

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 102-2023/V1/14022023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en cáncer de pulmón no microcítico en adyuvancia

Fecha de publicación: 14/02/2023

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado y la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial (1). En España, el CP es el responsable de una quinta parte de la totalidad de los fallecimientos por cáncer. En 2019, el número de decesos por CP en nuestro país fue de 22.153 y se estima que en 2020 han sido 22.930 los fallecimientos atribuidos a éste (2).

En España, en el año 2021 se estiman unos 29.549 nuevos diagnósticos de CP: 21.578 en varones (suponiendo en éstos el segundo tumor más diagnosticado tras el cáncer colorrectal) y 7.971 en mujeres (en las que supone el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado tras el cáncer de mama y el colorrectal) (1). La edad media al diagnóstico oscila entre los 55 y los 75 años (3).

El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4, 5). Se han descrito otros factores de riesgo no relacionados con el tabaco como la exposición a amianto, arsénico, radón e hidrocarburos aromáticos policíclicos (3).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican en carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los CP; y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% (6). En el CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (7).

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes caucásicos con CPNM tienen tumores con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (8). Las mutaciones de EGFR más comunes son deleciones en el exón 19 (Ex19del) y una sustitución de L858R en el exón 21 (9, 10), que constituyen aproximadamente el 85% de las mutaciones de EGFR (11).

En general, se ha encontrado que las mutaciones de EGFR son más frecuentes en personas que nunca han fumado, en el subtipo histológico de adenocarcinoma y en mujeres. Su prevalencia también es mayor en los pacientes de Asia oriental que en los pacientes caucásicos (12).

El objetivo del tratamiento es retrasar o prevenir la recurrencia, reducir el riesgo de recaídas en el SNC, aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

Los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR (EGFR-TKI) son el tratamiento de primera línea recomendado en el CPNM avanzado con mutación en EGFR (3, 13-17). La eficacia de los EGFR-TKI en pacientes con enfermedad avanzada llevó a investigar su uso como tratamiento adyuvante para la enfermedad resecable. Aproximadamente el 30% de los pacientes con CPNM presentan enfermedad resecable (18-20).

El tratamiento del CPNM depende del estadio de la enfermedad y de las características del paciente, así como de la presencia de determinadas alteraciones moleculares. En pacientes con CPNM en estadio IB-IIA la cirugía con resección completa del tumor es el tratamiento de elección y el único potencialmente curativo (21, 22). La radioterapia es una opción en pacientes no operables por función respiratoria, edad, cardiopatía o rechazo a la cirugía. La quimioterapia adyuvante es una opción a considerar en pacientes con estadio II-III A y resección quirúrgica completa, siendo el esquema más utilizado el basado en la administración de 4 ciclos de cisplatino y vinorelbina. El beneficio de la quimioterapia adyuvante a base de platino en pacientes con ganglios negativos solo se considera para pacientes tumores > 4 cm (22, 23).

La quimioterapia posoperatoria se asocia con una disminución del 16% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte, con aumento en supervivencia a 5 años en pacientes con CPNM en estadio I-III entre un 4,0 y un 5,4% (24, 25). Después de la cirugía y la quimioterapia adyuvante estándar, no había hasta ahora ningún tratamiento autorizado. Osimertinib es un EGFR-TKI de tercera generación ha sido recientemente autorizado como tratamiento adyuvante en CPNM resecable con mutaciones sensibilizadoras en EGFR.

Dado que en el CPNM resecado el riesgo de muerte aumenta después de la recurrencia de la enfermedad, por tanto, los objetivos en estos pacientes son retrasar o prevenir la recurrencia (26), aumentar la supervivencia global (SG) y la mejora de la calidad de vida. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicosociales constituyen una parte esencial de los cuidados de estas pacientes (27).

OSIMERTINIB (TAGRISSO®)

Osimertinib (Tagrisso®) en monoterapia está autorizado como tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes adultos con CPNM en estadio IB-III A cuyos tumores presentan deleciones en el

exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R). Esta indicación es objeto de este informe (28).

Osimertinib también está aprobado y financiado en monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y en pacientes con mutación positiva del EGFR T790M tras una primera línea con EGFR-TKI.

Osimertinib se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, disponibles en dosis de 40 mg y 80 mg de osimertinib (como mesilato).

La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día con o sin comida, hasta reaparición de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Puede ser necesaria la interrupción y/o reducción de la dosis de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual. Si es necesaria reducción de la dosis, ésta se debe reducir a 40 mg una vez al día. En los pacientes en el entorno adyuvante no se ha estudiado una duración del tratamiento de más de 3 años.

Se debe realizar una prueba validada para la determinación de la mutación de EGFR utilizando ADN de tejido tumoral de biopsia o muestra quirúrgica.

Farmacología

Osimertinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). Es un inhibidor irreversible de los EGFR que albergan mutaciones sensibilizantes (EGFRm) y mutación T790M de resistencia a los TKI (28). Los estudios in vitro han demostrado que osimertinib tiene una alta potencia y alta actividad inhibidora frente al EGFR en líneas celulares de CPNM con mutaciones del EGFR clínicamente relevantes y con la mutación T790M. Esto conduce a inhibición del crecimiento celular, mientras que muestra una actividad significativamente menor frente al EGFR en líneas celulares sin mutación (28).

Eficacia (28-30)

La eficacia y seguridad de osimertinib para el tratamiento adyuvante de pacientes con CPNM con mutación EGFR positiva (Ex19del o L858R) después de la resección completa del tumor con o sin quimioterapia adyuvante se ha establecido en el ensayo pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, ADAURA (D5164C00001), en base a los resultados de un análisis intermedio prematuro y no planificado, con un número menor de eventos de recurrencia de la enfermedad que el planificado originalmente para el análisis primario, realizado por recomendación del Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) con fecha de corte de datos del 17 de enero de 2020 debido al beneficio observado para los pacientes tratados con osimertinib. La apertura del doble ciego únicamente para el promotor fue con fines de evaluación estadística de resultados, manteniendo a los pacientes e investigadores sin conocer la

asignación de los tratamientos individuales, por lo que el doble ciego de tratamiento continua intacto, garantizando la evaluación de otras variables como la SG (30).

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con CPNM primario confirmado, de histología predominantemente no escamosa, sometidos a resección quirúrgica completa y con estadio postquirúrgico IB, II o IIIA según criterios de la séptima edición de la American Joint Commission on Cancer [7ª AJCC], con mutación de EGFR (Ex19del o L858R) confirmada en un laboratorio central, estado funcional ECOG de 0 a 1 y con adecuada función medular, renal y hepática. No se permitió el tratamiento con radioterapia preoperatoria o posoperatoria. Se permitió la administración de quimioterapia adyuvante posoperatoria estándar basada en platino, aunque no fue obligatoria. La decisión de administrar quimioterapia fue previa a la entrada en el ensayo. Los pacientes debían tener recuperación completa de la cirugía y de la quimioterapia postoperatoria estándar basada en platino (si corresponde) en el momento de la aleatorización. El tratamiento no pudo comenzar dentro de las 4 semanas posteriores a la cirugía y para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante posoperatoria a base de platino, debía haber transcurrido un mínimo de 2 semanas pero no más de 10, desde la última dosis administrada de quimioterapia. Los pacientes debían haberse recuperado de todas las toxicidades de la terapia previa superiores a grado 1 en el momento de iniciar el tratamiento del estudio, a excepción de la alopecia y la neuropatía de grado 2 relacionada con la terapia con platino.

Se excluyeron del estudio pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria o postoperatoria, quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) y cualquier terapia anticancerosa previa, incluido el tratamiento con EGFR-TKI, pacientes con antecedente de neoplasia maligna en los últimos 5 años excepto cáncer de piel no melanoma y cáncer in situ, pacientes con enfermedades graves o no controladas, incluida la hipertensión no controlada y las diátesis hemorrágicas activas, pacientes con infección activa (como VIH, VHB, VHC), pacientes con alteraciones gastrointestinales que interfirieran en la absorción oral de osimertinib. Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), EPI inducida por fármacos, neumonitis por radiación que precisara tratamiento con esteroides o cualquier indicio de EPI clínicamente activa, así como los pacientes con anomalías clínicamente importantes en el ritmo y la conducción, medidos por un electrocardiograma (ECG) en reposo (por ejemplo, intervalo QTc mayor de 470 ms), pacientes con reserva de médula ósea o función orgánica inadecuada y mujeres en periodo de lactancia, también fueron excluidos del estudio.

Los pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante fueron aleatorizados en un plazo de 10 semanas y los que recibieron quimioterapia adyuvante en las 26 semanas siguientes a la cirugía. Para los pacientes que recibieron quimioterapia posoperatoria adyuvante a base de platino, debían haber transcurrido un mínimo de 2 semanas y no más de 10, desde la última dosis administrada de quimioterapia hasta la fecha de la aleatorización. La

decisión de administrar quimioterapia fue previa a la inclusión en el ensayo. Los pacientes debían haberse recuperado de la toxicidad al tratamiento previo.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE) según la evaluación del investigador en los pacientes con enfermedad en estadio II-IIIa. La SLE se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de recurrencia de la enfermedad (determinada por tomografía computarizada o resonancia magnética, enfermedad patológica en la biopsia o ambas) o muerte (por cualquier causa en ausencia de recurrencia). La SLE según la evaluación del investigador en la población general de pacientes con enfermedad en estadio IB-IIIa fue una variable secundaria. Otras variables secundarias fueron la tasa de SLE a los 2, 3, 4 y 5 años, la SG, la tasa de SG a los 2, 3, 4 y 5 años y el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) SF-36.

Como variables exploratorias preespecificadas se determinaron el tiempo hasta el siguiente tratamiento y el tipo de tratamiento, el tipo de recurrencia (local/regional o distante), el sitio/s de recaída o recurrencia (incluido el sistema nervioso central [SNC]), el tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad en el SNC o la muerte y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Se incluyeron 682 pacientes con estadios IB-IIIa (población global), aleatorizados 1:1 para recibir osimertinib (n = 339) o placebo (n = 343) después de la resección quirúrgica completa del tumor. Se permitieron modificaciones de dosis (es decir, interrupciones o reducciones). La dosis de osimertinib fue de 80 mg por vía oral una vez al día, permitiéndose una reducción a 40 mg una vez al día por reacciones adversas clínicamente significativas. El tratamiento se administró hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta completar el período de tratamiento de 3 años (156 semanas). No se llevaron a cabo estudios de dosis-respuesta para esta indicación, la dosis propuesta de osimertinib es la misma que la actualmente autorizada en las otras indicaciones aprobadas de osimertinib.

La aleatorización se estratificó por tipo de mutación EGFR (Ex19del o L858R), etnia (asiática o no asiática) y estadificación (IB o II o IIIa).

Se llevaron a cabo evaluaciones radiológicas periódicas para detectar la recurrencia de la enfermedad a las 12 semanas, 24 semanas, luego cada 24 semanas hasta los 5 años (264 semanas), y anualmente a partir de entonces.

Las características basales demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento, mediana de edad 63 años (rango 30-86 años), ≥ 75 años (11,4%), mujeres (70%), asiáticos (64%), nunca fumadores (72%), estado funcional ECOG de 0 (64%) o 1 (36%), enfermedad en estadio IB (32%), estadio II (34%) y IIIa (35%), histología de adenocarcinoma (97%). Con respecto al estado de mutación de EGFR, el 55% fueron deleciones del exón 19 y el 45% fueron mutaciones de sustitución del exón 21

L858R; 9 pacientes (1%) también tenían una mutación T790M de novo concurrente (4 [1,2%] en el brazo de osimertinib y 5 [1,5%] en el brazo de placebo) y un paciente en el brazo de placebo con mutación ST68I. La mayoría (60%) de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante a base de platino antes de la aleatorización (26% IB; 71% IIa; 73% IIb; 80% IIIa). La mediana de ciclos de quimioterapia adyuvante recibidos fue 4,0 en ambos brazos de tratamiento (máximo permitido de ciclos de tratamiento por protocolo). La mayoría de los pacientes (317 pacientes [93,5%] en el grupo de osimertinib y 316 pacientes [92,1%] en el grupo de placebo) recibieron al menos una medicación concomitante permitida durante el estudio.

En el momento del corte de datos de 17 enero de 2020, 205 (61%) pacientes todavía estaban en tratamiento activo; 73 (11%) pacientes habían completado el período de tratamiento de 3 años [40 (12%) estaban en el grupo de osimertinib y 33 (10%) en el grupo de placebo].

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT) en las dos poblaciones de eficacia: en pacientes con estadio II-IIIa y en la población global del estudio (estadio IB-IIIa). El cálculo del tamaño muestral se estimó para detectar una HR de 0,70 en SLE en el subconjunto de pacientes con cáncer en estadio II-IIIa y una HR de 0,90 en la población global con una potencia estadística del 80%.

Resultados

En el momento del análisis provisional no planificado, con fecha de corte de datos de 17 de enero de 2020, de los 470 pacientes con enfermedad en estadio II a IIIa, se produjo la recurrencia o muerte en 156 pacientes (26 eventos en el grupo de osimertinib y 130 en el placebo), tras una mediana de seguimiento de 22,1 meses en el grupo de osimertinib y de 14,9 meses en el grupo de placebo. La mediana de SLE no se alcanzó (IC del 95%, 38,8 a NA) en el grupo de osimertinib y fue de 19,6 meses (IC del 95%, 16,6 a 24,5) en el grupo de placebo (HR 0,17; IC del 99,06%, 0,11 a 0,26; $p < 0,0001$). La mayoría de los pacientes (98,7%) habían tenido seguimiento de al menos 1 año para la SLE, el 61,1% de al menos 2 años y el 18,3% de al menos 3 años de seguimiento.

Del total de los 682 pacientes que fueron aleatorizados con CPNM en estadio IB-IIIa y con mutación EGFR positiva, el 60% habían recibido adyuvancia con quimioterapia. El 99,1% habían tenido un seguimiento de al menos 1 año, el 65,1% de al menos 2 años y el 19,5% de al menos 3 años para la SLE. El 89% de los pacientes del grupo de osimertinib (IC del 95%, 85 a 92) y el 52% de los del grupo de placebo (IC del 95%, 46 a 58) estaban vivos y libres de enfermedad a los 24 meses. La duración media de la exposición total al tratamiento fue de 22,5 meses (rango, 0 a 38) en el grupo de osimertinib y de 18,7 meses (rango, 0 a 36) en el grupo de placebo. No se alcanzó la mediana de SLE (IC del 95%: NA, NA) en el grupo de osimertinib y fue de 27,5 meses (IC del 95%: 22,0 a 35,0) en el grupo de placebo (HR 0,20; IC del 99,12%, 0,14 a 0,30; $p < 0,0001$). Un total de 24 de 37 pacientes (65%) en el grupo de

osimertinib y 149 de 159 pacientes (94%) en el grupo de placebo estaban recibiendo tratamiento del ensayo en el momento de la recurrencia de la enfermedad.

Los análisis de sensibilidad mostraron consistencia con el análisis primario.

Los datos de SG eran muy inmaduros en el momento del corte de datos y no se alcanzó la significación estadística en la población primaria (estadio II-IIIa), por tanto, el análisis de SG en la población global (estadio IB-IIIa) es exploratorio.

Los resultados de eficacia del ensayo ADAURA por evaluación del investigador se resumen en la tabla 1. Las curvas de Kaplan-Meier de SLE para las dos poblaciones de eficacia del estudio, se muestran en las figuras 1 y 2.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo ADAURA por evaluación del investigador

Variables de eficacia	Población estadio II-IIIa		Población estadio IB-IIIa	
	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
Variable principal: Supervivencia libre de enfermedad (SLE)				
Número de eventos (%)	26 (11)	130 (55)	37 (11)	159 (46)
Enfermedad recurrente (%)	26 (11)	129 (54)	37 (11)	157 (46)
Muertes (%)	0	1 (0,4)	0	2 (0,6)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (38,8, NA)	19,6 (16,6,24,5)	NA (NA, NA)	27,5 (22,0, 35,0)
HR (IC99,06%) Valor -p	0,17 (0,11, 0,26) <0,0001 ^a		0,20 (0,14, 0,30) <0,0001 ^b	
Tasa de SLE12 meses(%) (IC 95%)	97 (94, 99)	61 (54, 67)	97 (95, 99)	69 (63, 73)
Tasa de SLE 24 meses(%) (IC 95%)	90 (84, 93)	44 (37, 51)	89 (85, 92)	52 (46, 58)
Tasa de SLE 36 meses(%) (IC 95%) ^{c, d}	78 (65, 87)	28 (19, 38)	79 (69, 86)	40 (32, 48)
Variable secundaria: Supervivencia global (SG)				
Número de eventos (%)	3,4%	7,2%	2,7%	5,8%
Mediana, meses (IC 95%)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	48,2 (48,2; NA)
HR (IC 99,98%) Valor-p	0,40 (0,09, 1,83) 0,0244		0,48 (0,12, 1,98) 0,0553	
HR (IC 95%)	0,40 (0,18, 0,89)			

HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza; NA=no alcanzado; SLE: supervivencia libre de enfermedad basada en la evaluación del investigador; SNC: sistema nervioso central

La mediana de seguimiento para SLE fue de 22,1 meses en los pacientes que recibieron osimertinib y de 14,9 meses en los pacientes que recibieron placebo en la población con estadio II-IIIa y fue de 16,6 meses en los pacientes que recibieron placebo en la población global (estadio IB-IIIa).
a Ajustado para un análisis intermedio (33% de madurez) se requirió un valor de p <0,0094 para lograr significación estadística.

b Ajustado para un análisis intermedio (29% de madurez) se requirió un valor de p <0,0088 para lograr significación estadística.

c El número de pacientes en riesgo a los 36 meses fue de 18 pacientes en el grupo de osimertinib y 9 pacientes en el grupo de placebo (población en estadio II-IIIa).

d El número de pacientes en riesgo a los 36 meses fue de 27 pacientes en el grupo de osimertinib y 20 pacientes en el grupo de placebo (población en estadio IB-IIIa).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en pacientes en estadio II-IIIa por evaluación del investigador

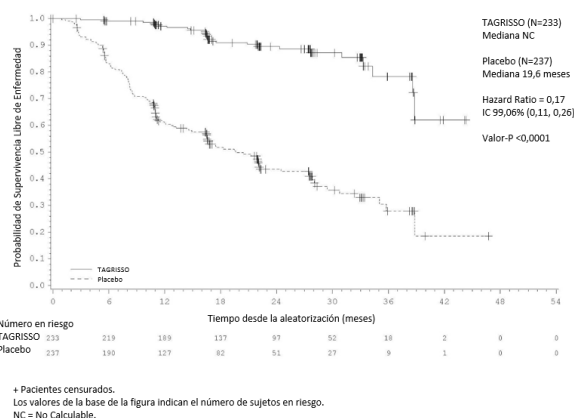
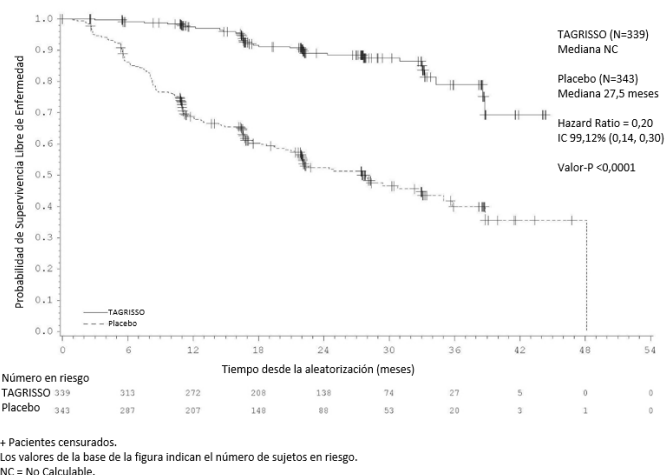


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en pacientes en estadio IB-IIIa (población global) por evaluación del investigador



Resultados informados por el paciente/calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL)

La HRQoL se evaluó mediante el cuestionario Short Form (36) Health Survey versión 2 (SF-36v2), que se realizó a las 12 semanas, a las 24 semanas y luego cada 24 semanas hasta la finalización o interrupción del tratamiento. En general, la HRQoL se mantuvo en ambos brazos hasta los

30 meses, y al menos el 70% de los pacientes de la población en estadio II-IIIa no tuvieron deterioro clínicamente significativo en el componente físico del SF-36 (70% vs. 76% para osimertinib y placebo, respectivamente), ni en el componente mental del SF-36 (70% vs. 71% para osimertinib y placebo, respectivamente).

Variables exploratorias

En cuanto a los resultados de las variables exploratorias el tiempo hasta la primera terapia posterior o muerte (TFST), tipo y lugar de recurrencia y supervivencia libre de progresión, favorecieron a osimertinib frente a placebo.

La mayoría de los pacientes censurados en estadio IB-IIIa, lo fueron dentro de las 26 semanas previas a la a la fecha de corte de datos, y la proporción fue similar en ambos brazos (osimertinib: 268/302 [88,7%]; placebo: 167/184 [90,8%]). En el grupo de osimertinib, 35 pacientes (94,6%) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses de tratamiento, y los 2 pacientes restantes (5,4%) después de los 36 meses. En el grupo de placebo, 157 pacientes (98,7%) tuvieron recidiva dentro de los 36 meses y los 2 pacientes restantes (1,3%) después de los 36 meses de tratamiento. Del total de los pacientes que sufrieron recurrencia de enfermedad o fallecimiento (11% vs 46% grupo experimental y placebo, respectivamente), tan sólo el 38% en el grupo de osimertinib recayeron a nivel distante frente al 61% de los pacientes que lo hicieron en el grupo de placebo, siendo por tanto el patrón más frecuente de recaída en los pacientes que recibieron osimertinib el locorregional en contraposición con el patrón de recaída en el grupo de placebo que mayoritariamente fue sistémico (30).

En el grupo de osimertinib, la mayoría de los eventos de recurrencia de la enfermedad fueron solo locales/regionales (23/37 pacientes), 10/37 pacientes tuvieron recurrencia solo a distancia y 4/37 pacientes tuvieron recurrencia local/regional y a distancia. En el grupo de placebo, la mayoría de los eventos de recurrencia de la enfermedad (78/157 pacientes) fueron solo a distancia, 61/157 pacientes tuvieron recurrencia local/regional solamente y 18/157 pacientes tuvieron una recurrencia local/regional y a distancia.

Los sitios de recidiva en el grupo de osimertinib notificados con más frecuencia fueron: pulmón (19 pacientes); ganglios linfáticos (10 pacientes) y SNC (5 pacientes). En los 157 pacientes que tuvieron recurrencia de la enfermedad con placebo, los sitios de recidiva notificados con más frecuencia fueron: pulmón (61 pacientes); ganglios linfáticos (48 pacientes) y SNC (34 pacientes).

La mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de osimertinib y fue de 48,2 meses en el grupo placebo (HR 0,24; IC 95%: 0,14-0,41; p <0,0001).

Análisis de recurrencia del SNC (análisis exploratorio)

La recurrencia de la enfermedad relacionada con el SNC o muerte se produjo en 45 pacientes (6 de 339 pacientes [2%] en el grupo de osimertinib y 39 de 343 pacientes [11%] en el grupo de placebo); 4 pacientes (1%) y 33 pacientes

(10%), respectivamente, tuvieron recurrencia en el SNC (30).

La SLE en el SNC mejoró para los pacientes que recibieron osimertinib en comparación con los pacientes que recibieron placebo según la evaluación del investigador, con una HR de 0,14 (IC del 95%: 0,07, 0,27; p <0,0001) para los pacientes en estadio II-IIIa, y una HR de 0,18 (95% % IC: 0,10, 0,33; p <0,0001) para los pacientes con estadio IB-IIIa. A los 24 meses, el 98% de los pacientes del grupo de osimertinib (IC del 95%, 95 a 99) y el 85% de los del grupo de placebo (IC del 95%, 80 a 89) estaban vivos y no tenían enfermedad en el SNC en la población con estadio IB-IIIa. No se alcanzó la mediana de SLE en el SNC en el grupo de osimertinib frente a 48,2 meses (IC del 95%: NA, NA) en el grupo de placebo. La mediana en el grupo de placebo debe interpretarse con precaución debido al muy bajo número de pacientes en riesgo más allá de los 42 meses (con solo 1 paciente en riesgo a los 48 meses). Los resultados de la recurrencia de la enfermedad en el SNC se resumen en la tabla 2.

Tabla 2: Resumen de la recurrencia de la enfermedad en el SNC. Supervivencia libre de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), según la evaluación del investigador en la población general.

Stage II-IIIa patients	Osimertinib (N=233)	Placebo (N=237)
Number (%) of patients with events ^a	4 (1,7)	32 (13,5)
CNS recurrence	3 (1,3)	27 (11,4)
Death ^b	1 (0,4)	5 (2,1)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0,14 (0,07; 0,27)	
2-sided p-value	< 0,0001	
Overall population	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
Number (%) of patients with events ^a	6 (1,8)	39 (11,4)
CNS recurrence ^d	4 (1,2)	33 (9,6)
Death ^b	2 (0,6)	6 (1,7)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0,18 (0,10; 0,33)	
2-sided p-value	< 0,0001	

^a Disease-free survival events are defined as disease recurrences in the CNS, or death. Disease-free survival events that do not occur within 2 scheduled visits (plus visit window) of the last evaluable assessment (or randomization) are censored and therefore excluded in the number of events.

^b Death in the absence of CNS disease recurrence, or death occurring within 2 visits of baseline where the patient has no evaluable assessments or no baseline data.

^c The analysis was performed using an unstratified log rank test due to low event counts in the strata combinations. A hazard ratio < 1 favours osimertinib. The HR and CI are obtained directly from the U and V statistics (Berry et al 1991; Selke and Siegmund 1983).

^d Patients E5708002 (osimertinib arm) and E4314002 (placebo arm) were included in both Table 14.1.9.1 and Table 14.1.9.2 as having CNS recurrence.

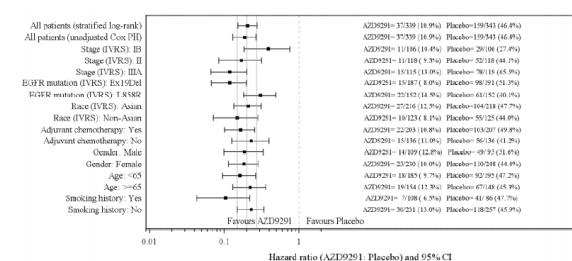
however, those patients had CNS metastases at baseline and were therefore censored at Day 1 and are therefore not counted as having CNS recurrence in this analysis.

DCO: 17 January 2020

Análisis de subgrupos

La SLE en todos los subgrupos predefinidos analizados en pacientes en estadio IB-IIIa favoreció a osimertinib vs. placebo. En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la SLE en pacientes en estadio IB-IIIa.

Figura 3: Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia libre de enfermedad en estadio IB-IIIa (Conjunto de análisis completo: población global)



The analysis was performed using a Cox proportional hazards model including treatment, subgroup and a treatment-by-subgroup interaction term. Subgroup categories with less than 20 events were excluded from the analysis. A hazard ratio < 1 favours osimertinib. DCO: 17 January 2020

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio for Disease Recurrence or Death (95% CI)
Overall	682	0.20 (0.15-0.27)
Stratified log-rank test		0.19 (0.13-0.27)
Unadjusted Cox proportional hazards model		0.19 (0.10-0.33)
Sex		0.18 (0.11-0.28)
Male	204	
Female	478	
Age		0.16 (0.08-0.26)
<65 yr	380	
≥65 yr	302	0.22 (0.13-0.36)
Smoking history		0.10 (0.04-0.22)
Yes	194	
No	488	0.23 (0.15-0.34)
Race		0.21 (0.13-0.31)
Asian	434	
Non-Asian	248	0.15 (0.07-0.28)
Stage		0.39 (0.18-0.76)
IB	212	
II	236	0.17 (0.08-0.31)
IIIa	234	0.12 (0.07-0.20)
EGFR mutation		0.12 (0.07-0.20)
Ex19del	378	
L858R	304	0.31 (0.18-0.49)
Adjunct chemotherapy		0.16 (0.10-0.26)
Yes	410	
No	272	0.23 (0.13-0.40)

Los resultados de un análisis de sensibilidad indicaron interacción cuantitativa en la SLE para el tipo de mutación EGFR (Ex19del/L858R) ($p = 0,0115$) y el estadio de la enfermedad (IB/II/IIIa) ($p = 0,0546$), con mayor magnitud de beneficio para los pacientes con mutaciones Ex19del que aquellos con mutaciones L858R, y en pacientes con enfermedad en estadio II y IIIa que en pacientes con enfermedad en estadio IB. No se identificó interacción cualitativa, lo que sugiere que la dirección del beneficio del tratamiento es consistente en todos los subgrupos.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Un aspecto de especial relevancia en el tratamiento adyuvante es la evaluación de la toxicidad. Aunque actualmente no hay opciones de tratamiento específicas en pacientes con CP en estadio temprano después de la cirugía, el tratamiento adyuvante se administra por un riesgo de progresión más que por la enfermedad en sí

misma. Aunque el CP de alto riesgo de recaída sería motivo para el abordaje adyuvante, se debe tener en cuenta que un porcentaje de pacientes pueden curarse sólo con cirugía, por lo que algunos pacientes del estudio pivotal ADAURA, podrían haber estado expuestos al riesgo potencial de presentar reacciones adversas con osimertinib y sin beneficio del tratamiento. En concreto, los pacientes con CPNM en estadio IB, donde la tasa de recurrencia después de una mediana de seguimiento de 5,2 años es de aproximadamente el 45% (25).

Aunque la seguridad de osimertinib no generó preocupaciones importantes en el ensayo ADAURA, solo 40 pacientes (11,9%) completaron 3 años de tratamiento, incluidas las interrupciones del tratamiento, y 8 pacientes (2,4%) tuvieron 3 años de exposición real a osimertinib en los pacientes en estadio IB-IIIa, lo que genera cierta incertidumbre, por lo que se hace necesario tener datos de seguimiento más prolongado. En la mayoría de los pacientes, la causa de que no se completaran los 3 años de tratamiento fue motivada por ser un análisis intermedio prematuro.

Por otro lado, los resultados de SG en el momento del corte de datos eran bastante inmaduros, con un total de 9 (2,7%) muertes en el brazo de osimertinib y 20 (5,8%) en el brazo de placebo en los pacientes en estadio IB-IIIa, por lo que se desconoce hasta qué punto el retraso en el tiempo hasta la recurrencia puede traducirse en un beneficio real en términos de SG. También se tiene que tener en cuenta que los criterios de valoración posteriores a la recurrencia fueron solo exploratorios, y que se dispone de datos limitados sobre el tipo de tratamiento después de la recurrencia. Además se permitió a los pacientes del brazo placebo cruzar al brazo de osimertinib en la recurrencia, por lo que será difícil estimar la magnitud del efecto en SG.

Otra de las limitaciones del estudio ADAURA, se refiere al número de pacientes con episodios de recurrencia en el SNC, que aunque fue menor en el grupo de osimertinib ($n = 4$) en comparación con el grupo de placebo ($n = 33$) en la población general (estadio IB-IIIa). Este análisis no estaba preespecificado, los resultados fueron analizados de manera exploratoria y el número de pacientes en este análisis fue muy limitado.

Una de las limitaciones importantes para valorar el beneficio clínico de este ensayo es el hecho de haber realizado un análisis intermedio no planificado que lleva a abrir el ciego cuando los datos aun son muy inmaduros. Por ello, muchas variables aun no han alcanzado la mediana y por ello estos resultados deben ser confirmados con un análisis posterior cuando ocurra el mínimo número de eventos previstos en el análisis estadístico y para el cual fue diseñado el tamaño del estudio. El plan de análisis inicial para el criterio de valoración principal (pacientes en estadio II/IIIa) no incluyó un análisis intermedio y se planificó realizarlo después de 247 eventos de SLE (50% de madurez según el tamaño de muestra planificado de 490 sujetos). Finalmente, se realizaron dos análisis provisionales no planificados de SLE en la población en estadio II/IIIa, con 86 eventos de SLE y 156 eventos de SLE recomendado por

el IDMC, debido al beneficio observado para los pacientes tratados con osimertinib. Los resultados informados se basan en un análisis intermedio con 156 eventos, por lo que disponer de un análisis actualizado de SLE con datos más maduros podría confirmar los resultados de este análisis.

Por otro lado, se desconoce la eficacia de osimertinib en la enfermedad metastásica cuando ya se ha administrado como terapia adyuvante, lo que significaría que habría una proporción importante de pacientes que no se podrían beneficiar del tratamiento con osimertinib en la recaída (31). El tratamiento óptimo después de la recaída a osimertinib adyuvante requerirá de una mayor investigación.

A pesar de las limitaciones e incertidumbres, osimertinib ha mostrado un aumento relevante en la SLE, que podría traducirse en una reducción de las recaídas y sin empeoramiento de la calidad de vida.

Las incertidumbres relacionadas con la inmadurez de los resultados se abordarán y requerirán confirmación en el contexto de un estudio postautorización (PAES) con objeto de proporcionar los resultados finales del estudio ADAURA, que deberán ser presentados a la EMA para su evaluación, que no se esperan hasta el segundo trimestre de 2024.

Evaluaciones por otros organismos

Las guías SEOM de CPNM aún no han incorporado recomendaciones en la adyuvancia con los nuevos tratamientos al ser anteriores a la aprobación de osimertinib en este contexto (32). Es esperable que, en próximas ediciones se incorporen recomendaciones al respecto.

Las guías ESMO para el tratamiento del CPNM en estadios tempranos y localmente avanzados, han sido actualizadas en septiembre de 2021, incorporando la recomendación de tratamiento con osimertinib adyuvante en pacientes con CPNM en estadio IB-IIIa con mutación EGFR positiva completamente reseca hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o un máximo de 3 años (33).

Las guías NCCN del manejo del CPNM, en su versión de 2021 (v1), recomiendan quimioterapia en pacientes de alto riesgo y considerar osimertinib en adyuvancia en pacientes con CPNM en estadio IB-IIIa con mutación EGFR positiva completamente reseca y en pacientes en estadio IB-IIa de alto riesgo que han recibido previamente quimioterapia adyuvante o en pacientes en los que la quimioterapia basada en platino no esté recomendada (23).

Hay una evaluación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en curso [ID3835]. Mientras, se ha autorizado el uso expandido de osimertinib para el acceso temprano al tratamiento en aquellos pacientes que pueden obtener mayor beneficio (34).

Seguridad (28-30)

Los datos de seguridad de osimertinib en adyuvancia provienen del estudio pivotal fase 3 ADAURA. La población de seguridad incluyó a 680 pacientes, 337 pacientes recibieron al menos una dosis de tratamiento con osimertinib y 343 pacientes recibieron al menos una dosis de placebo. Dos pacientes aleatorizados a osimertinib no recibieron tratamiento del estudio por lo que no se incluyeron en el análisis de seguridad. Sólo 40 pacientes (11,9%) completaron 3 años de tratamiento. El 60,8% de los pacientes del grupo de osimertinib todavía estaban en tratamiento a fecha de corte de los datos.

Los datos de seguridad del ensayo ADAURA se combinaron con los datos globales de seguridad con osimertinib presentados previamente procedentes de 1.142 pacientes con CPNM avanzado/metastásico con mutación del EGFR positiva que recibieron al menos una dosis de osimertinib en los estudios AURA, extensión AURA, AURA2, AURA3 y FLAURA (309 pacientes recibieron osimertinib en primera línea en los estudios FLAURA y AURA1 y 833 pacientes en segunda línea o posterior en los estudios AURA1, AURA2 y AURA3). La población agrupada no incluyó pacientes que cruzaron a osimertinib después de la progresión de la enfermedad.

A fecha de corte 17-Enero-2020, el 99,7% y el 100% de los pacientes en el brazo de osimertinib y placebo, respectivamente recibieron las dosis programadas, el 54,3% vs. 41,7%, respectivamente interrumpieron alguna dosis, de los que en un 31,5% vs. 10,5% fue por acontecimientos adversos (AA) y en un 29,7% vs. 31,5%, respectivamente, fueron olvidos en la toma del tratamiento por parte del paciente. Las reducciones de dosis se realizaron en el 14,5% y 0,9% de los pacientes en el brazo de osimertinib y placebo, respectivamente. El 11,0% vs. 2,9% de los pacientes en el grupo de osimertinib y placebo respectivamente, suspendieron el tratamiento por AA, de los que en un 9,2% vs. 1,5% estuvieron relacionados con el tratamiento.

En el estudio pivotal, experimentaron al menos un AA el 97,6% vs. 89,2% de los pacientes que recibieron osimertinib y placebo respectivamente, de los cuales fueron AA relacionados con el tratamiento (AART) en el 90,5% vs. 56%, respectivamente. Los AA de grado ≥ 3 se notificaron en el 20,2% vs. 13,4%, de los cuales un 9,5% vs. 2,3% estuvieron relacionados con el tratamiento. Los AA graves se comunicaron en el 16,0% vs. 12,2%, y en el 2,4% y 0,6%, respectivamente estuvieron relacionados con el tratamiento. En el estudio ADAURA, 9 pacientes (2,7%) en el brazo de osimertinib y 20 pacientes (5,8%) en el brazo de placebo fallecieron; sin embargo, no se informaron AA fatales en el grupo de osimertinib y hubo un fallecimiento (por embolia pulmonar) en el grupo de placebo, que no se relacionó con el mismo.

Los AA que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) fueron, para osimertinib vs. placebo: diarrea (46,3% vs. 19,8%), paroniquia (25,2% vs. 1,5%), sequedad cutánea (23,4% vs. 6,4%), prurito (19,3% vs. 8,7%), tos (18,4% vs. 16,6%), estomatitis (17,5% vs. 4,1%), nasofaringitis (13,9% vs. 10,2%), infecciones del tracto respiratorio

superior (13,4% vs. 10,2%), disminución del apetito (13,1% vs. 3,8%), aftas bucales (11,6% vs. 2,3%) y dermatitis acneiforme (11,0% vs. 4,7%).

Los AA de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 1\%$) considerados por el investigador como causalmente relacionados con el tratamiento fueron, para osimertinib vs. placebo: diarrea (2,4% vs. 0,3%), estomatitis (1,8% vs. 0%), paroniquia (0,9% vs. 0%) y neumonía (1,2% vs. 1,2%). Otros AA de grado ≥ 3 con osimertinib fueron: hipertensión, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), gastroenteritis, infección del tracto respiratorio superior, disminución del apetito, cataratas y fractura de fémur, EPI (3%) e insuficiencia cardíaca (4,9%).

Los AA graves (informado en ≥ 2 pacientes) con osimertinib fueron: neumonía (1,5%), cataratas (0,9%), diarrea, insuficiencia renal aguda, urolitiasis y fractura de fémur (0,6% cada una).

Los AA de especial interés (AAEI) comunicados para osimertinib en el estudio ADAURA estuvieron en línea con los previos conocidos, EPI/neumonitis (10 pacientes [3%] osimertinib vs. 0% placebo), prolongación del intervalo QT del ECG (22 pacientes [6,5%] osimertinib vs. 4 pacientes [1%] placebo), insuficiencia cardíaca (16 pacientes [4,7%] osimertinib vs. 10 pacientes [2,9%] placebo), fracción de eyección (FEVI) disminuida (osimertinib: 12 pacientes [3,6%] vs. 10 pacientes [2,9%] placebo).

Los AAEI de EPI/neumonía comunicados con osimertinib fueron leves o moderados, uno fue grave que precisó hospitalización y no se informaron AA de EPI mortales. La mayoría de los pacientes con EPI fueron de etnia japonesa (6/10 pacientes). Tras integrar los datos del estudio ADAURA con los datos de los estudios en el entorno de tratamiento avanzado/metastásico, el número total de EPI mortales fue de 5 pacientes (0,3%).

También los AAEI de insuficiencia cardíaca fueron de gravedad leve o moderada. El 1,6% (5/312) de los pacientes tratados con osimertinib y el 1,5% (5/331) de los pacientes tratados con placebo en el ensayo ADAURA tuvieron descensos de la FEVI mayores o iguales a 10 puntos porcentuales y FEVI < 50%. En todos los ensayos del programa de desarrollo clínico de osimertinib, los pacientes con QTcF > 470 mseg o cualquier anomalía clínicamente importante en el ritmo o la conducción, o con cualquier factor que aumentase el riesgo de prolongación del QT fueron excluidos de los estudios. No se notificaron AA de arritmia en pacientes tratados con osimertinib en la población con tratamiento en adyuvancia.

Los eventos cardíacos, la prolongación del intervalo QT, la insuficiencia cardíaca, la miocardiopatía y los AA hematológicos asociados con una disminución en los recuentos de neutrófilos, linfocitos, leucocitos y plaquetas en el ensayo ADAURA fueron consistentes con los previamente conocidos para osimertinib y la mayoría fueron manejables. No se observaron cambios clínicamente significativos en los valores medios de albúmina, calcio, glucosa, magnesio, potasio o sodio durante el tratamiento

con osimertinib, y no hubo diferencias entre los brazos de tratamiento. En el grupo de osimertinib, se observó un ligero aumento la creatinina sérica basal y disminución en el aclaramiento de creatinina. No se observaron cambios clínicamente importantes con respecto a las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina total durante el tratamiento con osimertinib, y no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento.

Un total de 266 pacientes en la población con CPNM en estadio IB-IIIa habían interrumpido el tratamiento del estudio antes de la duración prevista del tratamiento de 3 años: 92 pacientes (27,3%) en el brazo de osimertinib y 174 pacientes (50,7%) en el brazo de placebo. 37 (11%) pacientes en el brazo de osimertinib y 10 (2,9%) pacientes en el brazo de placebo interrumpieron el tratamiento por AA, si bien, la mayoría se informaron cómo no graves o de gravedad leve o moderada. En el grupo de placebo el motivo más frecuente para la interrupción del tratamiento fue la recurrencia de la enfermedad (148 pacientes). Tres pacientes del grupo de placebo (0 pacientes del grupo de osimertinib) interrumpieron el tratamiento debido a un incumplimiento grave del protocolo.

En el ensayo ADAURA las modificaciones de dosis (interrupción del tratamiento y/o reducción de la dosis) fueron del 28,8% en el grupo de osimertinib y del 11,4% en el grupo de placebo. Se notificaron reducciones de dosis en el 15% de los pacientes del grupo de osimertinib y en el 1% del grupo de placebo, en el 8,6% vs. 0,9%, respectivamente, fueron por AA. Los AA que llevaron a reducir la dosis en más de un paciente en el grupo de osimertinib fueron: estomatitis (5 pacientes; 1,5%), paroniquia (4 pacientes; 1,2%) e hipertensión, diarrea, náuseas y prolongación del intervalo QT en el ECG (2 pacientes cada uno; 0,6%) y no se notificaron en más de un paciente en el grupo de placebo. Estos AA (con la excepción de la hipertensión y las náuseas) son reacciones adversas de osimertinib ya conocidas. La mayoría de los AA que llevaron a una reducción de la dosis fueron de gravedad leve o moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. En cuanto a los AA que llevaron a la interrupción de la dosis, se notificaron en el 23,7% de los pacientes del grupo de osimertinib y en el 10,8% de los pacientes del grupo de placebo, siendo los AA más frecuentes diarrea (13 pacientes, 3,9%) y estomatitis (8 pacientes, 2,4%), que son reacciones adversas ya descritas previamente.

En general, osimertinib fue bien tolerado con un perfil de seguridad coherente con el previo conocido, siendo las reacciones adversas más frecuentes la diarrea, la paroniquia, la piel seca y el prurito. La alopecia, la epistaxis, el síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (PPES), la disminución del apetito, la urticaria, y el aumento de la creatinina en sangre son nuevas reacciones adversas con osimertinib, con la evaluación de los resultados de seguridad en el estudio ADAURA. No se produjeron AA que provocaran la muerte en el brazo del osimertinib y con pocos AA de grado 3-4.

En el ensayo ADAURA hubo menos reacciones adversas de grado ≥ 3 (6,8%) que en la población agrupada con enfermedad avanzada/metastásica de otros ensayos (11,0% para pacientes de primera línea y 8,2% para pacientes de segunda línea o más). También hubo menos reacciones adversas graves (0,9%) con osimertinib en adyuvancia que en la población agrupada con enfermedad avanzada/metastásica (4,2% para pacientes de primera línea y 2,9% para pacientes de segunda línea o más).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso se aplicaría con la consideración de que este tratamiento supone un nuevo enfoque en la terapia adyuvante.

En la versión actual ESMO-MCBS v1.1., osimertinib se clasifica en la “clase A”, el valor más alto de una escala de 3 (A-B-C): Improvement in DFS alone (primary endpoint) without mature survival data (35) en el entorno de la terapia adyuvante.

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano es la curación. El tratamiento del CPNM en estadio temprano consiste en un tratamiento multimodal, que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia. El pilar del tratamiento es la cirugía radical con resección quirúrgica completa (36). La radioterapia puede proporcionar un control local adecuado de la enfermedad y es el tratamiento de elección en pacientes médicamente inoperables. Por lo general la afectación ganglionar y los tumores con un tamaño de al menos 4 centímetros son susceptibles de recibir quimioterapia a base de platino que proporciona un beneficio en supervivencia del 5% a 5 años en comparación con la observación (37) y ha sido el estándar de atención (38) en los pacientes con CPNM en estadio II-IIIa reseccionado.

Después de una mediana de seguimiento de 5,2 años, la tasa de recurrencia oscila entre el 45% para los pacientes con enfermedad en estadio IB y el 76% para los pacientes con enfermedad en estadio III, independientemente del uso de quimioterapia posoperatoria (25). Las tasas de supervivencia a cinco años oscilan entre el 36% para los pacientes con enfermedad en estadio patológico IIIa y el 71% para los pacientes con enfermedad en estadio patológico IB (39).

Osimertinib es el primer EGFR-TKI aprobado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con CPNM estadios IB-IIIa tras la resección completa del tumor que presenta mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R), con o sin quimioterapia adyuvante previa, hasta la recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 3 años, en base a los resultados del ensayo clínico ADAURA de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado

con placebo. En este ensayo, osimertinib demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población objetivo primaria (estadios II y IIIa), con una mediana de SLE no alcanzada en el grupo de osimertinib y de 19,6 meses en el grupo de placebo, tras una mediana de seguimiento de 22,1 meses y de 14,9, respectivamente (11,2% de eventos en el grupo de osimertinib y 54,9% en el grupo de placebo) y una HR de 0,17; IC del 99,06%, 0,11 a 0,26; $p < 0,0001$. En pacientes con enfermedad en estadios IB-IIIa, la HR fue de 0,20; IC del 99,12%, 0,14 a 0,30; $p < 0,0001$ (mediana de SLE no alcanzada en el brazo de osimertinib y de 27,5 meses en el brazo de placebo, tras una mediana de seguimiento de 22,5 y de 18,7, respectivamente). Los resultados de los análisis de sensibilidad realizados fueron consistentes con el análisis primario tanto para la población en estadio II-IIIa como para la población en estadio IB-IIIa.

El IDMC recomendó el desenmascaramiento del ensayo ADAURA antes de lo previsto, al observar un beneficio sustancial en el grupo de pacientes que estaban recibiendo osimertinib, la apertura del doble ciego fue sólo para el promotor con fines estadísticos. La SLE se planificó inicialmente sin un análisis intermedio y debería haberse evaluado cuando hubieran sucedido 247 eventos (50% de madurez), pero finalmente, se llevó a cabo un análisis intermedio después de 156 eventos (33% de madurez). Con un total de 29 muertes en la población en estadio IB-IIIa (2,7% en el grupo de osimertinib y 5,8% en el grupo de placebo), los datos de SG en el momento del análisis de resultados fueron muy inmaduros. Tras una mediana de seguimiento de la SG de 26,1 meses en el grupo de osimertinib y de 25,9 meses en el grupo de placebo, no se alcanzó el umbral preespecificado para la significación estadística (HR 0,48; IC del 99,98%: 0,12, 1,98; $p=0,0553$), estos resultados se consideran exploratorios, atendiendo al procedimiento de prueba jerárquico realizado.

Los resultados de eficacia obtenidos antes de lo planificado podrían haber introducido sesgos y el efecto del tratamiento estar sobreestimado, por tanto, será necesario disponer de datos de eficacia más maduros, que confirmen los resultados iniciales. La apertura del doble ciego únicamente para el promotor fue con fines de evaluación estadística de resultados, manteniendo a los pacientes e investigadores sin conocer la asignación de los tratamientos individuales, por lo que el doble ciego de tratamiento continua intacto, garantizando la evaluación de otras variables como la SG. Se realizó el análisis no planificado de SLE habiendo transcurrido solo 85 eventos de recurrencia en el brazo experimental y 156 eventos en el brazo placebo, una vez que la asignación alfa fue sometida a revisión para controlar el error general de tipo I (30). Otra de las preocupaciones que plantea la inmadurez de los datos de SG hace referencia a cómo el retraso en el tiempo hasta la recurrencia puede traducirse en un beneficio real en términos de supervivencia. El titular de la autorización de comercialización de osimertinib deberá proporcionar los resultados finales del estudio ADAURA, cuando se hayan

observado aproximadamente 94 muertes en el estadio II-III A (aproximadamente 20% de madurez).

La razón para evaluar la SLE y la SG primero en los pacientes en estadio II-III A y luego en la población en estadio IB-III A, se debió al supuesto que los pacientes con enfermedad en estadio IB tienen un mejor pronóstico y menos eventos de recurrencia que los pacientes con enfermedad en estadio II-III A. Las variables de eficacia del estudio ADAURA, en general, siguen las directrices de la EMA, y la SLE como criterio de valoración primario se puede considerar aceptable en el contexto adyuvante, al considerar también la SG, aunque esta como variable secundaria.

En el grupo de osimertinib, la mayoría de las recurrencias fueron locales/regionales, mientras que en el grupo de placebo la mayoría de las recurrencias fueron distantes. Sin embargo, los datos son muy inmaduros y el número de pacientes tratados con osimertinib que experimentaron recurrencia fue muy limitado. Después de la recurrencia, a los pacientes del grupo de placebo se les permitió recibir osimertinib y aunque confundirá los datos de SG, se considera aceptable. Cabe resaltar que el análisis de las variables exploratorias, como la SLP y el tiempo hasta el siguiente tratamiento, también parecen favorecer al grupo de osimertinib, aunque estos resultados fueron inmaduros. En el grupo de osimertinib, el 9,1% de los pacientes recibieron un tratamiento posterior en comparación con el 36,4% en el grupo de placebo. Estos criterios de valoración exploratorios se consideran particularmente relevantes ya que existe un riesgo de desarrollo de resistencia con osimertinib que posiblemente podría afectar la eficacia de la terapia de la siguiente línea.

Según un análisis exploratorio de la recurrencia en el SNC, el tratamiento con osimertinib también puede reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad en el SNC en comparación con placebo, aunque los resultados se basan en muy pocos eventos. Los pacientes que recibieron osimertinib tuvieron menos recaídas locorregionales y a distancia y menos eventos de recurrencia en el SNC que los que recibieron placebo (1% vs. 10%). Las metástasis cerebrales son frecuentes en CPNM y confieren mal pronóstico (40), en particular, se ha sugerido que las mutaciones de EGFR son un predictor de metástasis cerebrales en pacientes con CPNM en estadio I a III (41). En el ensayo ADAURA, se observó un aumento clínicamente significativo en la SLE en el SNC con osimertinib. A los 24 meses, el 98% de los pacientes que recibieron osimertinib y el 85% de los que recibieron placebo estaban vivos sin enfermedad en el SNC.

Los resultados de eficacia del ensayo ADAURA fueron consistentes para todos los subgrupos analizados, incluidos los estadios IB, II y III A, raza (asiática y no asiática), tipo de mutación EGFR y quimioterapia adyuvante previa. El análisis de subgrupos (especificado a priori y estratificada la aleatorización en base al tipo de mutación) sugieren una mayor eficacia de osimertinib en los pacientes con mutaciones Ex19del (HR: 0,12; IC95: 0,07-0,20) en comparación con L858R (HR: 0,31; IC 95%: 0,18-0,49).

Esta tendencia también se observó en análisis exploratorios llevados a cabo con otros TKI, si bien no se puede asumir una superioridad de osimertinib en pacientes con mutaciones Ex19del en comparación con pacientes con la mutación L858R.

Los pacientes con enfermedad en estadio II (HR: 0,17) y III A (HR: 0,12) parecen beneficiarse más que los pacientes con enfermedad en estadio IB (HR: 0,39). Si bien, el índice de riesgo (incluido el IC95%) de todos los subgrupos fue inferior a 1, lo que implica un riesgo menor de recurrencia de la enfermedad o muerte con osimertinib que con placebo (30).

El beneficio en SLE con osimertinib se observó independientemente de si los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante o no, si bien, el número de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante previo a base de platino fue menor en el subgrupo de pacientes con estadio IB (26,4%) en comparación con los pacientes con estadio II-III A (75,5%), probablemente por el beneficio de la quimioterapia adyuvante menor en pacientes en estadio IB. Sin embargo, la decisión de administrar quimioterapia adyuvante fue previa al inicio del ensayo y no se dispone de información de los factores de riesgo en pacientes en estadio IB que los hicieran candidatos a recibir quimioterapia adyuvante, si bien, se analizaron los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes en estadio IB que habían recibido quimioterapia adyuvante frente a los que no la recibieron y el beneficio del tratamiento con osimertinib se mantuvo en el subgrupo de pacientes en estadio IB que no recibieron quimioterapia adyuvante.

Era requisito para participar en el estudio la resección quirúrgica completa previa del tumor, la presencia de una de las 2 mutaciones comunes de EGFR que se sabe que están asociadas con la sensibilidad de EGFR-TKI (Ex19del, L858R) y presentar un estado funcional ECOG 0-1. La exclusión de pacientes con otras mutaciones de EGFR menos frecuentes ya se había realizado en ensayos clínicos anteriores (ensayo FLAURA), y aunque los datos de estudios in vitro e in vivo indican que osimertinib podría ser eficaz también en pacientes con otras mutaciones activadoras del EGFR (29), debido a la falta de datos clínicos en el entorno adyuvante en estos pacientes, no se puedan extraer conclusiones de seguridad y eficacia con osimertinib con los datos disponibles. Los pacientes en estadio IA fueron excluidos del estudio, al presentar menor riesgo de recurrencia, y no se recomienda el tratamiento adyuvante en práctica clínica. Los pacientes con tratamiento neoadyuvante y los pacientes con radioterapia pre o postoperatoria fueron excluidos del estudio.

El protocolo del estudio se modificó dos veces hasta la fecha de corte de datos de 17 de enero de 2020. En general, no se considera que estas enmiendas al protocolo hayan tenido un impacto en los resultados como tampoco las desviaciones del protocolo.

La elección del placebo como comparador se considera aceptable, ya que actualmente no hay opciones de

tratamiento disponibles para esta población de pacientes después de la resección del tumor ± quimioterapia adyuvante. Y aunque los factores de estratificación fueron adecuados, hubiera sido apropiado incluir como factor de estratificación la administración o no de quimioterapia adyuvante previa, si bien el hecho de que el análisis de subgrupos para la SLE no mostrara diferencias importantes según la quimioterapia adyuvante previa crea menos incertidumbre.

El período de tratamiento de 3 años para recibir osimertinib en adyuvancia se basó en los resultados previos del estudio RADIANT con erlotinib (42) y en la tolerancia a osimertinib en estudios previos, aunque la duración óptima del tratamiento en el entorno adyuvante es un tema no resuelto. En general las reacciones adversas con osimertinib ocurren al principio del tratamiento, sin que se haya observado un riesgo significativo con el tratamiento a más largo plazo. Pero dado que en el entorno adyuvante es clave demostrar la seguridad a largo plazo, se deben presentar datos de seguridad actualizados para confirmar el perfil de toxicidad de osimertinib a largo plazo.

En general, las características demográficas y de los pacientes fueron concordantes entre los brazos de tratamiento, sin que se evidenciaron discrepancias notables en ninguna característica. Las características demográficas y de los pacientes con enfermedad en estadio II-IIIa coincidieron con esta población en estadio IB-IIIa (la mayoría eran mujeres y asiáticos, con una mediana de edad de 63,0 años), con características bien equilibradas entre los brazos de tratamiento. Si bien la indicación incluye el CPNM (escamoso y células grandes incluidos), el 97% de los pacientes incluidos en el estudio pivotal tenía histología de adenocarcinoma.

Para evaluar la HRQoL se utilizó el cuestionario SF-36v2 que se considera apropiado. La tasa de cumplimiento fue en general alta (> 90%) hasta la semana 144, y posteriormente se observó una ligera disminución. En general, la HRQoL se mantuvo en ambos brazos hasta 30 meses, y al menos el 70% de los pacientes de la población en estadio II-IIIa no experimentaron un deterioro clínicamente significativo en el componente físico del SF-36 o la muerte (70% vs. 76% para osimertinib y placebo, respectivamente), o en el componente mental del SF-36 o muerte (70% vs. 71% para osimertinib y placebo, respectivamente). Sin embargo, los resultados se consideran descriptivos al no poder finalizar los cuestionarios.

En cuanto al perfil de seguridad de osimertinib, en el ensayo ADAURA, un porcentaje elevado (97,6%) de pacientes tratados con osimertinib notificaron AA, aunque la mayoría fueron de gravedad leve o moderada y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento, siendo en general bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Los AA notificados con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron diarrea, paroniquia y piel seca, consistentes con el perfil de seguridad conocido de osimertinib. La diarrea, las erupciones cutáneas, el acné y la estomatitis ocurren al principio del tratamiento, sin un aumento del riesgo con el tratamiento prolongado con osimertinib. Se identificaron

varias reacciones adversas nuevas (alopecia, epistaxis, eritrodisestesia palmoplantar, ulceración de la boca, disminución del apetito y aumento de la creatinina en sangre) y la urticaria como un AA frecuente. La proporción de pacientes con un AA graves o AA de grado ≥ 3 fue menor en el grupo de osimertinib del ensayo ADAURA que en los estudios en CPNM en estadio avanzado/metastásico (con la excepción de diarrea y estomatitis), en línea con lo que se podría esperar en una población de pacientes con enfermedad en estadio más temprano, ya que la incidencia de AA aumenta con líneas de tratamiento posteriores. Los AA de grado ≥ 3 notificados con mayor frecuencia en pacientes tratados con osimertinib fueron neumonía y embolia pulmonar. A pesar de una exposición más prolongada a osimertinib en el estudio ADAURA, se notificaron AA de grado ≥ 3 y AA graves en una proporción similar en ambos brazos de tratamiento y en menor proporción en pacientes tratados con osimertinib en la población adyuvante de lo que se había observado previamente en la población con CPNM avanzado/metastásico.

Se ha notificado toxicidad ocular en pacientes tratados con osimertinib. En el ensayo ADAURA, se observó una mayor incidencia de cataratas en pacientes tratados con osimertinib en comparación con placebo (2,7% vs. 1,2%), por lo que se mantendrá bajo estrecha vigilancia. La mayoría de los pacientes que informaron un AA de cataratas fueron asiáticos y mujeres.

La recurrencia de la enfermedad (según la evaluación del investigador) fue la única razón informada de muerte en el grupo de osimertinib y fue la razón más común de muerte en el grupo de placebo. No hubo pacientes en el grupo de osimertinib que falleciera por AA, y aunque por el momento no se plantean preocupaciones en este sentido, se deben proporcionar resultados a más largo plazo para confirmar que esta tendencia continúa.

La EPI/neumonía y la insuficiencia cardíaca fueron de gravedad leve o moderada y con una frecuencia similar en el ensayo ADAURA y en el entorno avanzado/metastásico, aunque de menor gravedad. En el estudio ADAURA no se informaron AA de EPI mortales, mientras que en la población con CPNM avanzado/metastásico, por el momento se han observado 5 casos de EPI mortales. Tampoco hubo diferencias entre los brazos de tratamiento en el número de pacientes que experimentaron una disminución de la FEVI de ≥ 10 o FEVI $< 50\%$, teniendo en cuenta la mayor duración del tratamiento con osimertinib respecto a estudios previos en otros contextos de la enfermedad.

La frecuencia de AA que llevaron a la interrupción del tratamiento con osimertinib fue baja y la mayoría fueron de gravedad leve o moderada. La mayoría de los sujetos con interrupciones de la dosis reiniciaron el tratamiento.

En general, los datos de seguridad del ensayo ADAURA son consistentes con el perfil de seguridad conocido de osimertinib.

Hasta la fecha, se han llevado a cabo diferentes ensayos que investigan el tratamiento del CPNM con EGFR-TKI en el entorno adyuvante (42-49), si bien, por el momento sólo osimertinib está autorizado en la UE. El diseño heterogéneo de los ensayos, con diferencias en las poblaciones de pacientes y la duración del tratamiento adyuvante con TKI, ha dado lugar a resultados no concluyentes; los ensayos ADJUVANT (44), EVAN (45) y EMERGING (46) informaron solo sobre población asiática, lo que limita su generalización en la población occidental. En el estudio RADIANT (42) de fase 3, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo en pacientes con CPNM en estadio IB a IIIA completamente resecaado cuyos tumores EGFRm (n=161/973) para recibir erlotinib o placebo durante 2 años, la SLE favoreció a erlotinib (mediana de SLE de 46,4 meses con erlotinib y de 28,5 meses con placebo; HR 0,61; IC del 95%, 0,38 a 0,98; p = 0,039) pero no fue estadísticamente significativa debido al procedimiento de prueba jerárquico y resultados de SG inmaduros. En este estudio hubo una gran proporción de pacientes en estadio IB en el grupo de erlotinib y más pacientes en el grupo de placebo con enfermedad en estadio IIIA (42). En el estudio ADJUVANT (44) de fase 3, aleatorizado (1:1), abierto, en pacientes con CPNM con mutación EGFR en estadio II-IIIa resecaado recibieron gefitinib (n=111) durante 2 años o un régimen de quimioterapia (vinorelbina+cisplatino) de 4 ciclos (n=111), tras una mediana de seguimiento de 36,5 meses, la mediana de SLE (variable principal) fue de 28,7 meses con gefitinib y 18 meses con quimioterapia (HR 0,60, IC 95%: 0,42-0,87; p = 0,0054), los pacientes en estadio IIIA se beneficiaron más del tratamiento con gefitinib que los pacientes con estadio II, sin embargo, la duración del beneficio con gefitinib después de 24 meses se desconoce y los resultados de SG son inmaduros (43). En el estudio EVAN de fase 2, aleatorizado abierto, los pacientes con CPNM EGFRm en estadio IIIA resecaado recibieron erlotinib por 1 año o 4 ciclos de quimioterapia (vinorelbina+cisplatino), la SLE en el brazo de erlotinib se prolongó significativamente (45).

Un reciente metaanálisis mostró que los EGFR-TKI mejoran significativamente la SLE en estudios con <50% de pacientes en estadio I y > 30% de pacientes con CPNM estadio IIIA y que no mostraron mejoras significativas en la SLE en el entorno adyuvante en pacientes con CPNM en estadio I (50). Persiste la incertidumbre en administrar EGFR-TKI solo o en combinación con quimioterapia y, si se combina, la programación óptima del TKI en relación con la quimioterapia. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de resistencia adquirida, en particular mutaciones secundarias de T790M con el uso prolongado de TKI de primera y segunda generación en CPNM avanzado. Aunque con osimertinib a diferencia de los TKI de primera y segunda generación no se genera dicha resistencia adquirida (51), conocer los mecanismos de resistencia será importante en la selección del tratamiento en pacientes con CPNM con EGFRm. Los mecanismos de resistencia a osimertinib cuando se usan como terapia adyuvante aún no se han caracterizado. Actualmente, se están realizando estudios para identificar los mecanismos de resistencia secundaria a osimertinib. Probablemente,

datos más maduros de SG podrán ayudar a evaluar cómo actúa osimertinib sobre el desarrollo de resistencias secundarias y si la introducción temprana de osimertinib podría tener algún impacto en las siguientes líneas de tratamiento.

En el estudio JIPANG de fase 3, aleatorizado (1:1), abierto, en pacientes con CPNM no escamoso en estadio II-IIIa, se evaluó la eficacia de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante postoperatoria: pemetrexed+cisplatino vs. vinorelbina+cisplatino. No se observaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia libre de recurrencia (HR 0,98; IC del 95%, 0,81 a 1,20; p= 0,474) (52).

Osimertinib sería una terapia adyuvante adecuada en pacientes con CPNM EGFRm completamente resecaado en estadio IB-IIIa que hayan recibido una adyuvancia con quimioterapia basada en platino o no sean candidatos a la misma (26). No existe evidencia de eficacia de su uso en sustitución de la adyuvancia basada en platino para pacientes que son candidatos y pueden recibirla.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados de un análisis provisional no planificado del estudio fase 3 ADAURA, osimertinib en monoterapia en pacientes adultos con CPNM de histología predominantemente no escamosa estadio IB-IIIa después de una resección completa del tumor, con mutaciones activadoras del EGFR (Ex19del o L858R) y que no han recibido tratamiento previo con TKI-EGFR, ha demostrado ser superior a placebo, con un porcentaje de enfermedad recurrente de 11% con osimertinib vs 46% con placebo (HR 0,20; p <0,0001) estadísticamente significativa. La mediana de SLE no se alcanzó en el brazo de osimertinib y fue de 27,5 meses en el brazo de placebo. Las tasas de SLE de osimertinib vs. placebo a los dos años fueron del 89% vs. 52%, respectivamente.

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos preespecificados: pacientes con los diferentes estadios de la enfermedad IB, II y IIIA, pacientes con mutación EGFR positiva (Ex19del o L858R), pacientes que fueron tratados con cirugía seguida de quimioterapia y aquellos que recibieron cirugía solamente, así como en pacientes asiáticos y no asiáticos. Se observó un mayor beneficio en los subgrupos de pacientes con mutación Ex19del y pacientes con estadio II y IIIA.

Se observó una mejoría significativa con osimertinib en la SLE en el SNC comparada con placebo (HR: 0,18; p < 0,0001), sin embargo, se trata de un análisis exploratorio, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela.

Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis y no se alcanzó la significación estadística (HR 0,48; p=0,0553); por tanto, por el momento, se desconoce si el retraso en el tiempo hasta recurrencia tiene un impacto en términos de supervivencia global.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de osimertinib es el esperado para un TKI y en línea con el previo conocido, si bien, se identificaron nuevas reacciones adversas (alopecia, epistaxis, eritrodisestesia palmoplantar, aftas bucales, disminución del apetito y aumento de la creatinina en sangre). En general osimertinib fue bien tolerado, la mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada siendo las más frecuentes la diarrea, paroniquia, reacciones cutáneas, estomatitis, infecciones del tracto respiratorio superior y disminución del apetito. Las reacciones adversas que llevaron a suspender, modificar o interrumpir alguna dosis, así como las reacciones graves fueron menos frecuentes que en la población con CPNM avanzado/metastásico.

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

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

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

REFERENCIAS

1. Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf. (Acceso mayo 2021).
2. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2020.pdf. (Acceso mayo 2021).
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv192–iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf.
4. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso enero 2021).
5. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol 2006; 24: 2245–2251.
6. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). Clin Transl Oncol, 2015; 17(12):1020-9.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Journal of Thoracic Oncology 2018, Volume 10, Issue 9, 1243-1260. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
8. Midha A, Dearden S, McCormack R: EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). American journal of cancer research 2015, 5(9):2892.
9. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 2007;7:169-81.
10. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the Lung Cancer Mutation Consortium experience. J Thorac Oncol 2015;10:768-77.
11. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci. 2016 Sep;107(9):1179-86. doi: 10.1111/cas.12996. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27323238; PMCID: PMC5021039.
12. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25115305.
13. Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic therapy for stage IV non-smallcell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2017;35:3484- 515.
14. Wu YL, Planchard D, Lu S, et al. Pan Asian adapted clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a

- CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019;30:171-210.
15. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46.
 16. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
 17. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327- 34.
 18. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003;123:2096-103
 19. Cagle PT, Allen TC, Olsen RJ. Lung cancer biomarkers: present status and future developments. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1191-8
 20. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol* 2010;21: Suppl 7:vii196-vii198.
 21. Menéndez P, Sánchez Torres J. Guía Clínica. Diagnóstico y tratamiento cáncer de pulmón [Internet]. Fundación OncoSur. Madrid; 2009. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Cancer-de-Pulmon.pdf>
 22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PMID: 28881918.
 23. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Guías NCCN. Non–Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):254–266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013 Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/3/article-p254.xml> (Acceso junio 2021)
 24. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017;35: 2960-74.
 25. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030. Epub 2008 May 27. PMID: 18506026.
 26. Consonni D, Pierobon M, Gail MH, Rubagotti M, Rotunno M, Goldstein A, et al. Lung cancer prognosis before and after recurrence in a population-based setting. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 23;107(6):djv059. doi: 10.1093/jnci/djv059. PMID: 25802059; PMCID: PMC4838060.
 27. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
 28. Ficha técnica de Tagrisso® (osimertinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf. (Acceso junio 2021).
 29. European Public Assessment Report (EPAR) de Tagrisso® (osimertinib). Assessment Report Variation. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0039/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-004124-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 30. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
 31. Gyawali B, Prasad V. Making adjuvant therapy decisions with uncertain data. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):361-364. doi: 10.1093/annonc/mdz039. PMID: 30715160; PMCID: PMC6442649.
 32. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(1): 3–17. doi: 10.1007/s12094-018-1978-1.
 33. Remon J, Soria JC and Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Article in press. eUpdate 01 September 2021: Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4): iv1-iv21. Disponible en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904279-4>
 34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [ID3835]. Disponible en: <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/NIHR133568>. (Acceso junio 2021). *Res* 2020;9(3):944. doi: 10.21037/tlcr.2020.03.39.
 35. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs->

- scorecards?filterType=agent&mcbs_score_cards_form%5Btested-agent%5D=Osimertinib+3+years._Acceso junio 2021.
36. Parris BA, Leong S, Marshall H, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. Postoperative adjuvant EGFR-TKIs for resected EGFR-mutant NSCLC-opportunities and obstacles. *Ann Transl Med.* 2021 Apr;9(7):586. doi: 10.21037/atm-2020-133. PMID: 33987284; PMCID: PMC8105855.
37. Indini A, Rijavec E, Bareggi C, Grossi F. Novel treatment strategies for early-stage lung cancer: the oncologist's perspective. *J Thorac Dis.* 2020 Jun;12(6):3390-3398. doi: 10.21037/jtd.2020.02.46. PMID: 32642264; PMCID: PMC7330760..
38. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi89-98
39. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jan;11(1):39-51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009. PMID: 26762738.
40. Peters S, Bexelius C, Munk V, Leighl N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:139- 62.
41. Chang W-Y, Wu Y-L, Su P-L, Yang S-C, Lin C-C, Su W-C. The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis. *PLoS One* 2018; 13(2):e0192161.
42. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4007-14. doi: 10.1200/JCO.2015.61.8918. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324372.
43. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Janne PA, Govindan R, et al. SELECT: a multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected early-stage EGFR mutation-positive NSCLC. *J Clin Oncol* 2014 32:15_suppl, 7514-7514 (abstr 7514).
44. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174310.
45. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:863-73.
46. Zhong WZ, Chen KN, Chen C, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIa-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37:2235-45.
47. Li N, Ou W, Ye X, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without gefitinib in resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations: a randomized, phase II study. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2091-6.
48. Feng S, Wang Y, Cai K, et al. Randomized adjuvant chemotherapy of EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with or without icotinib consolidation therapy. *PLoS One* 2015;10:e0140794.
49. Huang Q, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. *Chest.* 2016 Jun;149(6):1384-92. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.017. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26836897.
50. Lu D, Wang Z, Liu X, et al. Differential effects of adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with different stages of non-small-cell lung cancer after radical resection: an updated meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:2677-90.
51. Lazzari C, Gregorc V, Karachaliou N, Rosell R, Santarpia M. Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis* 2020;12(5):2851-2858. doi: 10.21037/jtd.2019.08.30
52. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin for completely resected stage II to IIIa nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Jul 1;38(19):2187-2196. doi: 10.1200/JCO.19.02674. Epub 2020 May 14. PMID: 32407216.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Oncología. Subnodo Pulmón.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Asociación Española de Afectados por Cáncer de Pulmón, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.