los beneficios de osimertinib, en comparación con pemetrexed/platino (un esquema de QT-P), en los desenlaces de SLP y TRO. Además, la GPC de la ASCO manifestó una ventaja con osimertinib en relación a los EA serios.



Al respecto, es importante recalcar que tanto la SLP como la TRO no han mostrado aún ser desenlaces subrogados de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG y la calidad de vida. De hecho, el IETSI ha encontrado que la SLP (Dictamen N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017) y la TRO (Dictamen N.º 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), a la fecha, no han demostrado ser desenlaces subrogados o sustitutos de desenlaces clínicos³³, como la SG y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento (beneficio y/o daño) en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Con respecto a los EA serios, como se evidenció en el análisis llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, las recomendaciones de las GPC deben ser interpretadas con precaución, luego de considerar que, con la evidencia disponible a la fecha, aún es incierto qué beneficio neto adiciona osimertinib sobre la QT-P en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG y la calidad de vida.

³³ No se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)* para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.



Con respecto a las ETS incluidas, las tres recomendaron el uso de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR, progresión a una línea de tratamiento con TKI-EGFR, y que presentan la mutación T790M (población que corresponde de manera exacta a la población de interés del presente dictamen). Sin embargo, es importante enfatizar que las aprobaciones se dieron luego de un acuerdo confidencial en relación a un descuento en el precio del medicamento, realizado con el laboratorio que manufactura osimertinib (*AstraZeneca*). De hecho, las tres ETS indicaron que el uso de osimertinib, en comparación con QT-P, no resultaba ser costo-efectivo en los análisis económicos, debido principalmente a la incertidumbre en relación a la SG. En especial, el comité de la SMC indicó que los datos de SG aún eran desconocidos y dudaron sobre su futura validez. En ese sentido, luego de realizar acuerdos comerciales con la empresa que fabrica la tecnología, las tres agencias lo recomendaron osimertinib en sus respectivos sistemas sanitarios. Al respecto, es importante considerar que estos resultados no son extrapolables al contexto peruano dadas las diferencias en términos de características económicas, del sistema de salud, y de normativas entre dichos países y el Perú.



Discusión con panel revisor



Los médicos oncólogos especialistas que participaron en el panel de discusión técnica argumentaron que, a su opinión, osimertinib tendría beneficios sobre la QT-P para la población de la pregunta PICO del presente dictamen (ver **Anexo**). En primer lugar, los especialistas indicaron que en los estudios de fase 1 y fase 2 (no controlados), conocidos como AURA y AURA 2, osimertinib mostró tasas de respuesta objetiva (TRO) entre 60 % y el 70 %, y medianas de tiempo de sobrevida libre de progresión (SLP) entre 9.6 a 9.9 meses (Ahn et al. 2019; G. Goss et al. 2018; Glenwood Goss et al. 2016; Jänne et al. 2015, 92; Ramalingam et al. 2018; J. C.-H. Yang et al. 2017). Sin embargo, es conocido que los estudios de fase 1 y 2 no tienen por objetivo evaluar la eficacia comparativa de un medicamento, sino que tienen como principal objetivo evaluar el grado de respuesta de un medicamento en una enfermedad, y, de esta manera, generar evidencia preliminar relacionada a la posible eficacia, la cual debe ser comprobada en ensayos clínicos comparativos y aleatorizados o ensayos de fase 3. Asimismo, los ensayos de fase 1 y 2 sirven para consolidar los datos de seguridad de un medicamento para que pueda ser evaluado en estudios más grandes, como los de fase 3. Es decir, los estudios de fase 1 y 2 no evalúan la eficacia, sino que producen evidencia preliminar en torno a un posible beneficio, con un perfil de toxicidad aceptable, para que puedan ser evaluados en estudios aleatorizados de fase 3³⁴. Además, los resultados provenientes de estudios sin grupo

³⁴ <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>



control (o no controlados, como los ensayos AURA y AURA2) podrían ser consecuencia del curso natural de la enfermedad (o evolución natural de la enfermedad); o consecuencia del efecto placebo³⁵, y por lo tanto, no es posible establecer si el efecto observado se debe al medicamento en estudio³⁶. Así, los resultados de los ensayos de fase I y II representan datos descriptivos y exploratorios, que sirven para generar hipótesis para futuras investigaciones, incluyendo los ensayos controlados y aleatorizados de fase III, los cuales incluyen a una mayor cantidad de pacientes, que de manera comparativa y/o controlada buscan diferencias en el efecto de un medicamento, con respecto a otro, en desenlaces finales y clínicamente relevantes. Así, dada la naturaleza exploratoria de los estudios AURA y AURA 2, y la disponibilidad actual de los resultados de un ensayo clínico de fase III (esto es, el AURA 3), el AURA y AURA2 no fueron incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen. El AURA 3 se incluyó por ser el estudio aleatorizado y controlado (ECA) de fase III que comparó directamente osimertinib con QT-P en la población de interés del presente dictamen, y porque fue la evidencia primaria de las GPC y ETS mencionadas en el presente dictamen (Mok et al. 2017).



Respecto al ECA AURA3, los especialistas indicaron que el beneficio de osimertinib, comparado con la QT-P, se dio en los desenlaces subrogados SLP y TRO. Asimismo, los especialistas indicaron que los datos de SG, al momento de la publicación del ECA AURA3 fueron inmaduros. Y que, los beneficios reportados en la calidad de vida se dieron tanto en los análisis longitudinales de diferencias de medias para los DRP (síntomas pre especificados), en la proporción de mejora de síntomas, y en el tiempo al deterioro, los cuales favorecieron a osimertinib, en comparación con la QT-P. Sin embargo, los especialistas no han considerado ciertos aspectos que limitan la interpretación de los resultados presentados del ECA AURA3. Como se ha mencionado en el cuerpo del presente dictamen, los desenlaces SLP y TRO no han demostrado ser, a la fecha, desenlaces subrogados válidos que predigan una mayor SG o una mejor calidad de vida en la población de interés del presente dictamen. Para sustentar con evidencia científica esta aseveración, el IETSI ha realizado dictámenes metodológicos previos al presente dictamen, y no ha encontrado evidencia empírica que demuestre que la SLP y la TRO se correlacionan directamente con la SG y la calidad de vida en la población con CPCNP con mEGFR (Dictamen preliminar Dictamen N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y Dictamen preliminar N.º 18-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). En consecuencia, el IETSI considera que, dado el riesgo de sesgos de información y de selección, especialmente en el contexto de un ensayo clínico de etiqueta abierta, a los que están sometidos los

³⁵ Sustancia que carece de acción curativa, pero produce un efecto terapéutico si el enfermo la toma convencido de que es un medicamento realmente eficaz.

³⁶ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-study-designs>



resultados en desenlaces blandos como la SLP y la TRO en el ECA AURA3, dichos desenlaces deben interpretarse en conjunto con otros desenlaces finales de alta relevancia clínica, tales como la SG y la calidad de vida, con el fin de validar dichos hallazgos.

Es importante notar que el ECA AURA3 no ha publicado a la fecha datos de sobrevida global, siendo que éstos se recolectarían cuatro meses después de la fecha de corte para los análisis de la publicación de Mok et al., 2017 (esto es, en setiembre del 2016). Sin embargo, a la fecha, y a casi tres años de dicho punto de corte, no se cuenta aún con los datos de sobrevida global. Con gran interés se espera la publicación de dichos resultados en sobrevida global para re-evaluar la evidencia que compara osimertinib con la QT-P.



En relación a la calidad de vida, como se ha presentado previamente en el presente dictamen, los resultados de la publicación de Lee et al., 2018 mostraron que las diferencias de las medias en los análisis longitudinales respecto a los DRP (cinco síntomas pre-especificados), y respecto a los dominios de funcionamiento reportados, no fueron clínicamente relevantes, según los parámetros pre-especificados en el mismo protocolo del ECA AURA3³⁷ para valorar el efecto de osimertinib frente a la QT-P (Lee et al. 2018). Es decir, los intervalos de confianza de todas las diferencias reportadas se encontraron en el área de "no cambios" (puntajes entre -10 a +10)³⁸. Además, los desenlaces 'tasa de mejora de síntomas' y 'tiempo al deterioro' fueron desenlaces evaluados en subgrupos cuyas características no han sido descritas en las publicaciones disponibles a la fecha del ECA AURA3, y cuyo tamaño y magnitud respecto a la población ITT no han sido presentados por los autores de dicho ensayo clínico. Es decir, dichos autores midieron estos desenlaces complementarios de calidad de vida en subgrupos de pacientes que completaron los cuestionarios de calidad de vida en el basal, y que luego necesitaron de ciertos puntajes para que puedan ser considerados en el análisis. Así, se introdujo un riesgo de sesgo de selección en dichos análisis, lo que sumado a los riesgos de sesgo del investigador por ser un estudio de etiqueta abierta, incluyendo los sesgos de medición, los sesgos de realización y la monitorización continua de los datos, hacen que la validez interna de dichos resultados sea incierta. Es más, luego de que el Equipo Técnico del IETSI llevara a cabo dos análisis de la tasa de mejora de síntomas, tanto en la población por intención a tratar, y en la población que completó los cuestionarios de calidad de vida en el basal, no se encontraron

³⁷ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1612674/suppl_file/nejmoa1612674_protocol.pdf

³⁸ Para la interpretación de los resultados de los cambios desde el basal, los autores consideraron como mayoría clínica de cada síntoma cuando las diferencias eran menores o iguales a -10 puntos, empeoramiento cuando las diferencias eran mayores o iguales a +10 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre -10 a +10 puntos. Asimismo, para interpretar los cambios en los dominios de funcionamiento y el estado de salud global, los autores consideraron como mejora si las diferencias desde el basal fueron mayores o iguales a +10 puntos, empeoramiento si las diferencias fueron menores o iguales a -10 puntos, y sin cambios si las diferencias se valoraban entre -10 a +10 puntos.



diferencias estadísticamente significativas en los riesgos relativos entre osimertinib y QT-P en algunos DRP, siendo que en dos síntomas los resultados favorecieron a la QT-P. Dichos resultados son consistentes con los resultados preespecificados principales en lo referente a calidad de vida, es decir, las diferencias de las medias en los análisis longitudinales, las cuales tampoco mostraron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento. En consecuencia, no se tiene evidencia consistente y sólida a la fecha que osimertinib otorgue beneficios adicionales a la QT-P, respecto a la calidad de vida, o respecto a los síntomas evaluados (DRP), en la población de interés del presente dictamen.



Los especialistas agregaron estudios descriptivos adicionales, cuya evidencia no es comparativa, lo que no permite medir comparativamente los desenlaces de eficacia y seguridad de osimertinib y la QT-P en la población de la pregunta PICO (J. B. Auliac et al. 2019; J.-B. Auliac et al. 2019; Nakao et al. 2019; Nakashima et al. 2019). Así, estos estudios no permiten responder a la pregunta PICO que responde el presente dictamen, donde, reiteramos, se busca identificar evidencia científica que avale la hipótesis de que osimertinib es de mayor beneficio que la QT-P, la cual se encuentra actualmente disponible en la Institución.



Un aspecto de interés para la especialidad de oncología se refiere al subgrupo de pacientes con metástasis al SNC, como desenlace de relevancia del presente dictamen, y donde se espera que osimertinib tenga un potencial beneficio. Al respecto, el ECA AURA3 reportó que, en el subgrupo de pacientes con metástasis al SNC, osimertinib, en comparación con QT-P, presentó una diferencia estadísticamente significativa en la SLP (8.5 meses vs. 4.2 meses, HR 0.32, IC 95 % 0.21 – 0.49). Sin embargo, es importante mencionar que la aleatorización del ECA AURA3 no fue estratificada tomando en consideración esta variable referida a metástasis al SNC, por lo que podrían existir factores de confusión en las características basales de los pacientes que explicarían los hallazgos reportados. Ante ello, los resultados mostrados son exploratorios, y sirven para generar hipótesis a ser evaluadas en futuros estudios. Asimismo, tal como se mencionó anteriormente, la SLP es un desenlace que no ha demostrado predecir un beneficio clínico en la SG y calidad de vida de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Por todo ello, estos resultados deben ser confirmados en futuros estudios para así determinar si existe un beneficio clínico con osimertinib, comparado a QT-P, respecto a SG y calidad de vida, en los pacientes con metástasis al SNC.

Por otro lado, algunos especialistas también señalaron que se debe tener en cuenta el hecho que las cuatro GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen no mencionan a la QT-P en doblete como alternativa terapéutica de la población de la pregunta



PICO. Respecto a ello, las GPC sí recomiendan a la QT-P en doblete como el tratamiento de elección para aquellos pacientes de interés del presente dictamen con resultados negativos a mutación T790M. Esto porque, la QT-P en doblete ha sido el tratamiento de elección para el tratamiento de los pacientes con CPCNP avanzado previo a la aparición de las terapias dirigidas. Además, estas GPC basan sus recomendaciones en el ECA AURA3, que como se ha evaluado extensamente en el presente dictamen, no ha mostrado que osimertinib tenga una superioridad consistente en el balance riesgo-beneficio frente a QT-P.



Algunos especialistas también han señalado que osimertinib ofrecería una mayor calidad de vida que la QT-P en doblete, ya que la primera corresponde a terapia oral la cual puede recibirse en casa, mientras que la segunda corresponde a terapia endovenosa, la cual debe recibirse en un centro hospitalario. Al respecto, el ECA AURA3 no ha mostrado diferencias de relevancia clínica en los múltiples dominios de calidad de vida evaluados, incluidos en los síntomas pre especificados (DRP). Así, no se cuenta con evidencia directa de que la terapia oral en casa con osimertinib conlleve a una mejor calidad de vida que los pacientes que reciben QT-P en doblete endovenoso intrahospitalario. Por otro lado, es conocido que la vía oral, en el caso de tratamientos oncológicos, se ve afectada por la falta de adherencia, la cual conlleva a un mayor número de eventos de progresión, un mayor número de hospitalizaciones, un mayor gasto en tratamientos, y peores índices de sobrevida. En ese sentido, la adherencia, en el caso de los medicamentos orales oncológicos no endocrinos, ha sido estimada entre el 69 % al 100 % durante los primeros seis meses, y el 70 % al 88 %, en el primer año (Greer et al. 2016). Por lo que, existe un alto riesgo de pobre adherencia (< 85 %) entre los pacientes que reciben terapia oncológica oral, con consecuencias directas en los desenlaces de relevancia clínica para los pacientes. Por lo tanto, con la evidencia obtenida a la fecha, la terapia oral con osimertinib, cuya eficacia podría ser afectada por la falta de adherencia, no ha mostrado ofrecer una mejor calidad de vida o una mejor sintomatología de relevancia clínica, que la QT-P en doblete en la población de la pregunta PICO.



Finalmente, los especialistas concluyen que los hallazgos encontrados respecto a la SLP y la TRO en todos los estudios mencionados representan, *per se*, un beneficio clínicamente relevante para los pacientes, y mencionan a la FDA como un ejemplo de agencia reguladora que aprueba nuevos medicamentos en base a dichos desenlaces. Respecto a dicha aseveración es menester indicar que la FDA considera estos resultados como subrogados de desenlaces clínicamente relevantes, y se utilizan como parte de los mecanismos de aprobación acelerada³⁹. Es más, la FDA recomienda el uso de la sobrevida global como

³⁹ <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>



desenlace final y de relevancia clínica para la aprobación de medicamentos nuevos para el tratamiento del CPCNP avanzado e irreseccable. Además, esta agencia norteamericana indica que los beneficios en la SLP se deberían reflejar en una mejora de los síntomas o de la calidad de vida, deberían contar con un sustento que muestre una correlación con una mayor SG, y deberían ser evaluados en ensayos clínicos con la menor cantidad de sesgos posibles⁴⁰. Estas aseveraciones se justifican con los resultados de revisiones sistemáticas y meta-análisis recientes, los cuales han mostrado que los hallazgos en la SLP y en TRO se correlacionan de una forma muy débil con los hallazgos en la SG de los ensayos clínicos de nuevas drogas de segunda línea para el CPCNP (Hashim et al. 2018; Zhao et al. 2019).



Es decir, se ha esperado que los resultados en estos desenlaces subrogados para muchos medicamentos oncológicos, con los cuales obtuvieron autorización para comercialización por dicha agencia reguladora, se traduzcan en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como es la sobrevida global y la calidad de vida. Sin embargo, múltiples estudios de seguimiento de varios años no han podido corroborar que los resultados positivos en desenlaces subrogados como la SLP y la TRO se traduzcan, años después, en resultados positivos en sobrevida global y calidad de vida. Esto, sumado a la escasez de evidencia predictiva primaria, extiende dudas y controversias sobre la relevancia clínica desde la perspectiva del paciente de estos desenlaces subrogados como son la SLP y la TRO, los cuales, deberían contar con estudios confirmatorios en desenlaces finales como SG y calidad de vida, para mantener sus registros aprobatorios. Específicamente en relación a ello, se han venido publicando reportes donde se encuentra que, en una gran mayoría de casos, tanto la FDA y la EMA han aprobado el 70 % de los medicamentos oncológicos evaluados para comercialización en base a desenlaces subrogados que actúan como sustitutos de desenlaces de relevancia clínica, con el fin de facilitar su uso mientras que se reúne evidencia en torno a su eficacia a largo plazo. Sin embargo, en más de la mitad de éstos, los estudios confirmatorios no se han realizado, o las evaluaciones posteriores no han mostrado, a la larga, beneficios en desenlaces de relevancia clínica para el paciente, tal como la SG. Ello a costa de un alto precio, y en algunos casos, de una alta toxicidad (Davis et al. 2017; Kim y Prasad 2015). Es más, a la fecha, solo el 20 % de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA han mostrado beneficios en la SG en estudios confirmatorios, luego que fueron aprobados de manera acelerada con desenlaces subrogados como la SLP en estudios preliminares (Gyawali, Hey, y Kesselheim 2019). En consecuencia, basados en dictámenes metodológicos previos y en evidencia empírica disponibles a la fecha, el IETSI ha considerado en el presente



⁴⁰ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-non-small-cell-lung-cancer-drugs-and-biologics>



dictamen solo a la SG y a la calidad de vida como desenlaces finales de relevancia clínica para los pacientes.

Dichos postulados se condicen con los hallazgos de otras agencias internacionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitarias, tales como la NICE, la CADTH y la SMC. En todos los análisis económicos llevados a cabo por dichas agencias, osimertinib no mostró ser un medicamento costo-efectivo comparado con la QT-P, pero fue aprobado luego de descuentos confidenciales acordados con la empresa farmacéutica que elabora osimertinib (*AstraZeneca*)(NICE, National Institute for Health and Care Excellence 2016; SMC 2017; pCODR 2016). Asimismo, las guías internacionales como las de la NCCN, la ASCO, la ESMO y la SEOM, han venido recomendando osimertinib como terapia de elección para la población de la pregunta PICO, basados en los beneficios mostrados en los desenlaces subrogados SLP y TRO del estudio de etiqueta abierta (AURA3), pero no en desenlaces de relevancia clínica como SG y calidad de vida. Es por ello que todas las recomendaciones mencionadas deben ser interpretadas teniendo en consideración el contexto en las que fueron dadas y lo previamente discutido.



Por todo lo mencionado, los especialistas de oncología no han mostrado nueva evidencia en la cual osimertinib ofrezca beneficios adicionales a la QT-P respecto a desenlaces finales (SG y calidad de vida) en la población de la pregunta PICO. Ello no hace posible una recomendación favorable por parte del IETS, luego de considerar adicionalmente que osimertinib cuenta con un costo anual por paciente 75 veces superior al costo anual de la QT-P. Por lo que dicha decisión no sería costo-oportuna para el contexto de una institución de servicios públicos de salud, como EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- 
- En general, las recomendaciones a favor de osimertinib por parte de las GPC, las ETS, y los médicos especialistas en oncología de EsSalud en nuestra población de interés están basadas principalmente en ganancias respecto a desenlaces intermedios, como la SLP y la TRO, los cuales no han demostrado ser predictores de desenlaces clínicos como SG y calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Todas las GPC y las ETS (a excepción de NICE) basaron sus recomendaciones, respecto a osimertinib, en torno a los resultados del ECA AURA3, el cual se incluyó como evidencia directa para el presente dictamen.
 - La evidencia procedente del ECA AURA3 no muestra un beneficio con osimertinib en comparación con QT-P, con respecto a desenlaces clínicamente relevantes como la calidad de vida o la SG. Esto debido a que en el ECA AURA3 no se reportaron los resultados de SG y las escalas de calidad de vida no muestran diferencias de relevancia clínica entre los tratamientos. En cuanto a los EA, los resultados del ECA AURA3 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de EA totales, EA serios, discontinuación del tratamiento por EA, EA fatales y mortalidad. Si bien se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA de grado 3 o mayor, la diferencia estuvo básicamente dada por aquellos de grado 3 que para QT-P son de tipo hematológico, esperables y con manejo clínico de amplio manejo de los especialistas, y además no fue posible correlacionar dicho beneficio con los desenlaces de calidad de vida.
 - En ese sentido, la evidencia revisada en el presente dictamen genera incertidumbre en relación al balance riesgo beneficio entre osimertinib y QT-P en doblete en los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR, y progresión a terapia de primera línea con TKI-EGFR, positivos para la mutación del gen T790M. Por lo tanto, no existen argumentos técnicos para favorecer el uso de osimertinib sobre el uso de la QT-P en doblete en la población de la pregunta PICO, considerando que la evidencia al momento disponible ha mostrado una amplia incertidumbre respecto a qué beneficio clínico neto se puede esperar razonablemente con su uso por encima de lo que se espera con QT-P.
 - Ante dicha incertidumbre respecto a qué ganancia clínica neta se puede esperar de osimertinib frente a QT-P es que toma importancia la gran diferencia de costo entre ambas alternativas que lleva a ser el primero tiene un costo anual por paciente
- 
- 

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 029-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB PARA PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
(EGFR) Y PROGRESIÓN A UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR, POSITIVOS PARA LA
MUTACIÓN T790M



aproximadamente 75 veces mayor (costo anual de S/ 345.976.80 por paciente) en comparación con la QT-P disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (costo de S/ 4.572.00 por un esquema anual de pemetrexed en combinación con cisplatino).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de osimertinib para el manejo de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mEGFR, y progresión a terapia de primera línea con TKI-EGFR, positivos para la mutación del gen T790M.





VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda revalorar la evidencia con los resultados de SG provenientes del ECA AURA3, los cuales aportarán una mayor información sobre el beneficio clínico neto de osimertinib en pacientes con CPCNP con mutación del gen T790M, luego de progresión a primera línea de tratamiento con EGFR-TKI.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaronson, N. K., S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, y J. C. de Haes. 1993. «The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology». *Journal of the National Cancer Institute* 85 (5): 365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.

AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. «Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.» 1 de mayo de 2009. http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.

Ahn, Myung-Ju, Chun-Ming Tsai, Frances A. Shepherd, Lyudmila Bazhenova, Lecia V. Sequist, Toyooki Hida, James C. H. Yang, et al. 2019. «Osimertinib in Patients with T790M Mutation-Positive, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-up from a Pooled Analysis of 2 Phase 2 Studies». *Cancer* 125 (6): 892-901. <https://doi.org/10.1002/cncr.31891>.

Arrieta, Oscar, Andrés Felipe Cardona, Guillermo Federico Bramuglia, Aly Gallo, Alma D. Campos-Parra, Silvia Serrano, Marcelo Castro, et al. 2011. «Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America». *Journal of Thoracic Oncology* 6 (11): 1955-59. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822f655f>.

Auliac, Jean Bernard, Maurice Pérol, David Planchard, Isabelle Monnet, Marie Wislez, Hélène Doubre, Florian Guisier, et al. 2019. «Real-Life Efficacy of Osimertinib in Pretreated Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR T790M Mutation». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 127 (enero): 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.037>.

Auliac, Jean-Bernard, Karima Saboundji, Michel Andre, Jeannick Madelaine, Gilles Quere, Philippe Masson, Alain Vergnenegre, et al. 2019. «Real-Life Efficacy of Osimertinib in Pretreated Octogenarian Patients with T790M-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer». *Targeted Oncology*, mayo. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00646-4>.

Bergman, B., N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, S. Kaasa, y M. Sullivan. 1994. «The EORTC QLQ-LC13: A Modular Supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for Use in Lung Cancer Clinical Trials. EORTC Study Group on Quality of Life». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 30A (5): 635-42.

Chen, P., F. Chen, J. Lei, y B. Zhou. 2018. «Curative Effectiveness and Safety of Osimertinib in the Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Experimental Evidence». *Oncotargets Ther* 11: 9033-47. <https://doi.org/10.2147/ott.S182077>.

Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, y Ajay Aggarwal. 2017. «Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (octubre): j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.

DIGEMID. 2019. «Osimertinib». Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. 11 de febrero de 2019. www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp.



EMA. 2016. «Tagrisso, INN-osimertinib». 12 de diciembre de 2016. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:vaPuQPXsnPIJ:https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf+&cd=2&hl=es&ct=clink&gl=pe.

ESMO. 2018. «Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». 1 de octubre de 2018. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>.



FDA. 2018. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. TAGRISSO (osimertinib) tablets, for oral use.» 1 de abril de 2018. https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:iYa_XHhKjiQJ:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf+&cd=2&hl=es&ct=clink&gl=pe.

Goss, G., C.-M. Tsai, F. A. Shepherd, M.-J. Ahn, L. Bazhenova, L. Crinò, F. de Marinis, et al. 2018. «CNS Response to Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced NSCLC: Pooled Data from Two Phase II Trials». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (3): 687-93. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx820>.



Goss, Glenwood, Chun-Ming Tsai, Frances A. Shepherd, Lyudmila Bazhenova, Jong Seok Lee, Gee-Chen Chang, Lucio Crino, et al. 2016. «Osimertinib for Pretreated EGFR Thr790Met-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (AURA2): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study». *The Lancet. Oncology* 17 (12): 1643-52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30508-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30508-3).

Greer, Joseph A., Nicole Amoyal, Lauren Nisotel, Joel N. Fishbein, James MacDonald, Jamie Stagl, Inga Lennes, Jennifer S. Temel, Steven A. Safren, y William F. Pirl. 2016. «A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies». *The Oncologist* 21 (3): 354-76. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0405>.

Gyawali, Bishal, Spencer Phillips Hey, y Aaron S. Kesselheim. 2019. «Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval». *JAMA Internal Medicine*, mayo. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.

Hanna, Nasser, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, et al. 2017. «Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (30): 3484-3515. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6065>.

Hashim, Mahmoud, Boris M. Pfeiffer, Robert Bartsch, Maarten Postma, y Bart Heeg. 2018. «Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 21 (1): 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.011>.



IETSI-EsSalud. 2018. «Validez de la sobrevida libre de progresión como desenlace subrogado de la sobrevida global o calidad de vida, en pacientes con cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas EGFR positivo». 28 de febrero de 2018. <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT-MET-017-SDEPFYOTS-2017.pdf>.

Imakita, Takuma, Hirotaka Matsumoto, Katsuya Hirano, Toshiyuki Morisawa, Azusa Sakurai, y Yuki Kataoka. 2019. «Impact on Prognosis of Rebiopsy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients after Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment: A Systematic Review». *BMC Cancer* 19 (1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5309-x>.



Jänne, Pasi A., James Chih-Hsin Yang, Dong-Wan Kim, David Planchard, Yuichiro Ohe, Suresh S. Ramalingam, Myung-Ju Ahn, et al. 2015. «AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer». *The New England Journal of Medicine* 372 (18): 1689-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411817>.

José Miguel, Clavero R. 2013. «Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar». *Revista Médica Clínica Las Condes*, Tema central: Cáncer, 24 (4): 611-25. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70200-1).



Kim, Chul, y Vinay Prasad. 2015. «Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals». *JAMA Internal Medicine* 175 (12): 1992-94. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.

Kuter, David J. 2015. «Managing Thrombocytopenia Associated with Cancer Chemotherapy». *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 29 (4): 282-94.

Lee, Chee Khoon, Silvia Novello, Anna Rydén, Helen Mann, y Tony Mok. 2018. «Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (18): 1853-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.2293>.

Lim, Sung Won, Sehhoon Park, Youjin Kim, Jang Ho Cho, Song Ee Park, Hansang Lee, Hee Kyung Kim, et al. 2018. «Continuation of Gefitinib beyond Progression in Patients with EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Single-Arm Trial». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 124: 293-97. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.003>.

Majem, M., O. Juan, A. Insa, N. Reguart, J. M. Trigo, E. Carcereny, R. Garcia-Campelo, Y. García, M. Guirado, y M. Provencio. 2018. «SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (2018)». *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, noviembre. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1>.

Miller, Kimberly D., Rebecca L. Siegel, Chun Chieh Lin, Angela B. Mariotto, Joan L. Kramer, Julia H. Rowland, Kevin D. Stein, Rick Alteri, y Ahmedin Jemal. 2016. «Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 66 (4): 271-89. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>.



Mok, T. S., Y. L. Wu, M. J. Ahn, M. C. Garassino, H. R. Kim, S. S. Ramalingam, F. A. Shepherd, et al. 2017. «Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer». *New England Journal of Medicine* 376 (7): 629-640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.

Nakao, Akira, Osamu Hiranuma, Junji Uchino, Chikara Sakaguchi, Toshiyuki Kita, Noriya Hiraoka, Tamotsu Ishizuka, et al. 2019. «Osimertinib in Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment: A Phase II Trial». *The Oncologist* 24 (5): 593-e170. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0003>.

Nakashima, Kazuhisa, Madoka Kimura, Hiroaki Akamatsu, Haruko Daga, Hisao Imai, Tetsuhiko Taira, Ryo Ko, et al. 2019. «Osimertinib for Patients with EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and a Poor Performance Status». *Japanese Journal of Clinical Oncology*, marzo. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz041>.

NCCN, David S Ettinger, Ramaswamy Govindan, y Sandip P Patel. 2019. «Non-Small Cell Lung Cancer. V 3.2019», enero, 225.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2016. «Osimertinib for Treating Locally Advanced or Metastatic EGFR T790M Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer | Guidance and Guidelines | NICE». 26 de octubre de 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta416>.

Osoba, D., N. Aaronson, B. Zee, M. Sprangers, y A. te Velde. 1997. «Modification of the EORTC QLQ-C30 (Version 2.0) Based on Content Validity and Reliability Testing in Large Samples of Patients with Cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group». *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 6 (2): 103-8.

Osoba, D., G. Rodrigues, J. Myles, B. Zee, y J. Pater. 1998. «Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1): 139-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>.

Oxnard, Geoffrey R., Maria E. Arcila, Camelia S. Sima, Gregory J. Riely, Juliann Chmielecki, Mark G. Kris, William Pao, Marc Ladanyi, y Vincent A. Miller. 2011. «Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 17 (6): 1616-22. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2692>.

pCODR. 2016. «Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer – Details | CADTH.ca». 5 de julio de 2016. <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details>.

Ramalingam, Suresh S., James C.-H. Yang, Chee Khoo Lee, Takayasu Kurata, Dong-Wan Kim, Thomas John, Naoyuki Nogami, et al. 2018. «Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (9): 841-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7576>.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 029-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSMERTINIB PARA PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS
LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO, IRRESECCABLE, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
(EGFR) Y PROGRESIÓN A UNA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA DEL EGFR, POSITIVOS PARA LA
MUTACIÓN T790M

Saad, Nibal, Aarati Poudel, Alina Basnet, y Ajeet Gajra. 2017. «Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Focus on Osimertinib (AZD9291)». *OncoTargets and Therapy* 10: 1757-66. <https://doi.org/10.2147/OTT.S100650>.

SMC. 2017. «Osimertinib (Tagrisso)». Scottish Medicine Consortium. 13 de febrero de 2017. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/>.

Stinchcombe, Thomas, y Mark Socinski. 2018. «Considerations for Second-Line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer». *The Oncologist*, 1 de enero de 2018.

Yang, James Chih-Hsin, Myung-Ju Ahn, Dong-Wan Kim, Suresh S. Ramalingam, Lecia V. Sequist, Wu-Chou Su, Sang-We Kim, et al. 2017. «Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (12): 1288-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3223>.

Yang, Tsung-Ying, Gee-Chen Chang, Shih-Lan Hsu, Yi-Rou Huang, Ling-Yen Chiu, y Gwo-Tarn Sheu. 2013. «Effect of Folic Acid and Vitamin B12 on Pemetrexed Antifolate Chemotherapy in Nutrient Lung Cancer Cells». *BioMed Research International* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/389046>.

Zhang, L., J. Sheng, Y. Huang, Y. Yang, H. Zhao, W. Fang, Y. Zhao, y Y. Zhang. 2016. «Re-Biopsy Confers Survival Benefit through Directing Salvage Treatment for Patients Failing Prior EGFR-TKIs». *Annals of Oncology* 27 (suppl_6). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383.33>.

Zhao, Shen, Zhonghan Zhang, Yaxiong Zhang, Shaodong Hong, Ting Zhou, Yunpeng Yang, Wenfeng Fang, Hongyun Zhao, y Li Zhang. 2019. «Progression-Free Survival and One-Year Milestone Survival as Surrogates for Overall Survival in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer». *International Journal of Cancer* 144 (11): 2854-66. <https://doi.org/10.1002/ijc.31995>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 11 de enero del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 Search (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [TIAB] OR Carcinoma* Non Small Cell Lung [tiab] OR Carcinoma* Non-Small-Cell Lung [TIAB] Nonsmall Cell Lung Cancer* [tiab] OR Non-small Cell Lung Cancer* [TIAB] OR Non small Cell Lung Cancer* [TIAB])	49221
	#2 Search (osimertinib [tiab] OR Tagrisso [TIAB])	490
	#3 Search ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	516736
	#4 Search systematic [sb]	123302
	#5 #3 OR #4	634105
	#6 ##1 AND #2 AND #5	6

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 11 de enero del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*	9297
	#2 osimertinib OR tagrisso	101
	#3 T790M	140
	#4 #1 AND #2 AND #3	61

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsa.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 11 de enero del 2019.	Resultados
Estrategia	(tw:(carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*)) AND (tw:(osimertinib OR tagrisso)) AND (instance:"regional") #1	0

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIPDATABASE

Base de datos	TRIPDATABASE (https://www.tripdatabase.com/#pico) Fecha de búsqueda: 11 de enero del 2019.	Resultados
Estrategia	(title:(carcinoma, non-small-cell lung OR carcinoma* non small cell lung OR carcinoma* non-small-cell lung OR nonsmall cell lung cancer* OR non-small cell lung cancer* OR non small cell lung cancer*)) AND (T790M))(title:osimertinib OR tagrisso) #1	26

X. ANEXO

Opinión enviada por miembros del Panel Revisor

Osimertinib como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutación T790M

*Médicos oncólogos especialistas en manejo de neoplasias torácicas de EsSalud
13 de junio del 2019*

- *Dr. Renzo Mauricio Salas Rojas - Jefe de Departamento de Oncología y Radioterapia – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.*
- *Dr. Cayo Enrique Alanya Rodríguez - Médico Asistente Oncología Médica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.*
- *Dr. Carlos Hugo Aliaga Macha - Médico Asistente Oncología Médica - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.*
- *Dr. Julio Guevara Guevara - Jefe de Servicio Oncología Médica – Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.*
- *Dr. Wilhelm Enrique Valdivia Apaza - Médico Asistente Oncología Médica Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.*

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNC) es la neoplasia con mayor tasa de letalidad en ambos sexos [1], y en nuestro país la mayor cantidad de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados. Un subgrupo de estos pacientes poseerán mutaciones driver en el tumor, siendo las más frecuentes las mutaciones de EGFR. Esta mutación lleva a la activación constitutiva de la vía de señalización de EGFR, promoviendo la carcinogénesis. Se estima, además que hasta el 40 % de estos pacientes tendrán progresión al sistema nervioso central (SNC) durante el transcurso de su enfermedad. En población peruana existen estudios retrospectivos que reportan una prevalencia de estas mutaciones de entre 30 y 40 % [2, 3, 4]. La presencia de mutaciones sensibilizadoras de EGFR, es considerada como factor predictivo de respuesta a inhibidores de tirosina-quinasa (ITK's).

Los ITK's de primera generación han demostrado beneficio clínico y mejora en supervivencia libre de progresión (SLP) en múltiples estudios, con menores tasas de toxicidad comparada con quimioterapia (QT), y actualmente son el estándar de cuidado en primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNC con mutaciones sensibilizadoras de EGFR. Sin embargo, todos los estudios han mostrado medianas de SLP de entre 10 y 14 meses con el uso de ITK's de primera generación [5], y eventualmente todos los pacientes progresan. El mecanismo de resistencia más frecuente es la mutación de EGFR p. Thr790Met (T790M), siendo responsable de hasta el 60 % de los casos de resistencia a ITK's de primera generación [6].

Osimertinib es un inhibidor irreversible de tirosina-kinasa de tercera generación dirigido contra la mutación T790M de administración vía oral. Los estudios de mayor impacto en el desarrollo de este fármaco son:

Estudio AURA (Cohorte de escalamiento de dosis y cohorte de expansión) [7, 8]

Es un estudio internacional, multicéntrico, fase I, cuyo objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de osimertinib en pacientes con CPCNC con mutación de EGFR y que han desarrollado resistencia a tratamiento con ITK previo. En la cohorte de escalamiento de dosis se administraron de 20 a 240 mg c/día de manera progresiva, abriendo la cohorte de expansión para cada dosis que mostró evidencia de actividad clínica, previa toma de biopsia de tumor para evaluar la presencia de la mutación de T790M. Todos los pacientes tuvieron evaluación de imágenes basales y evaluaciones a intervalos de 6 semanas.

Se reclutaron 31 pacientes en la cohorte de escalamiento de dosis y 222 en la cohorte de expansión. Se detectó la mutación de T790M en 138 pacientes de la cohorte de expansión (62 %). Del total de 253 pacientes incluidos en todos los niveles de dosis, 122 mostraron respuesta parcial confirmada y 1 respuesta completa (51 %), 78 enfermedad estable (33 %), 34 progresión de enfermedad (14 %). En los pacientes en quienes se confirmó la mutación T790M, la tasa de respuesta objetiva fue de 61 % (95 % CI, 52 a 70), con una tasa de control de enfermedad de 95 %. La mediana de SLP en los pacientes con T790M fue de 9.6 meses, en comparación a 2.8 meses para los pacientes sin la mutación. No se observaron efectos adversos limitantes de dosis en los pacientes incluidos en cohorte de escalamiento de dosis. Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (47 % de los pacientes), rash (40 %), náuseas (22 %) e hiporexia (21 %). Se identificaron eventos adversos serios relacionados al tratamiento en el 22 % de los pacientes. Se reportaron 6 casos de neumonitis, y en todos ellos se suspendió la droga de estudio. A niveles de dosis de 160 y 240 mg se incrementó la incidencia de eventos adversos, por lo que se concluye que la dosis recomendada para estudios posteriores es de 80 mg una vez al día en pacientes con mutación de T790M detectable.

Estudio AURA 2 [9]

Es un estudio multicéntrico, internacional, etiqueta abierta, fase II, de un solo brazo, que reclutó pacientes con CPCNC estadios IIIB y IV, ECOG 0 ó 1, con al menos una línea de tratamiento con ITK's y que pueden haber recibido QT o no, con progresión radiológica documentada y presencia de la mutación T790M confirmada de manera central.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de osimertinib a dosis de 80 mg al día (dosis definida en el estudio fase I) en pacientes con mutación T790M a la progresión a un ITK, siendo el end-point primario tasa de respuesta objetiva. Como end-point secundarios se evaluaron SLP, supervivencia global (SG), síntomas reportados por pacientes (se usaron cuestionarios de calidad de vida: QLQ-C30 y QLQ-LC13), duración de respuesta y tasa de control de enfermedad. Se permitió reclutar pacientes con metástasis en SNC estables y asintomáticos.

Se reclutaron 210 pacientes en los que se documentó respuesta objetiva en 140 (70 %; 95 % CI 64 a 77) y control de enfermedad en 182 (92 %; 95 % CI 87 a 95) de 199 pacientes (revisión central independiente ciega). La mediana de SLP fue 9.9 meses, y si bien es cierto los datos al momento de la publicación son inmaduros, la SG a 1 año fue de 81 % (95 % CI 75 a 86). La mediana de duración de respuesta fue de 11.4 meses. La tasa de respuesta objetiva fue consistente entre todos los grupos, incluyendo al grupo con metástasis a SNC. Eventos adversos serios fueron reportados en 52 pacientes (25 %), se requirió reducción de dosis en 6 pacientes (3 %) y 10 pacientes discontinuaron la droga por eventos adversos, siendo el más frecuente enfermedad intersticial pulmonar. Los efectos adversos más frecuentes relacionados al fármaco fueron diarrea, rash, piel seca, paroniquia, prurito y estomatitis. La limitación principal de este estudio es el diseño de un solo brazo que no permite comparar los resultados con el estándar de cuidado. Los resultados tanto en eficacia como en seguridad, son consistentes con los encontrados en el estudio fase I [7].

Estudio AURA Extensión [10]

Es un estudio multicéntrico, internacional, etiqueta abierta, fase III, de un solo brazo, que reclutó pacientes con CPCNC avanzado, ECOG 0 ó 1, que progresaron a una línea de tratamiento con un ITK, con o sin otras líneas de tratamiento, y con progresión de enfermedad documentada radiológicamente y con presencia de la mutación T790M confirmada de manera central. El end-point primario de este estudio fue tasa de respuesta objetiva, evaluada por revisión central independiente ciega. Como end-point secundarios se evaluaron duración de respuesta, tasa de control de enfermedad, SLP, SG, seguridad y tolerabilidad. Adicionalmente se evaluaron resultados reportados por pacientes y calidad de vida como end-points exploratorios.

Fueron reclutados 201 pacientes de los cuales 61 solo recibieron 1 línea de tratamiento previo y 140 de 2 a más líneas de tratamiento previo. Adicionalmente, 74 pacientes (37 %) presentaban metástasis a SNC. La tasa de respuesta objetiva fue de 62 % (95 % CI 54 a 68) y la tasa de control de enfermedad fue 90 % (95 % CI 85 a 94). La mediana de SLP fue de 12.3 meses (95 % CI 9.5 a 13.8). La tasa de SG a 1 año fue de 79 % (95 % CI 72 a 84), con datos de SG al momento de la publicación aún inmaduros. Los pacientes con metástasis a SNC tuvieron tasas de respuesta objetiva de 64 % (95 % CI 43 a 82). Los efectos adversos relacionados a la droga más frecuentes fueron diarrea, rash, paroniquia y piel seca. Se reportaron 8 casos de enfermedad intersticial pulmonar. Diez pacientes (5 %) experimentaron eventos adversos que llevaron a reducción de dosis y 9 (3 %) discontinuaron tratamiento. Este estudio evaluó síntomas y calidad de vida mediante los cuestionarios QLQ-LC13 y QLQ-C30, y reporta mejora sostenida en los síntomas que incluyen disnea, tos y dolor. Estos resultados son consistentes con los reportados en el estudio fase I [7] y fase II [9].

Análisis conjunto de los estudios AURA 2 y AURA Extensión

El análisis combinado de estos dos estudios reporta tasa de respuesta objetiva de 66 % (95 % CI 59 a 69), mediana de SLP de 11 meses (95 % CI 9.5 a 12.3), y mediana de supervivencia global de 26.8

meses [11]. Ambos estudios incluyeron pacientes con metástasis a SNC, en los que se reporta tasa de respuesta objetiva de 54 % (95 % CI 39 a 68) y tasa de control de enfermedad de 92 % (95 % CI 81 a 98). Los cambios en el tamaño de las lesiones a nivel de SNC se correlacionaron con la respuesta sistémica [12].

Estudio AURA 3 [13]

Es un estudio internacional, multicéntrico, randomizado, fase III, etiqueta abierta, que reclutó pacientes con CPCNP con progresión documentada radiológicamente a una línea de tratamiento con ITK antiEGFR y con mutación T790M como mecanismo de resistencia (confirmada de manera central). En este estudio también se incluyeron pacientes con metástasis a SNC estables y asintomáticos y que no hayan requerido uso de corticoides por al menos 4 semanas. El objetivo del estudio fue evaluar la superioridad de osimertinib comparado con QT basada en platino que al momento del diseño del estudio era el estándar de cuidado. El end-point primario del estudio fue SLP. Tasa de respuesta, duración de respuesta, supervivencia global, resultados reportados por pacientes y seguridad fueron end-points secundarios. El brazo experimental fue de osimertinib 80 mg vía oral cada día y el brazo comparador de QT fue con cisplatino o carboplatino asociado a pemetrexed cada 3 semanas de 4 a 6 ciclos y si no tenían evidencia de progresión de enfermedad podían recibir mantenimiento con pemetrexed cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad. La randomización fue en proporción de 2:1. Considerando la diferencia en los tiempos y vía de administración de ambos brazos, es razonable que el diseño sea de etiqueta abierta y no doble ciego. En diciembre del 2014 se realiza una adenda al protocolo, por la que los pacientes incluidos en el brazo de QT que progresaron al tratamiento, podían pasar al brazo de estudio y recibir osimertinib. Se randomizaron 419 pacientes de los que 279 fueron al brazo de osimertinib y 140 al brazo de QT, con características clínicas y demográficas basales similares. De los pacientes que progresaron en el brazo de quimioterapia el 60 % pasaron a recibir osimertinib como terapia subsecuente. La mediana de SLP fue significativamente mayor en el brazo de osimertinib (10.1 meses vs. 4.4 meses; HR 0.30, 95 % CI 0.23 a 0.41, $p < 0.001$). El beneficio se observó también en el subgrupo de pacientes con metástasis a SNC (8.5 meses vs. 4.2 meses; HR 0.32, 95 % CI 0.21 a 0.49). Respecto a la tasa de respuesta se reportan: 71 % para el brazo osimertinib (95 % CI, 65 a 76) vs. 31 % para el brazo de QT (95 % CI, 24 a 40), con odds ratio de 5.39 (95 % CI, 3.47 a 8.48; $p < 0.001$) favoreciendo al brazo de osimertinib. Estos datos son consistentes con los resultados previamente reportados para osimertinib en los estudios fase I [7] y fase II [9, 10]. Los datos de supervivencia global son inmaduros al momento de la publicación. Los resultados reportados por paciente y calidad de vida fueron específicamente reportados en una publicación de Lee y cols. [14] en junio del 2018, y se detallan en la siguiente sección.

Análisis de síntomas reportados por pacientes y calidad de vida del estudio AURA 3 [14]

En esta publicación se describen los resultados de síntomas reportados por pacientes y calidad de vida, que fueron evaluados como objetivo secundario en el estudio AURA 3. Para esta evaluación se planearon dos cuestionarios validados en múltiples ensayos clínicos: a) EORTC QLQ-C30 que

comprenden preguntas sobre síntomas generales de cáncer, calidad de vida global y funcionalidad entre otros; y b) QLQ-LC13 que comprenden preguntas sobre síntomas específicos de cáncer de pulmón. Estos cuestionarios reportan resultados en rangos de 0 a 100 para cada ítem específico, definiendo como pacientes sintomáticos a aquellos que tuvieran el score basal 10. Los síntomas clave pre-especificados de importancia en CPCNP avanzado fueron: tos, dolor torácico, disnea, fatiga e pérdida de apetito.

Se realizaron varios análisis: a) se calculó la probabilidad de mejora de síntomas claves para los pacientes sintomáticos en la evaluación basal en ambos brazos, considerando un cambio en el score basal 10 para cada escala o ítem considerado en los cuestionarios, usando el modelo de regresión logística de efectos mixtos con análisis ajustado a covariables y considerando el resultado binario (mejora o no mejora). b) se calculó el tiempo hasta el deterioro de síntomas, considerando como evento el cambio en el score basal 10, y se hallaron los hazard ratios y los intervalos de confianza usando el test de log-rank estratificado por la etnia (asiático vs. no asiático). c) se calculó la diferencia de medias entre ambos brazos para cada ítem (promedio de medidas repetidas del modelo de efectos mixtos en 6 meses), como variable continua. Es importante señalar que todos estos análisis se realizaron considerando desde los registros basales a la progresión de enfermedad y más allá de la progresión inclusive.

Los pacientes que completaron los cuestionarios de manera basal fue mayor a 80 %, y a 1 año la tasa de cumplimiento de cuestionarios fue de al menos 60 % para ambos brazos. El análisis del score basal en ambos brazos fue balanceado para cada ítem, sin diferencias estadísticamente significativas. La tasa de mejora de síntomas clave fue más probable en el grupo de osimertinib, con todos los odds ratios >1.5 y con diferencia estadísticamente significativa para disnea, fatiga y pérdida de apetito. La mejora en otros síntomas también favoreció el brazo de osimertinib, con excepción de diarrea que fue menos probable en el brazo de QT, lo que es esperable conociendo el perfil de toxicidad de osimertinib según los estudios clínicos previos. El tiempo al deterioro en todos los síntomas clave fue mayor en el brazo experimental, con hazard ratios favorables a osimertinib, excepto para diarrea. El análisis longitudinal de diferencias de medias para todos los ítems mostró mejora estadísticamente significativa en el score respecto del basal para el brazo de osimertinib. Cuando se realizaron estos análisis considerando solo los datos hasta la progresión de enfermedad, los resultados fueron incluso mejores, para todos los ítems. Los resultados encontrados de seguridad están en línea con los hallazgos de los estudios previos. Sin embargo, este análisis tiene varias limitaciones, siendo la más resaltante que el end-point primario del estudio AURA 3 no fue seguridad ni calidad de vida, con lo que estos resultados terminan siendo exploratorios y generadores de hipótesis.

Reportes de uso de osimertinib en la práctica clínica fuera de ensayo clínico y en otras poblaciones

- *Un estudio francés incluyó 205 pacientes de un programa de acceso a osimertinib [15], quienes habían recibido ITK de primera y segunda generación, así como quimioterapia en la mayoría de los casos, que progresaron y a quienes se encontró la mutación de T790M. El 82 % de los casos fueron pacientes en tercera línea de tratamiento. La mediana de PFS fue de 12.4 meses (95 % CI, 10.1 a 15.1), y en los pacientes con metástasis a SNC fue de 9.7 meses (95 % CI, 7.7 - 13.5). La mediana de supervivencia global fue de 20.5 meses (95 % CI, 16.9 a 24.3) desde el inicio de osimertinib. La dosis de osimertinib se modificó en 8 % de los pacientes, y fue discontinuada definitivamente en 5.9 % de los pacientes. Estos datos son similares a los hallados en los ensayos clínicos previos.*
- *Este mismo grupo francés reportó datos de uso de osimertinib en pacientes octogenarios [16], incluyendo 43 pacientes con edad media de 84.6 años. El 42.4 % de los pacientes tuvo ECOG 2, el 41.9 % de los pacientes recibió el tratamiento como segunda línea y el 58.1 % como tercera línea o más. La mediana de SLP fue de 17.5 meses (95 % CI, 12.2 - 19.0) y la mediana de supervivencia global fue 22.8 meses (95 % CI, 15.7 - NA). Estos datos nuevamente muestran consistencia con los ensayos clínicos previos.*
- *Existen otros reportes de estudios más pequeños que han explorado el uso de osimertinib en la práctica clínica diaria y fuera del contexto de ensayos clínicos, y cuyos resultados son similares a los reportados en los estudios previos [17, 18]*

Conclusiones y recomendaciones

La evaluación conjunta de estos estudios muestran que existe evidencia clínica adecuada y consistente que confirma la eficacia y la seguridad de osimertinib en el contexto de pacientes con mutación de T790M. De hecho, existen más estudios en otros escenarios (como el estudio FLAURA, que explora osimertinib en primera línea de tratamiento comparativamente a ITK's de primera generación en pacientes con mutaciones de EGFR de sensibilidad [19]), que muestra menores tasas de efectos adversos de grado 3 que los ITK's de primera generación inclusive.

Otra ventaja clara frente a quimioterapia es que existe beneficio en los pacientes con metástasis a SNC y este es consistente tanto en el estudio AURA 3 comparativo, como en los estudios de un solo brazo. Estos resultados son de gran relevancia clínica, ya que como se detalló en la introducción, aproximadamente el 40 % de los pacientes con mutaciones de EGFR desarrollará metástasis cerebrales a lo largo de su evolución.

Los estudios presentados, también son consistentes con mejora en calidad de vida y síntomas reportados por pacientes, tanto comparativamente con QT, como con ITK' de primera generación (en estudios como el FLAURA), aunque debido al diseño de estos estudios, los resultados deben ser considerados exploratorios y generadores de hipótesis.

Si bien es cierto la SLP no es un subrogado de SG, se debe considerar que en el contexto de una enfermedad como CPCNP que posee un biomarcador predictivo de respuesta como T790M, SLP por sí misma es un end-point de beneficio clínico relevante y de hecho la FDA la utiliza para la aprobación de nuevos tratamientos. Existen antecedentes a este respecto en esta misma enfermedad; en los pacientes con mutaciones EGFR de sensibilidad, el uso de TKI's de primera generación mostró tasas de SLP mejores que QT en primera línea de tratamiento [5], sin embargo, no mostraron mejoras en SG. La razón es que en todos estos estudios se realizó crossover, para no quitar la oportunidad a los pacientes randomizados en los grupos de control de recibir el tratamiento experimental que ha mostrado actividad (esto, desde nuestro punto de vista, es lo éticamente correcto), lo que introdujo el sesgo para el análisis de SG. Sin embargo, a pesar de no mostrar mejora en SG los TKI's se han posicionado como la primera línea de tratamiento estándar para pacientes con mutaciones sensibilizadoras de EGFR. Consideramos importante evaluar los resultados de SG, teniendo estas consideraciones en mente cuando sean publicados los resultados.

Estos resultados han permitido la aprobación de osimertinib en este escenario por las agencias reguladoras internacionales (FDA y EMA), y actualmente están consideradas como el estándar de cuidado por las guías americanas (ASCO guidelines y NCCN) y europeas (ESMO) en pacientes en segunda línea de tratamiento con mutación T790M.

Por lo expuesto previamente, y luego de evaluar conjuntamente la evidencia existente a la fecha, el grupo de médicos oncólogos especialistas en el manejo de neoplasias torácicas de EsSalud, recomendamos el uso de osimertinib 80 mg cada día vía oral como terapia de elección en los pacientes que progresan a una línea de tratamiento con ITK's de primera o segunda generación y que presentan la mutación T790M como mecanismo de resistencia.

Referencias

- [1] Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A., Cancer statistics, 2019, CA: a cancer journal for clinicians, Vol. 69, No. 1, pp. 7–34, 2019.
- [2] Gomez de la Torre, J. C., Storage, A., Piscoccha, C., Landa, J., Roe, C., Roe, E., Barletta, C. and Mas, L., Frequency of EGFR mutations in peruvian patients with non-small cell lung cancer., 2015.
- [3] Mas, L., Piscoccha, C., Landa, J., Roe, C., Roe, E., Barletta, C., Velarde, R. E., Larrabure, L., Jauregui, S., Flores, C. et al., Prevalence of EGFR mutations in the Peruvian population: Study in a large cohort of patients with NSCLC., 2017.
- [4] Pinto, J. A., Mas, L. A. and Gomez, H. L., High Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Rates in Peruvian Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer: Is It a Matter of Asian Ancestry?, Journal of global oncology, Vol. 3, No. 4, pp. 429, 2017.
- [5] Lee, C. K., Davies, L., Wu, Y.-L., Mitsudomi, T., Inoue, A., Rosell, R., Zhou, C., Nakagawa, K., Thongprasert, S., Fukuoka, M. et al., Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: individual patient data meta-analysis of overall survival, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Vol. 109, No. 6, 2017.

- [6] Helena, A. Y., Arcile, M. E., Rekhtman, N., Sima, C. S., Zakowski, M. F., Pao, W., Kris, M. G., Miller, V. A., Ladanyi, M. and Riely, G. J., *Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers*, *Clinical cancer research*, Vol. 19, No. 8, pp. 2240–2247, 2013.
- [7] Jänne, P. A., Yang, J. C.-H., Kim, D.-W., Planchard, D., Ohe, Y., Ramalingam, S. S., Ahn, M.-J., Kim, S.-W., Su, W.-C., Horn, L. et al., *AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer*, *New England Journal of Medicine*, Vol. 372, No. 18, pp. 1689–1699, 2015.
- [8] Ramalingam, S. S., Yang, J., Lee, C. K., Kurata, T., Kim, D.-W., John, T., Nogami, N., Ohe, Y., Mann, H., Rukazenzov, Y. et al., *Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer*, *J Clin Oncol*, Vol. 36, No. 9, pp. 841–849, 2018.
- [9] Goss, G., Tsai, C.-M., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Lee, J. S., Chang, G.-C., Crino, L., Satouchi, M., Chu, Q., Hida, T. et al., *Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study*, *The Lancet Oncology*, Vol. 17, No. 12, pp. 1643–1652, 2016.
- [10] Yang, J., Ahn, M., Kim, D., Ramalingam, S., Sequist, L., Wc, S., Kim, S., Kim, J., Planchard, D., Felip, E. et al., *Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component.*, 2017.
- [11] Ahn, M.-J., Tsai, C.-M., Shepherd, F. A., Bazhenova, L., Sequist, L. V., Hida, T., Yang, J. C., Ramalingam, S. S., Mitsudomi, T., Jänne, P. A. et al., *Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies*, *Cancer*, Vol. 125, No. 6, pp. 892–901, 2019.
- [12] Goss, G., Tsai, C.-M., Shepherd, F., Ahn, M.-J., Bazhenova, L., Crinò, L., De Marinis, F., Felip, E., Morabito, A., Hodge, R. et al., *CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials*, *Annals of Oncology*, Vol. 29, No. 3, pp. 687–693, 2017.
- [13] Mok, T. S., Wu, Y.-L., Ahn, M.-J., Garassino, M. C., Kim, H. R., Ramalingam, S. S., Shepherd, F. A., He, Y., Akamatsu, H., Theelen, W. S. et al., *Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer*, *New England Journal of Medicine*, Vol. 376, No. 7, pp. 629–640, 2017.
- [14] Lee, C. K., Novello, S., Rydén, A., Mann, H. and Mok, T., *Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial*, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 36, No. 18, pp. 1853–1860, 2018.
- [15] Auliac, J. B., Pérol, M., Planchard, D., Monnet, I., Wislez, M., Doubre, H., Guisier, F., Pichon, E., Greillier, L., Mastroianni, B. et al., *Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation*, *Lung Cancer*, Vol. 127, pp. 96–102, 2019.
- [16] Auliac, J.-B., Saboundji, K., Andre, M., Madelaine, J., Quere, G., Masson, P., Vergnenegre, A., Lamy, R., Raymond, S., Chiappa, A.-M. et al., *Real-Life Efficacy of Osimertinib in Pretreated Octogenarian Patients with T790M-Mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer*, *Targeted oncology*, pp. 1–8, 2019.

- [17] Nakao, A., Hiranuma, O., Uchino, J., Sakaguchi, C., Kita, T., Hiraoka, N., Ishizuka, T., Kubota, Y., Kawasaki, M., Goto, Y. et al., *Osimertinib in Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment: A Phase II Trial*, *The oncologist*, pp. theoncologist-2019, 2019.
- [18] Nakashima, K., Kimura, M., Akamatsu, H., Daga, H., Imai, H., Taira, T., Ko, R., Hisamatsu, Y., Nishino, K., Sugimoto, T. et al., *Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status*, *Japanese journal of clinical oncology*, 2019.
- [19] Soria, J.-C., Ohe, Y., Vansteenkiste, J., Reungwetwattana, T., Chewaskulyong, B., Lee, K. H., Dechaphunkul, A., Imamura, F., Nogami, N., Kurata, T. et al., *Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer*, *New England journal of medicine*, Vol. 378, No. 2, pp. 113–125, 2018.