PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 25-2022

OSIMERTINIB

80 mg Comprimido Recubierto

COMO MONOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA BRONCOPULMONAR NO MICROCÍTICO (CPNM) LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO CON MUTACIONES EN LA DELECIÓN DEL EXÓN 19 O LA MUTACIÓN L858R DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Marzo de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Osimertinib 80 mg Comprimido recubierto como monoterapia de primera línea en pacientes adultos con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones en la deleción del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 25-2022. Lima, Perú. Marzo de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 5

b. EPIDEMIOLOGÍA 6

c. TRATAMIENTO HABITUAL 7

V. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGIA A EVALUAR 8

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 8

b. MECANISMO DE ACCION 9

c. DOSIS 9

VI. RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC 9

a. SUMARIOS 9

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA 10

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 12

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS 12

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (ETS) 18

c. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA 20

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD 21

a. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS 21

IX. ESTATUS REGULATORIO 24

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA 24

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 25

X. COSTOS 25

a. ESTUDIO FÁRMACO- ECONÓMICOS 25

b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ 27

XI. RESUMEN **27**

XII. CONCLUSIÓN **31**

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

I. ANTECEDENTES

El Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (IREN-Centro) solicitó la inclusión de Osimertinib 80 mg Comprimido recubierto a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como monoterapia de primera línea en pacientes adultos con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones en deleción del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En la solicitud, la institución reporta tener 15 pacientes por año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Osimertinib
Formulación propuesta para revisión:	Osimertinib 80 mg comprimido recubierto
Verificación de Registro Sanitario (RS)[1]:	01 RS
Alternativas de PNUME[2]:	Erlotinib

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones en la deleción del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), osimertinib como monoterapia en primera línea es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación a erlotinib?

P	Pacientes adultos con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones en la deleción del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
I	Osimertinib
C	Erlotinib
O	Tasa de respuesta objetiva, sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Marzo 2022.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Perú - 2018. Fecha de acceso: Marzo 2022.
[3] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta marzo 2022.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) incluye todos los tipos de cáncer epitelial de pulmón excepto el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Los tipos más comunes son:

- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de células grandes y
- Adenocarcinoma.

Existen otros tipos menos frecuentes y variantes histológicas poco comunes en todos los tipos. Aunque el CPCNP se relaciona con el tabaquismo, es posible que se presenten adenocarcinomas en pacientes que nunca fumaron.[4]

En un tumor de pulmón existen diversos genes que pueden sufrir transformaciones dando lugar a las denominadas "mutaciones" y pueden ayudar a que el cáncer se disemine. Las mutaciones que contribuyen al crecimiento de los tumores en el cáncer de pulmón con frecuencia se producen en 1 o más de diversos genes, entre ellos se incluyen las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de los genes ALK, KRAS, BRAF, del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ROS1, RET, MET y TRK.

En el CPCNP en estadio más avanzado actualmente el análisis del tumor para la detección de la mutación de algunos de estos genes es una práctica habitual.[5]

[4] Instituto Nacional del Cáncer NIH. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. 4 de febrero de 2022
[5] American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Diagnóstico. Cancer net 01/2019

Mutaciones de EGFR

La sobreexpresión de EGFR es común en CPCNP. Se ha demostrado que los cánceres que sobre expresan EGFR tienen una mayor resistencia a la quimioterapia, un mayor potencial metastásico y, por lo tanto, un peor pronóstico. La estimulación de la vía de EGFR conduce a un aumento de la autofosforilación de una vía de tirosina quinasa asociada con este receptor. Esto conduce a una serie de eventos intracelulares que culminan en un aumento del potencial mitótico y del crecimiento de las células cancerosas, una mayor capacidad para hacer metástasis y un aumento de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos).

Rosell and et al. evaluaron la viabilidad de la detección a gran escala de mutaciones de EGFR en pacientes con CPCNP avanzado. Se encontraron mutaciones en el receptor en 350 de 2,105 pacientes (16,6 %), con mayor frecuencia en mujeres (69,7%), pacientes que nunca habían fumado (66,6%) y aquellos con adenocarcinomas (80,9%).

Un subconjunto de tumores de adenocarcinoma en el CPCNP tiene alteraciones genéticas o genómicas, conocidas como mutaciones conductoras oncogénicas, entre ellas se incluyen variantes de un solo nucleótido, amplificaciones, reordenamientos de genes y fusiones de genes, como ocurre en las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) encontradas en aproximadamente el 10% de los pacientes blancos y el 50% de los pacientes asiáticos.[6] Esta fue la primera mutación conductora identificable que se detectó en adenocarcinomas de pulmón de estos pacientes.

Mutaciones en la deleción del exón 19 y la mutación L858R del exón 21

El grupo más común de mutaciones en el gen EGFR incluye deleciones en un marco alrededor Leu Arg Glu Ala (residuos 746–750) del exón 19 y la mutación puntual Leu858Arg (L858R) en el exón 21, cada una de las cuales representa alrededor del 45% de todas las mutaciones del EGFR. Estas mutaciones se denominan mutaciones clásicas de EGFR y son más comunes en tumores en mujeres, asiáticos, nunca fumadores y aquellos con adenocarcinoma. La frecuencia y distribución de las mutaciones de EGFR en pacientes con diferentes orígenes étnicos también difieren.

Los pacientes con mutaciones clásicas de EGFR generalmente tienen una respuesta clínica y radiográfica a la monoterapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de EGFR. Sin embargo, algunas mutaciones no clásicas del EGFR se asocian con respuestas deficientes con los inhibidores de la tirosina quinasa reversibles del EGFR. Entre estas se encuentran la mayoría de las mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR (EGFR ex20ins) notificadas hasta ahora.

b. EPIDEMIOLOGÍA[7]

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias de mayor mortalidad, siendo el adenocarcinoma el subtipo más común.

La mutación activadora del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una de las mutaciones conocidas más frecuentes en el adenocarcinoma de pulmón, representando en torno al 40% de mutaciones en el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) en la población asiática y el 20% en los caucásicos

[6] DynaMed.Genotype-driven Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Updated 2018 Dec 04
[7] Plaja A, Ferrando A, Morán T. Tratamiento de mutaciones infrecuentes en EGFR. Concurso +mir de Casos Clínicos para Residentes de Oncología Médica 2017.Sociedad Española de Oncologia Médica (SEOM)

c. TRATAMIENTO HABITUAL

Los tratamientos para el CPCNP incluyen cirugía, quimioterapia que puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos, terapia dirigida, inmunoterapia y radioterapia.[8] De acuerdo al tipo de CPCNP se puede elegir el agente para la quimioterapia que incluye carboplatino o cisplatino, docetaxel, gemcitabina, Nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed y vinorelbina.[9]

El tratamiento del CPCNP ha evolucionado en los últimos años con el advenimiento de agentes moleculares dirigidos, sin embargo, la quimioterapia citotóxica conserva un papel en su manejo, se puede considerar como parte de la terapia multimodal para el CPCNP localmente avanzado y se usa sola en el tratamiento paliativo en estadio IIIB (debido a un derrame pleural maligno) y en el en estadio IV. En el CPCNP avanzado, pacientes con buen estado funcional con 0-2 en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) o más del 70% en la escala de Karnofsky y menos del 10% de pérdida de peso corporal son buenos candidatos para la quimioterapia.[10]

Terapia dirigida:

Se diferencian de la quimioterapia en que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral en lugar de destruir, de manera indiscriminada, todas aquellas células que se reproducen rápidamente, como es el caso de la quimioterapia, sin embargo se enfrentan a dos problemas: el primero se conoce pocos procesos o moléculas que sean exclusivas o muy características de las células tumorales, esto dificulta en gran medida la aparición de nuevos fármacos selectivos, debido a que las células tumorales son células del organismo que pierden el control natural se reproducen rápida y desordenadamente, con una biología común al resto de células del organismo y poco adecuadas como dianas de los nuevos tratamientos. El segundo problema de estos nuevos tratamientos se refiere a que las células tumorales disponen de múltiples aspectos dentro de sus procesos biológicos que les confieren "ventajas" respecto a las células normales. Así, aunque se bloqué un mecanismo de crecimiento de las células tumorales, en poco tiempo la célula encuentra una vía alternativa para crecer independientemente de ese mecanismo que se ha inutilizado con un tratamiento dirigido. De este modo, los tratamientos biológicos o dirigidos más eficaces son aquellos que actúan sobre aquellos tipos de tumores que dependen muy fuertemente de un proceso concreto y que bloqueado éste, tienen poca capacidad para encontrar alternativas para crecer.[11]

En la terapia dirigida un tratamiento se dirige a los genes, las proteínas o el entorno tisular específicos del cáncer que contribuyen al crecimiento y la supervivencia del cáncer. Para encontrar el tratamiento más efectivo, se deben realizar las pruebas que permitan identificarlos. Se están realizando estudios de investigación para obtener más información sobre objetivos moleculares específicos y nuevos tratamientos dirigidos.[9]

La terapia molecular dirigida juega un papel cada vez más importante en el tratamiento del CPCNP avanzado. Sin embargo, debido a que la mayoría de estos tipos de cáncer no se pueden curar con las modalidades terapéuticas actualmente disponibles, la aplicación adecuada de cuidados paliativos especializados es una parte importante del tratamiento. Cada vez hay más pruebas que respaldan el uso de cuidados paliativos junto con la atención

[8] European Society for Medical Oncology (ESMO). Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas. Serie de Guía ESMO para Paciente. 2019
[9] American Society of Clinical Oncology (ASCO). Non-Small Cell Lung Cancer. ASCO Answer. 2021
[10] Winston W. Tan, Syed Huq, Mary L Windle and Nagla Abdel Karim. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment & Management. Medscape Updated: Mar 08, 2022
[11] Urruticoechea A y Hernández A. Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).16 diciembre 2019

oncológica estándar en el diagnóstico inicial de CPCNP avanzado, así, un ensayo clínico encontró que los pacientes asignados al azar a cuidados paliativos tempranos tenían una mejor calidad de vida y, sorprendentemente, una mediana de sobrevida más larga que aquellos asignados al azar solo a atención oncológica estándar. El grupo de cuidados paliativos también presento menos síntomas depresivos, y menos pacientes en este grupo recibieron cuidados intensivos al final de la vida.[12]

La posibilidad de encontrar una mutación que sea susceptible a la terapia molecular dirigida está impulsando el desarrollo de test para identificar las mutaciones más frecuentes. La probabilidad de una mutación depende del subtipo histológico del cáncer, por tal motivo, las pruebas histológicas deben preceder a las pruebas de mutación. En todos los pacientes con CPCNP se debe analizar su tejido tumoral para detectar mutaciones, como los genes que codifican el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), KRAS, quinasa del linfoma anaplásico (ALK), ROS1 y el ligando 1 de muerte programada (PDL- 1). Los resultados ayudarán a determinar la elegibilidad del paciente para el tratamiento con agentes moleculares específicos.[12]

Las pruebas que identifican la sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) EGFR incluyen la detección de las deleciones del exón 19 o la mutación puntual L858R. El enfoque del tratamiento considerando el estadio del CPCNP para el estadio IV se basa en la histología (escamosa o no escamosa).[12]

El tratamiento del CPCNP no escamoso es el siguiente: TKI oral u otra terapia dirigida para tumores con mutaciones conductoras tratables (EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, fusión del gen NTRK, omisión del exón 14 de MET).[12]

Inhibidores de la tirosina quinasas (TKI) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):

En pacientes con adenocarcinomas que tienen mutaciones de EGFR compatibles con la sensibilidad a TKI, las opciones para la terapia dirigida con un solo agente sin quimioterapia (primera, segunda o subsiguiente línea) incluyen las siguientes: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib y Osimertinib.

Las alternativas consideradas el estándar de atención actual para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico incluyen a gefitinib y erlotinib, como terapia de primera línea. Osimertinib, una TKI de tercera generación, es considerado entre las opciones de primera línea de tratamiento en base a los resultados del estudio FLAURA.

V. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGIA A EVALUAR

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO[13]

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa
Código ATC: L01XE35

Osimertinib es un TKI de tercera generación que a diferencia de los de primera y segunda generación, su unión al EGFR es de forma irreversible.[14] Se administra por vía oral.[15]

[12] Winston W. Tan, Syed Huq, Mary L Windle and Nagla Abdel Karim. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment & Management. Medscape Updated: Mar 08, 2022
[13] Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos. Ficha Técnica o Resumen de las Caracteristicas del Producto.2022
[14] The Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib. 10 December 2021. Published 17 January 2022
[15] Wenfeng Fang, Yihua Huang, Shaodong Hong, Zhonghan Zhang, Minghui Wang and et al, EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. BMC Cancer (2019) 19:595.

En el 2018, osimertinib que ya contaba con una aprobación por la FDA en el 2017 para el tratamiento de CPCNP positivo para la mutación del EGFR T790M en pacientes cuya enfermedad progresó durante o después de la terapia con un TKI de EGFR, fue aprobado para el tratamiento de primera línea para el tratamiento de CPCNP metastásico en pacientes cuyos tumores expresan deleciones en el exón 19 de EGFR o mutaciones L858R en el exón 21. La aprobación se basó en un estudio de fase III FLAURA realizado en 556 pacientes quienes recibieron osimertinib o un TKI del EGFR-TKI estándar (gefitinib o erlotinib). El grupo de osimertinib demostró mejoras en la SLP y la SG en comparación con el grupo de terapia estándar.[16]

b. MECANISMO DE ACCION

Osimertinib es un inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une de manera irreversible a ciertas formas mutantes del receptor (T790M, L858R y deleciones del exón 19) en concentraciones aproximadamente 9 veces más bajas que el tipo salvaje. *In vitro*, osimertinib también inhibió la actividad de HER2, HER3, HER4, ACK1 y BLK en concentraciones clínicamente relevantes. En células cultivadas y modelos de implantación de tumores animales, osimertinib mostró actividad antitumoral contra las líneas de CPCNP que albergan mutaciones de EGFR (T790M/L858R, L858R, T790M/deleción del exón 19 y deleción del exón 19) y, en menor medida, amplificaciones de EGFR de tipo salvaje.[17]

c. DOSIS

La dosis recomendada de osimertinib es de 80 mg una vez al día, que puede administrarse con o sin alimentos. Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.[17]

VI. RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC

a. SUMARIOS

BEST PRACTICE[18]

Los pacientes con mutaciones sensibilizantes comunes de EGFR (L858R y deleciones del exón 19) reciben un tratamiento óptimo con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de EGFR en lugar de quimioterapia sistémica, ya que este tratamiento se asocia con mejores tasas de respuesta, mejor calidad de vida, mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Las opciones incluyen: afatinib, erlotinib, combinación de erlotinib más bevacizumab, combinación de erlotinib más ramucirumab, dacomitinib, gefitinib y osimertinib.

Se ha realizado tres comparaciones directas entre dos TKI de EGFR, entre ellas osimertinib vs erlotinib o gefitinib. Estas mostraron una eficacia superior marginalmente significativa, pero con un mayor costo de toxicidad, de osimertinib sobre erlotinib o gefitinib.

Un ensayo doble ciego de fase 3 en CPCNP mutante de EGFR en estadio IV no tratado demostró una casi duplicación de la sobrevida libre de progresión para osimertinib en

[16] Winston W. Tan, Syed Huq, Mary L Windle and Nagla Abdel Karim. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment & Management. Medscape Updated: Mar 08, 2022
[17] Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022
[18] BMJ Best Practice. BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Oct 27, 2020

comparación con EGFR estándar terapias (gefitinib o erlotinib), así como un control intracraneal superior y un efecto neuroprotector. En base a estos resultados, osimertinib es la opción preferida de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado o metastásico que tienen una mutación sensibilizante del EGFR.

DYNAMED[19]

Para L858R o mutaciones del exón 19, recomienda considerar la terapia de primera línea dirigida a EGFR con cualquiera de los siguientes agentes: osimertinib (como opción preferida), erlotinib (con o sin bevacizumab), afatinib, gefitinib o dacomitinib (Recomendación fuerte).

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

Escuela Europea de Oncología/Sociedad de Oncología Médica (ESO/ESMO)[20]

Las recomendaciones en la guía del 2018 consideran a osimertinib, así como erlotinib, gefitinib o afatinib, como una de las opciones de primera línea para el tratamiento de pacientes cuyos tumores presente mutaciones sensibilizantes del EGFR.

En la versión de consenso en base a los resultados del estudio FLAURA, establece que, osimertinib se considera como la opción preferida en primera línea para pacientes con CPCNP con mutaciones sensibilizantes de EGFR [I, A; Puntuación ESMO-MCBS v1.1: 4].

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)[21]

El Panel de CPCNP de NCCN recomienda osimertinib como una opción de terapia preferida de primera línea para pacientes con CPCNP metastásico y deleciones del exón 19 de EGFR o mutaciones L858R según los datos clínicos y la aprobación de la FDA.

Osimertinib es una opción recomendada de categoría 1 (preferida) siempre que se detecte una deleción del exón19 de EGFR 19 o mutación L858R antes o durante la administración de la terapia sistémica de primera línea.

Si los resultados de las pruebas moleculares están pendientes en pacientes que requieren un inicio urgente de la terapia de primera línea, se recomienda suspender los regímenes de inmunoterapia y solo usar regímenes de quimioterapia para el primer ciclo.

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)[22]

Osimertinib se recomienda, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el tratamiento en adultos del cáncer de pulmón de células no pequeñas, con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) localmente avanzado o metastásico no tratado.

Esta recomendación se aplica solo si la empresa proporciona osimertinib según el acuerdo comercial.

---

[19] DynaMed.Genotype-driven Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Updated 2018 Dec 04
[20] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee
[21] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3 2022-March 16, 2022
[22] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer.Technology appraisal guidance. Published: 14 October 2020

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)

En la GPC *Terapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV con alteraciones conductoras: Actualización conjunta de las guías de ASCO y OH (CCO)*[23], se establece la siguiente recomendación:

Para los pacientes con una mutación EGFR sensibilizante (L858R/deleción del exón 19, con o sin una mutación T790M concomitante) con CPCNP en estadio IV y un estado funcional de 0-2, que no han recibido terapia sistémica previa, se recomienda monoterapia con osimertinib (basado en evidencia; los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

Sin embargo, existen opciones adicionales que pueden ser razonables, según la evidencia revisada. Los estudios realizados anteriormente indicaron que un TKI de EGFR de primera generación, como gefitinib o erlotinib, mejoraron la SLP en comparación con la quimioterapia doble basada en platino en primera línea para pacientes con mutaciones activadoras de EGFR. Estos ensayos establecieron un TKI de EGFR de primera generación como un comparador razonable brazo para el ensayo FLAURA. Además, un ensayo clínico demostró una mejor SLP de osimertinib en comparación con la quimioterapia en pacientes con Mutaciones T790M.

No se han realizado ensayos para demostrar la eficacia en comparación con las otras opciones disponibles en el entorno de primera línea de pacientes con mutaciones de EGFR. A pesar de esta limitación, el panel de expertos sigue favoreciendo el uso de osimertinib, si está disponible, como tratamiento de primera línea de pacientes con deleción del exón 19 de EGFR o mutaciones L858R.

OTRAS INSTITUCIONES REFERENTES

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (NHS) - SMC[24]

En una evaluación enmarcada en un proceso de final de vida y de medicamento huérfano equivalente, se aceptó osimertinib para su uso dentro de sistema de salud de Escocia (NHS Scotland) como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Esta recomendación se aplica solo en el contexto de acuerdos aprobados del Esquema de Acceso de Pacientes (PAS) del sistema de salud de Escocia que brinden los resultados de costo-efectividad en los que se basó la decisión, o PAS/precios de lista que sean equivalentes o más bajos.

Organización Mundial de la Salud[25]

El Comité de Expertos sobre la Selección y el Uso de Medicamentos Esenciales no recomendó incluir en la lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (EML) a osimertinib para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con mutación de EGFR.

---

[23] Nasser H. Hanna, Andrew G. Robinson, Sarah Temin, Sherman Baker, Julie R. Brahmer. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. J Clin Oncol 39:1040-1091. © 2021 by American Society of Clinical Oncology
[24] The Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib. 10 December 2021. Published 17 January 2022
[25] Executive summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2021. Report of the 23rd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, virtual meeting, 21 June–2 July 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.01)

A pesar de que la evidencia indica que osimertinib un inhibidor de tirosina quinasa de tercera generación tiene un beneficio significativo en la SG en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa de primera y segunda generación incluidos en la EML (erlotinib, gefitinib y afatinib), los datos disponibles actualmente son inmaduros limitando la confianza en la magnitud real del beneficio. Además, al alto precio actual, no se ha encontrado que osimertinib sea costo-efectivo y plantearía serios desafíos de asequibilidad, especialmente en entornos de bajos recursos.

El Comité consideró la posibilidad de incluir osimertinib como una alternativa terapéutica a erlotinib en la lista actual, sin embargo, decidió no aceptar esta opción debido al riesgo de un gasto adicional considerable a nivel de país debido a la probabilidad de que los inhibidores de la tirosina cinasa actualmente considerados sean más asequibles y accesibles con algunos genéricos actualmente disponibles.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática de evidencia científica realizada para elaborar la presente revisión rápida ha permitido observar que la evidencia comparativa disponible a la actualidad es escasa para sustentar la eficacia de osimertinib para el tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico cuyos tumores presenten mutaciones en la deleción del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

No se encuentra disponible evidencia que compare de forma directa osimertinib en comparación con los TKI de primera línea, quimioterapia, terapia de combinación. La falta de evidencia comparativa no permita observar si osimertinib ofrece mayor beneficio en relación a la terapia sistémica disponible en el mercado farmacéutico, recomendaos para el tratamiento de la condición clínica solicitada.

La búsqueda sistemática de la evidencia científica ha permitido identificar la siguiente información:

- 2 reportes interinos del estudio clínico pivotal FLAURA
- 1 reporte de calidad de vida del estudio FLAURA
- 3 evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las siguientes instituciones: Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE), Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) e Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud-Perú.

Todas las ETS han sido realizadas en base a la evidencia de eficacia y seguridad del estudio FLAURA, con los reportes internos al corte del 2018.

A continuación, se describe un resumen de la evidencia mencionada.

a. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Food and Drug Administration (FDA)[26] aprobó osimertinib en base a la eficacia que se demostró en un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con control activo (FLAURA [NCT02296125]) en pacientes con deleciones del exón 19 de EGFR o CPCNP metastásico con mutación L858R positiva en el exón 21, que no habían recibido tratamiento sistémico previo, ni tratamiento de la enfermedad metastásica.

[26] Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022

Los pacientes debían tener una enfermedad medible según RECIST v1.1, un estado funcional de la OMS de 0-1 y deleciones del exón 19 de EGFR o mutación L858R del exón 21 en el tumor identificado prospectivamente. Fueron elegibles los pacientes con metástasis en el SNC que no requerían esteroides y con un estado neurológico estable durante al menos dos semanas después de completar la cirugía definitiva o la radioterapia. Los pacientes fueron evaluados a discreción del investigador para detectar metástasis en el SNC si tenían antecedentes o sospechas de metástasis en el SNC al ingresar al estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir osimertinib 80 mg por vía oral una vez al día o recibir gefitinib 250 mg por vía oral una vez al día o erlotinib 150 mg por vía oral una vez al día, hasta que la enfermedad progrese o la toxicidad sea inaceptable. La aleatorización se estratificó por tipo de mutación de EGFR (deleciones en el exón 19 o mutación L858R en el exón 21) y grupo étnico (asiático o no asiático). A los pacientes aleatorizados al grupo de control se les ofreció osimertinib en el momento de la progresión de la enfermedad si las muestras de tumor dieron positivo para la mutación EGFR T790M. El principal desenlace de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (SLP), según la evaluación del investigador. Los desenlaces de eficacia adicionales incluyeron la sobrevida global (SG) y la tasa de respuesta general (ORR).

En el momento del corte final de los datos, los aleatorizados a osimertinib y al grupo de erlotinib o gefitinib elegido por el investigador, 133 (48 %) y 180 (65 %) pacientes habían recibido al menos un tratamiento posterior, respectivamente. De los 180 pacientes aleatorizados a erlotinib o gefitinib que recibieron tratamiento posterior, 85 (47%) pacientes recibieron osimertinib como primera terapia posterior. En la siguiente tabla se muestran los resultados de SG:

Resultados de eficacia en FLAURA según la evaluación del investigador osimertinib vs gefitinib o erlotinib

Overall Survival (OS)		
Number of deaths (%)	155 (56)	166 (60)
Median OS in months (95% CI)	38.6 (34.5, 41.8)	31.8 (26.6, 36.0)
Hazard Ratio (95% CI)[†,‡]	0.80 (0.64, 1.00)	
p-value[†,§]	0.0462	

†Stratified by ethnicity (Asian vs non-Asian) and mutation status (Ex19del vs L858R)
§Stratified log-rank test

Soria et al (2018)[27] realizaron el primer reporte preliminar del estudio FLAURA, un estudio de fase 3, doble ciego diseñado con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad de osimertinib en pacientes con CPNM avanzado, positivo para mutación de EGFR no tratados previamente en comparación con los TKI de EGFR estándar, gefitinib o erlotinib.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio deberían haber cumplido entre otros con los siguientes criterios: a) confirmación local o central de la deleción del exón 19 del EGFR (Ex19del) o la mutación del EGFR p. Leu858Arg (L858R), sola o concurrente con otras mutaciones del EGFR b) metástasis del SNC en condición neurológicamente estable y c) cualquier tratamiento definitivo previo o la terapia con glucocorticoides debía haberse culminado al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento del ensayo. Los pacientes

[27] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B and et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced. Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.

fueron estratificados según el estado de mutación del EGFR del tumor (Ex19del o L858R) y la raza (asiática o no asiática) y asignados al azar para recibir osimertinib oral (en una dosis de 80 mg una vez al día) o un EGFR-TKI oral estándar (gefitinib a una dosis de 250 mg una vez al día o erlotinib a una dosis de 150 mg una vez al día) en una proporción de 1:1. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, el desarrollo de efectos secundarios inaceptables o la retirada del consentimiento. Se permitió el tratamiento después de la de progresión de la enfermedad siempre que hubiera un beneficio clínico continuo.

Una modificación del protocolo, el 13 de abril de 2015, permitió de forma abierta que los pacientes que habían sido asignados a un EGFR-TKI estándar cambiaran a osimertinib después de la confirmación de la progresión objetiva de la enfermedad mediante una revisión central independiente ciega y la documentación posterior a la progresión de la mutación positiva para T790M por medio de pruebas de plasma o tejidos (locales o centrales). El desenlace primario fue la duración de la sobrevida libre de progresión (SLP) y los desenlaces secundarios incluyeron sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, tasa de control de la enfermedad, profundidad de la respuesta y la seguridad. Se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP sobre la base de los datos de la revisión central independiente ciega de las evaluaciones RECIST para todos los pacientes. En el análisis estadístico para las evaluaciones de eficacia se incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente. Los datos de los pacientes que no habían tenido un evento de progresión o que no habían muerto en el momento del análisis se censuraron en el momento de la última evaluación RECIST que pudo evaluarse.

Se determinó que aproximadamente 359 eventos de progresión o muerte en un total de 530 pacientes asignados al azar proporcionarían al menos un 90% de potencia para detectar un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 0,71 con un nivel alfa bilateral del 5 %. Este ensayo fue financiado por el patrocinador quién fue el responsable de la recopilación, análisis e interpretación de los datos. El estudio fue diseñado por los investigadores principales y el patrocinador. El primer borrador del manuscrito fue escrito por los investigadores principales con el apoyo de redacción médica financiado por el patrocinador. A todos los autores del estudio se le permitió el acceso los datos, así mismo revisaron el manuscrito, proporcionaron información y tomaron la decisión de enviar el manuscrito para su publicación. La fecha de corte de datos para estos datos fue el 12 de junio de 2017.

Los principales resultados de este estudio fueron los siguientes:

<u>Población de estudio y asignación de tratamientos</u>

Desde el 2014, que empezó el enrolamiento, hasta marzo de 2016 se evaluaron un total de 994 pacientes, en 132 en centros de salud en 29 países. De los 994 pacientes, 556 fueron asignados aleatoriamente a los tratamientos de estudio (279 a osimertinib y 277 a un EGFR-TKI estándar). En el momento del corte de datos, se había producido un evento de progresión o muerte definido por RECIST en 136 pacientes (49 %) en el grupo de osimertinib y en 206 (74 %) en el grupo de EGFR-TKI estándar.

<u>Sobrevida Libre de Progresión (SLP)</u>

La mediana de SLP fue de 18,9 meses (IC 95% 15.2 a 21.4), en el grupo de osimertinib y de 10,2 meses (IC 95%, 9,6 a 11,1) en el grupo de TKI-EGFR estándar.

La SLP evaluada por el investigador alcanzo un HR (índice de riesgo para la progresión de la enfermedad o muerte) = 0.46; IC 95%, 0.37 a 0.57; p <0,001. La SLP determinada por una

revisión central independiente ciega fueron consistentes con los de la SLP evaluada por el investigador.
Se observó un beneficio de osimertinib sobre los EGFR-TKI estándar con respecto a la SLP en todos los subgrupos predefinidos que se evaluaron.

Sobrevida Global (SG)

En el momento del corte de los datos, no se pudo calcular la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento (madurez de los datos 25 %).

Un total de 141 pacientes habían fallecido: 58 (21 %) en el grupo de osimertinib y 83 (30 %) en el grupo de EGFR-TKI estándar (HR de muerte = 0.63; IC 95%, 0.45 a 0.88; p = 0,007). No se alcanzó para la SG la significación estadística formal del valor de p de menos de 0,0015 requerido según lo determinado por el enfoque de O'Brien-Fleming.

Análisis de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia del estudio según el riesgo de sesgos permite observar que existe un riesgo de sesgo alto en el cegamiento de los participantes y personal, así como para la evaluación de los resultados, mientras que, para la secuencia aleatoria y ocultamiento en la asignación, el riesgo fue bajo como se muestra en la siguiente tabla

Secuencia Aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	evaluación de los resultados
BAJO	BAJO	ALTO	ALTO

- En el cegamiento de participantes y personal se observa riesgo de sesgo alto, debido a que el patrocinador era el responsable de la recopilación, el análisis e interpretación de los datos.
- En la evaluación de los resultados, el riesgo de sesgo es alto, por las siguientes razones:
  - El análisis de sensibilidad de la SLP se realizó en base a los datos de la revisión central independiente ciega de las evaluaciones RECIST para todos los pacientes.
  - En el análisis de la SG, los datos de los pacientes que no se sabía que habían muerto en el momento del análisis se censuraron en la última fecha registrada en la que se sabía que el paciente estaba vivo.
  - Los datos de los pacientes que no habían presentado un evento de progresión o que no habían muerto en el momento del análisis se censuraron en el momento de la última evaluación RECIST que pudo evaluarse.

Ramalingam et al (2020)[28] reportaron el análisis final planificado de los datos de sobrevida global (SG) del estudio FLAURA. De acuerdo con el protocolo, la recopilación central de eventos de progresión se detuvo después de realizado el análisis de la medida de resultado primario de SLP (corte de datos, 12 de junio de 2017).

Se planificó el análisis estadístico final de la SG después de que ocurrieran aproximadamente 318 muertes en el conjunto de análisis completo. Los datos de los pacientes que no habían muerto en el momento del análisis se censuraron sobre la base de la última fecha registrada en la que se sabía que el paciente estaba vivo. Se calculó que el ensayo tendría un poder estadístico del 72% para determinar un cociente de riesgos instantáneos (HR) de menos de 0,75 (lo que indicaría una mayor duración de la mediana de

[28] Ramalingam SS, Vansteenkiste J,Planchard D, Cho B.C, Gray J.E and et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50.

SG de 25,0 a 33,3 meses) con un nivel de significación bilateral de 0.05. El corte de datos para el análisis final fue el 25 de junio de 2019.

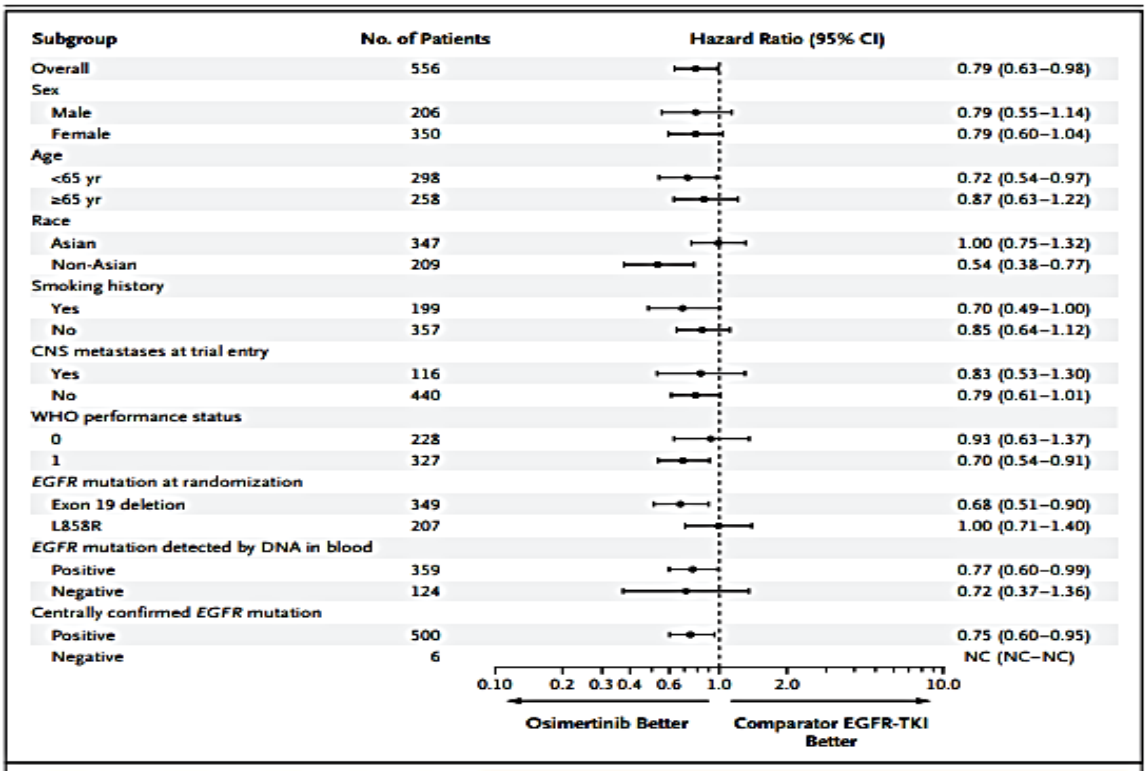
Los principales resultados fueron los siguientes:

Hasta la fecha del corte de datos, se habían producido 321 muertes (58% de madurez). A todos los pacientes se le siguió por 39 meses.

Sobrevida Global (SG)

La mediana de SG fue de 38,6 meses (IC 95 %, 34.5 a 41.8) en el grupo de osimertinib y de 31.8 meses en el grupo de comparación (IC 95 %, 26.6 a 36.0). El HR fue igual a 0.80 (IC 95,05%, 0.64 a 1,00, p = 0,046).

En el análisis de subgrupos de osimertinib en comparación con TKI-EGFR los intervalos de confianza se superponían dentro y entre todos los subgrupos. Las mayores diferencias numéricas entre los grupos se observaron entre pacientes asiáticos y no asiáticos. El análisis de subgrupos de SG se muestra en la siguiente tabla:



Análisis de la calidad de la evidencia

Se mantiene los mismos sesgos del reporte preliminar; y además, se incluye alto riesgo en los sesgos de cegamiento para la evaluación de los resultados, debido a que los pacientes en el grupo de comparación (una combinación de los que recibieron ya sea gefitinib o erlotinib) fueron elegibles para cruzar a osimertinib de forma abierta después que la progresión de la enfermedad había sido objetivamente confirmada por una revisión central independiente ciega (o por la evaluación del investigador si se produjo después del corte de datos primario) y después progresión documentada de la presencia de una mutación de resistencia T790M en pruebas locales o centrales.

Leighl N et al. (2020)[29] realizaron un análisis de la calidad de vida en base a respuestas reportadas por los pacientes (PRO) que formaron parte de las medidas de resultado secundarias en el ensayo FLAURA. El objetivo fue evaluar los síntomas en los pacientes del brazo de osimertinib en comparación con los del brazo de erlotinib/gefitinib.

La evaluación se realizó prospectivamente utilizando los 13 artículos del Cuestionario de calidad de vida Cáncer de pulmón de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (QLQ-LC13) y el Cuestionario de calidad de vida de 30 elementos (QLQ C30). Los resultados fueron los siguientes:

Las tasas de finalización del cuestionario al inicio del estudio fueron >90 % en ambos brazos. Las puntuaciones medias de los síntomas importantes al inicio del estudio fueron bajas y similares en los brazos de osimertinib y erlotinib/gefitinib.

<u>Cambios desde la línea de base dentro de cada grupo de tratamiento</u>

Los síntomas importantes mejoraron desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento en ambos grupos. Ninguna de las mejoras en los síntomas importantes alcanzó el umbral predefinido de 10 puntos de relevancia clínica con un nivel de significación del 5 %.

Para el dolor torácico, las mejoras desde el inicio fueron significativamente mejores desde el punto de vista estadístico con osimertinib que con erlotinib/gefitinib (cambio medio en la puntuación: 6.84 frente a 3.88, diferencia estimada: 2,96; IC 95%: 5.47 a 0.45; p = 0,021).

Se observaron mejoras en la tos desde la semana 1 en ambos brazos de tratamiento (cambio medio en la puntuación, osimertinib: -6.6 erlotinib/gefitinib -4,9) y se mantuvieron durante todo el período de estudio.

Los resultados del análisis de sensibilidad con datos desde el inicio hasta los 9 meses fueron consistentes con los del análisis principal, excepto por el dolor torácico

<u>Cambios desde la línea de base entre los dos grupos de tratamiento</u>

Proporciones similares de pacientes en los dos brazos de tratamiento presentaron mejoras clínicamente relevantes en los síntomas importantes durante el tratamiento aleatorizado. No se detectaron diferencias significativas en las probabilidades de mejoría de los síntomas importantes preespecificados. Ninguno de los cambios alcanzó el umbral de mejora de 10 puntos de relevancia clínica

Para los pacientes con un evento de deterioro clínicamente relevante, la mediana de tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento fue similar en los dos brazos de tratamiento, con IC 95% superpuestos para las medianas. Se observaron mejoras en el estado de salud global/QoL y las puntuaciones funcionales desde el inicio hasta la suspensión aleatoria del tratamiento en ambos brazos de tratamiento.

Las mejoras en el brazo de osimertinib fueron estadísticamente significativamente mayores que en el brazo de erlotinib/brazo de gefitinib para funcionamiento emocional (8,79 frente a 4,91; p=0,004) y funcionamiento social (7,66 frente a 1,74; p < 0,001). El funcionamiento cognitivo se mantuvo estable en el brazo de osimertinib, pero se deterioró en el brazo de erlotinib/gefitinib (0,03 frente a 3,91; p = 0,005).

[29] Natasha B. Leighl, Nina Karaseva, Kazuhiko Nakagawa, Byoung-Chul Cho, Jhanelle E. Gray. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFRmutated advanced non-small-cell lung cancer. European Journal of Cancer 125 (2020) 49e57

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS (ETS)

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)[30]

La evaluación de la eficacia clínica de osimertinib se basó en el ensayo controlado aleatorizado FLAURA que comparó osimertinib con la atención estándar (erlotinib o gefitinib) para personas con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación de EGFR positiva. Los pacientes del ensayo tenían la deleción del exón 19 (del19) o la mutación del EGFR en el exón 21 (L858R). Al respecto de la evidencia NICE realizó el siguiente análisis:

Generalización de los resultados

Los expertos clínicos a la consulta de NICE, que explicaron que las dos mutaciones (del exón 19 y L858R) representan alrededor del 90% de todas las mutaciones de EGFR y que la mayoría de los ensayos solo incluyen personas con estas mutaciones, incluidos los ensayos que se llevaron a cabo con otros inhibidores de la tirosina quinasa.

NICE reconoció que, aunque es posible que otras mutaciones no respondan tan bien a osimertinib, la indicación de autorización de comercialización no se limita a estas 2 mutaciones. Por lo tanto, estuvo de acuerdo en que el estado de mutación de EGFR de los pacientes en FLAURA generalmente reflejaba lo observado en la práctica clínica del NHS en Inglaterra.

NICE señaló que, si bien los criterios de inclusión del estudio permitieron que las personas con metástasis cerebrales estables participaran en el ensayo, sin embargo, limitaron la población del estudio a personas con una puntuación de rendimiento de 0 o 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). La población del estudio podría tener mejor salud que las personas con CPCNP en etapa 3b o etapa 4 en el NHS y que las personas con muchas comorbilidades pueden no haber sido incluidas en el ensayo.

En relación al comparador, NICE señaló que afatinib no fue un comparador en el brazo de atención estándar en FLAURA y que muchos tratamientos posteriores utilizados en el ensayo no se utilizan de forma rutinaria en el NHS. A pesar de estas preocupaciones, los expertos clínicos explicaron que la evidencia de FLAURA era ampliamente generalizable a la práctica clínica del NHS. NICE estuvo de acuerdo con los expertos clínicos.

Sobrevida Global (SG)

El comité reconoció que los datos de FLAURA eran muy inmaduros y que había incertidumbre en la SG porque aún falta por informar el número de eventos. El ensayo informó más datos sobre la SG, pero la presentación de esta evidencia no estuvo al alcance en el proceso de revisión rápida, por lo que el comité no pudo considerarla por completo.

El comité concluyó, que osimertinib prolongó la SLP y posiblemente la sobrevida global, en comparación con erlotinib o gefitinib. Sin embargo, también concluyó que el beneficio de sobrevida global era difícil de establecer porque los datos eran muy inmaduros.

Modelamiento de Sobrevida Global (SG)

En relación al modelamiento de la sobrevida global, la empresa utilizó una estructura de dividida en 3 estados de salud (sin progresión, enfermedad avanzada y muerte) utilizando

[30] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non small-cell lung cancer. Published: 14 October 2020

un horizonte de tiempo de 20 años para capturar todos los costos y beneficios relevantes para las personas que reciben tratamiento.

El comité concluyó que una duración de 6 años del efecto del tratamiento para osimertinib era optimista y que, sin más evidencia, el análisis del ERG usando 3 o 5 años de duración del efecto del tratamiento fue más apropiado.

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)[31]

La evaluación de la eficacia clínica, se realizó en base al estudio FLAURA; al respecto de esta evidencia, el CADTH señaló lo siguiente:

Se demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SLP evaluada por el investigador a favor de osimertinib. La magnitud absoluta del beneficio de SLP de 8,7 meses a favor del grupo de osimertinib fue muy significativa en la población de pacientes metastásicos. El análisis de subgrupos para la SLP en pacientes con metástasis en el SNC demostró un beneficio similar a favor del grupo de osimertinib. Los resultados en el subgrupo de pacientes con metástasis estables en el SNC, aunque de naturaleza exploratoria, fueron similares a los resultados generales del ensayo, por lo que osimertinib es beneficioso para los pacientes con metástasis estables del SNC.

En el estudio FLAURA los resultados secundarios principales incluyeron SG, se planeó un análisis intermedio para SG y un análisis final al 60% de madurez. En el análisis intermedio, los datos eran inmaduros (25 % de madurez; HR 0,63; IC 95% 0,45 a 0,88; p = 0,007). Los resultados para SG aún no están maduros y podrían verse afectados por el cruce; sin embargo, los datos disponibles son prometedores.

Los resultados de calidad de vida informados sobre los síntomas clave (disnea, dolor de pecho, fatiga y pérdida de apetito), solo la tos en el grupo de osimertinib demostró una mejoría clínicamente importante. No se observó mejoras clínicamente significativas en el estado de salud global QLQ-C30, funcionamiento físico, de roles, emocional, cognitivo y social. La mediana de tiempo desde la aleatorización hasta el primer deterioro clínicamente relevante registrado de los síntomas clave del cáncer de pulmón también fue similar entre los dos grupos de tratamiento. El CADTH concluyó que, en general osimertinib no resultó en una disminución de la calidad de vida (QoL) de los pacientes, mientras que se reporta una mejora mínimamente importante para tos.

Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - EsSalud - Perú[32]

Sostienen que los resultados finales del ECA FLAURA no han mostrado un beneficio adicional con osimertinib, respecto a la terapia estándar (TE) en SG, mortalidad, calidad de vida, o en los desenlaces clave de seguridad. En ese sentido, no es claro el beneficio clínico neto que ofrecería osimertinib, comparado con erlotinib, en el tratamiento de los pacientes de la población de interés para el presente dictamen.

Además se señala que considerando que existiría un balance riesgo beneficio similar entre osimertinib y erlotinib respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, no es posible justificar técnicamente el financiamiento de un TKI-

[31] Health Canada- Perc. Recommendation Final for Osimertinib for Non-Small Cell Lung Cancer – April 20-2017
[32] Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI-ESSALUD. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N.° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 Eficacia y seguridad de osimertinib como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Lima Perú

EGFR que ofrece un beneficio neto similar al actualmente aprobado en la institución, pero cuyo costo es aproximadamente 100 veces mayor (el costo promedio anual por paciente de erlotinib es de S/ 3,577.00 soles, mientras que el costo promedio anual por paciente de osimertinib es de S/ 345,976.80 soles). Es decir, la aprobación de osimertinib no sería una decisión costo-oportuna, en vista que se pondría en riesgo la sostenibilidad financiera de la institución y el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados.

En conclusión, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mutación del gen del EGFR.

c. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

En la búsqueda de información sobre sobre ventajas y desventajas de osimertinib como tratamiento de primera línea en CPCNP se encontró los siguientes artículos realizados por Hayashi H and et al. (2022) y Le Tri and et al. (2019).

Hayashi H et al, (2022)[33], de acuerdo a los resultados del ensayo FLAURA, sostienen lo siguiente:

- Se justificaría el uso osimertinib en primera línea en todos los pacientes con CPCNP metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, incluidos aquellos con metástasis cerebrales, y en el pequeño número de casos en los que se detecta la mutación T790M al inicio de la enfermedad ya que no todos los pacientes desarrollarán la mutación de resistencia T790M, y es posible que algunos no reciban o sobrevivan hasta la terapia de segunda línea, así mismo no es posible predecir al inicio qué mecanismos de resistencia se desarrollarán.
- Una gran mayoría de ensayos clínicos informan una alta tasa de deserción para los pacientes que cambian de terapia de primera línea a segunda línea, además el acceso desigual a los métodos más sensibles para detectar mutaciones T790M también puede tener un impacto en los resultados clínicos, ya que las mutaciones T790M pueden no detectarse adecuadamente.
- Osimertinib, brinda la oportunidad de superar la resistencia mediada por T790M a los EGFR-TKI de primera generación (1G) y segunda generación (2G) con su uso se detectan menos mutaciones T790M, ya que T790M no es un mecanismo de resistencia informado de los TKI-EGFR de tercera generación (3G). Sin embargo, actualmente no existen terapias dirigidas aprobadas después de los 3G TKI EGFR-TKI.
- Además del beneficio reportado, también se informa que todos los pacientes tratados con osimertinib eventualmente desarrollan resistencia a osimertinib, lo que hace que el tratamiento ya no sea efectivo.

Le Tri et al, (2019)[34] en su revisión indican lo siguiente:

- Para determinar si osimertinib es más beneficioso como terapia de primera línea es necesario que se diseñen estudios para comparar directamente los resultados de supervivencia de osimertinib como primera línea en comparación con EGFR-TKI de primera generación como primera línea seguido de osimertinib como segunda línea.

[33] Hayashi H, Nadal E, Gray J, Ardizzoni A, Caria N and et al. Overall Treatment Strategy for Patients with Metastatic NSCLC With Activating EGFR Mutations. Clinical Lung Cancer January 2022
[34] Le Tri and Gerber David E. Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used? Cancers 2019, 11, 366

- Para ilustrar esta propuesta, se desarrolló una comparación teórica de la duración total de la respuesta con dos paradigmas de secuenciación diferentes como se muestra a continuación en las siguientes figuras:

Figura 1- Duración general del control de la enfermedad proporcionado por el uso de TKI de EGFR de primera generación seguido de osimertinib

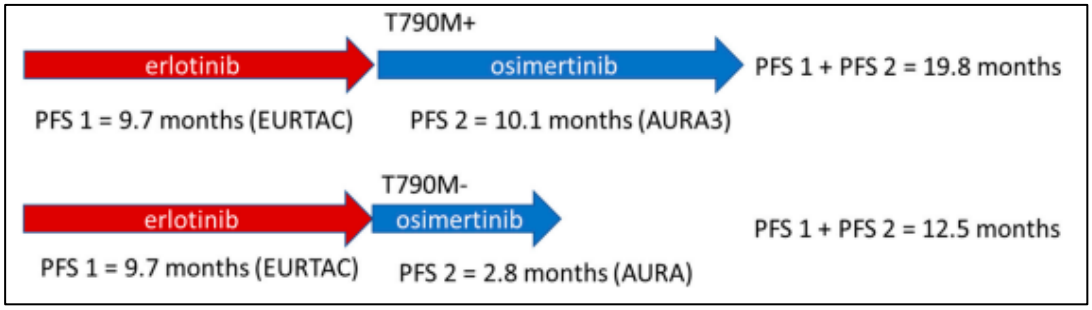
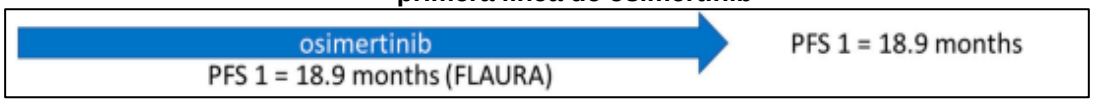


Figura 2- Duración del control de la enfermedad proporcionado por el uso de primera línea de osimertinib



En la figura 1, la mediana de Sobrevida Libre de Progresión (SLP) para el erlotinib en primera línea se extraen del ensayo de fase 3 EURTAC, que comparó el erlotinib con la quimioterapia convencional en el entorno de primera línea. La mediana de SLP para osimertinib después de la progresión con TKI de EGFR de primera generación en pacientes positivos para la mutación T790M se derivó del ensayo AURA3. La mediana de SLP para osimertinib después de la progresión con TKI de EGFR en pacientes con T790M negativo se derivó del ensayo AURA

En la figura 2 se muestra la estrategia de secuenciación en la que se utilizó el TKI de tercera generación osimertinib como tratamiento de primera línea basado en la SLP demostrada en el ensayo FLAURA, en esta comparación, la terapia secuencial erlotinib seguida osimertinib después de la progresión con positividad para la mutación T790M produjo una mayor duración general de la respuesta que el uso de osimertinib como tratamiento de primera línea. Reconociendo plenamente las limitaciones de la comparación entre ensayos, se ilustra, sin embargo, que la eficacia superior de osimertinib en la primera línea puede no conducir a una sobrevida global superior a pesar de una SLP claramente superior cuando se comparan las terapias de primera línea de forma aislada.

La actividad clínica observada con la terapia de primera línea con EGFR-TKI 1G, 2G y tercera generación (3G) no es permanente, y la resistencia inevitablemente se desarrolla en todos los casos, lo que respalda la importancia de la planificación general del tratamiento.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Soria et al (2018)[35], en el reporte interino del estudio FLAURA3 informaron los eventos adversos (EA) que se observaron durante el estudio a la fecha de corte.

[35] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B and et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced. Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 378:113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.

El reporte de los EA entre el grupo de Osimertinib en comparación con los TKI estándares de tratamiento fue el siguiente:

- Los EA de grado 3 o superior fue del 34% y 45%.
- Los EA de mayor frecuencia debido a cualquier causa (relacionada con el tratamiento o no):
    - Erupción cutánea o acné en el 58% y 78%
    - Diarrea en el 58% y 57%
    - Piel seca 36% en cada grupo.
- EA Cardíacos (cambios en el intervalo QT)
    - De mayor frecuencia en 29 pacientes (10%) y 13 pacientes (5%)
    - La mayoría de los eventos adversos en esta categoría fueron
- De grado 1: 11 pacientes (4%) y 7 (3%)
- De grado 2: 12 pacientes (4%) y 3 (1%)
    - No hubo casos fatales de torsades de pointes o prolongación del intervalo QT en ninguno de los grupos de tratamiento.
- Enfermedad pulmonar intersticial
    - En 11 pacientes (4%) y 6 (2%)
    - No se informaron eventos fatales en ninguno de los grupos.
    - En el grupo de osimertinib se informó como "recuperación" para 7 de 11 pacientes y " recuperándose" para los 4 pacientes restantes. En el grupo de EGFR-TKI estándar, como "recuperación" para 4 de 6 pacientes, "recuperándose" para 1 paciente y "no recuperación" para 1 paciente.
- EA graves en 60 pacientes (22%) y 70 (25%).
    - Prolongación del intervalo QT: 1 en el grupo de osimertinib.
    - Enfermedad pulmonar intersticial: En el grupo de osimertinib 6 y 4 en EGFR-TKI estándar.
- Eventos adversos fatales
    - En 6 pacientes (2%) en el grupo de osimertinib: neumonía, infección del tracto respiratorio, infarto cerebral, infarto de miocardio, embolia pulmonar e isquemia intestinal en 1 paciente cada uno
    - En 10 pacientes (4%) en el grupo de EGFR estándar -Grupo TKI: sepsis en 2 pacientes y en 1 paciente: neumonía; endocarditis; trastorno cognitivo y neumonía; oclusión de la arteria periférica; disnea; hemoptisis y diarrea, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia respiratoria colapso circulatorio, así como una "muerte" (no fue muy especificado).
    - Ninguno de los eventos adversos fatales se consideró posiblemente relacionado con osimertinib, y un evento adverso fatal (de diarrea) se consideró posiblemente relacionado con EGFR-TKI estándar.
- EA que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento 37 pacientes (13%) y 49 pacientes (18%), respectivamente.
- La frecuencia de interrupción de la dosis en el 25% y 24% respectivamente
- Reducción de la dosis 4% y 5%, respectivamente debido a eventos adversos fue similar en los dos grupos

Ramalingam et al (2020)[36], en este reporte interino del análisis de la sobrevida global, la información sobre los eventos adversos (EA) fue el siguiente:

- El 98% de los pacientes en los dos grupos del ensayo presentaron al menos un evento adverso.
- EA de grado 3 o superior: se reportaron en el 42% de los pacientes del grupo de osimertinib y en el 47% de los del grupo de comparación.
- EA graves: se reportaron en el 27% de los pacientes en cada grupo de ensayo.
- Disminución en la fracción de eyección: se reportó en 13 pacientes (5%) en el grupo de osimertinib y en 5 (2%) en el grupo de comparación, sin que se informaran síntomas asociados.
- Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma: se reportó en 28 pacientes (10%) en el grupo de osimertinib y en 12 pacientes (4%) en el grupo de comparación.
- Enfermedad pulmonar intersticial: se reportó en 6 pacientes (2%) en el grupo de osimertinib y en 4 (1%) en el grupo de comparación,
- Neumonitis: se reportó en 5 (2%) en el grupo de osimertinib y 2 (1%) en el grupo de comparación.
- EA fatales: se reportó en 9 pacientes (3%) en el grupo de osimertinib y en 10 (4%) en el grupo de comparación. Los investigadores consideraron que ninguna de las muertes en el grupo de osimertinib y 2 en el grupo de comparación estaban relacionadas con el tratamiento.
- Interrupciones de la dosis: se observaron en 120 pacientes (43%) en el grupo de osimertinib y 113 (41%) en el grupo comparación.
- Reducciones de dosis: en 14 pacientes (5 %) en el grupo de osimertinib y 10 (4%), en el grupo de comparación
- Interrupción permanente del tratamiento debido a eventos adversos en 41 (15%) and 50 (18%) en el grupo de comparación.

Food and Drug administratión (FDA) 2022[37], en relación a la seguridad de osimertinib reporta lo siguiente:

<u>Reacciones adversas</u>:

- En el estudio FLAURA se informaron reacciones adversas graves en el 4% de los pacientes tratados con osimertinib.
- Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron: neumonía (2,9%), EPI/neumonitis (2,1%) y embolia pulmonar (1,8%).
- Se produjeron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con osimertinib.
- Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a reducciones o interrupciones de la dosis fueron: la prolongación del intervalo QT evaluado por ECG (4,3%), diarrea (2,5%) y linfopenia (1,1%).
- Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 13% de los pacientes tratados con osimertinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión fue EPI/neumonitis (3,9%).

[36] Ramalingam SS, Vansteenkiste J,Planchard D, Cho B.C, Gray J.E and et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41-50.
[37] Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022

Advertencias y precauciones y contraindicaciones

- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis: ocurrió en el 3,7% de pacientes. Descontinuar permanentemente osimertinib en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis.
- Prolongación del intervalo QTc: monitorear electrocardiogramas y electrolitos en pacientes que tienen antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, o aquellos que toman medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Suspender y luego reiniciar con una dosis reducida o suspender permanentemente osimertinib.
- Miocardiopatía: ocurrió en el 3% de los pacientes. Monitorización de la conducta cardiaca, incluida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), evaluación en pacientes con factores de riesgo cardiaco.
- Queratitis: referir de inmediato a los pacientes con signos y síntomas de queratitis a un oftalmólogo para que los evalúe.
- Eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson: suspender osimertinib si se sospecha eritema multiforme mayor (EMM) o Stevens-Johnson (SJS) y descontinuar permanentemente si es confirmado.
- Vasculitis cutánea: suspender osimertinib si se sospecha vasculitis cutánea, evaluar el compromiso sistémico y considerar la interconsulta con dermatología. Si no se puede identificar otra etiología, considerar la interrupción permanente según la gravedad.
- Toxicidad embriofetal: osimertinib puede causar daño fetal. Recomendar a las mujeres sobre el riesgo potencial para el feto, que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con y durante 6 semanas después de la dosis final. Recomendar a los hombres que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante 4 meses, después de la última dosis de osimertinib.

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE PAÍSES DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA)[38]

Entre las indicaciones aprobadas para osimertinib por la FDA, se encuentra el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC metastásico, cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 de EGFR o mutaciones en el exón 21 L858R, detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)[39]

Para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

[38] Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Revised: 01/2022
[39] Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos. Ficha Técnica o Resumen de las Caracteristicas del Producto.2022

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Osimertinib no se encuentran incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021) que se encuentra vigente.[40]

X. COSTOS

a. ESTUDIO FÁRMACO- ECONÓMICOS

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)[41]

En la evaluación económica realizada por NICE, el comité consideró los análisis adicionales presentados por la empresa para la revisión rápida, que incorporaron el acuerdo comercial confidencial actualizado para osimertinib y sus supuestos de modelado preferidos:

- Una duración del efecto del tratamiento (es decir, desde el inicio del tratamiento) de 3 años a 5 años.
- Extrapolación de Weibull de la sobrevida global tanto en el brazo de osimertinib como en el de atención estándar.
- Un valor de utilidad de 0,678.

Estos supuestos se usaron en un análisis incremental (ICER) ajustados por calidad (QALY), que incorporó todos los acuerdos comerciales para osimertinib y los comparadores (gefitinib, erlotinib y afatinib). Teniendo en cuenta todas las consideraciones comerciales, la relación de costo efectividad incremental (ICER) estuvo dentro del rango que NICE normalmente considera un uso costo efectivo de los recursos del Sistema de Salud de Inglaterra. Los ICER exactos no se pueden informar porque son acuerdo comerciales confidenciales.

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)[42]

El comité encargado de la evaluación (pERC) analizó la información de costo-efectividad y costo-utilidad presentada por la empresa. El modelo económico incluyo lo siguiente:

Costos: se consideraron los de adquisición de medicamentos, de administración, de intensidad de la dosis, de tratamiento de segunda y tercera línea, de duración de tratamiento en todas líneas, de monitoreo de la enfermedad, de los efectos adversos, y atención de fin de la vida. Los costos de los medicamentos se muestran en la siguiente tabla

Medicamento	Costo por tableta ($)	Costo /Dosis/día ($)	Costo/tratamiento/ 28 días ($)
Osimertinib 40 u 80 mg	294.68	294.68	8,250,94
Gefitinib 250 mg	73.30	73.30	2,052.40
Erlotinib 150 mg	68.00	68.00	1 ,904.00
Afatinib 30 mg	73.30	73.30	2.,052.40

[40] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2022]. URL disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[41] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for untreated EGFR mutation-positive non small-cell lung cancer. Published: 14 October 2020
[42] Health Canada- Perc. Recommendation Final for Osimertinib for Non-Small Cell Lung Cancer – April 20-2017

Estimaciones de los efectos clínicos importantes: SLP en el entorno de primera línea, el tiempo hasta la progresión en el entorno de primera y segunda línea, y los ocasionados por los EA.

Estimaciones de costo efectividad (ICER): fue sensible al método de extrapolación de datos y fue alta.

Se observó que existían ciertos factores de gran impacto en la determinación del ICER, entre ellos el método de extrapolación de las curvas de SLP, la duración del tratamiento (tanto en primera como en segunda línea) y el horizonte temporal. Al respecto se consideró más razonable utilizar la curva de tiempo hasta la interrupción del tratamiento para modelar, debido a la probabilidad de que los pacientes permanezcan en tratamiento más allá de la progresión y las curvas de tiempo hasta el tratamiento reduce el ICER a favor de osimertinib. Así mismo se consideró que proyecciones a largo plazo a partir de un seguimiento relativamente corto como es el caso del ensayo clínico FLAURA (15 meses para osimertinib y 9,7 meses para el control) presenta el riesgo de sobrestimar el beneficio real obtenido con osimertinib.

En base a las recomendaciones, la empresa presentó una reconsideración teniendo en cuenta los factores anteriormente mencionados, y el ICER aumentó entre $ 50,000 y $ 100,000 para las dos comparaciones presentadas, lo que llevó a concluir que osimertinib no es costo efectivo.

Además, se señaló que el análisis de impacto presupuestario está sustancialmente subestimado. Si se tiene en cuenta la cuota de mercado de la población canadiense y una estimación más plausible de aceptación, junto con los altos costes del fármaco, es probable que osimertinib tenga un efecto significativo en el impacto presupuestario y, por tanto, en la asequibilidad del tratamiento.

Organización Mundial de la Salud[43]

El comité de expertos de la OMS, en su informe técnico sobre la aplicación de osimertinib a LME, reporta un análisis de costo-efectividad de osimertinib en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR de primera y segunda generación para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación del EGFR utilizando los costos directos desde las perspectivas de los pagadores de Estados Unidos y Brasil y un horizonte de tiempo de 10 años basado en los resultados del ensayo FLAURA.

En el caso base, para los Estados Unidos, los costos incrementales por año de vida ajustado por calidad (QALY) para osimertinib en comparación con erlotinib, gefitinib y afatinib fueron más de $ 200,000 US para cada comparación. Para Brasil, los costos incrementales por QALY para osimertinib en comparación con erlotinib, gefitinib y afatinib fueron más de $ 160,000 US para cada comparación. Aplicando un umbral de costo efectividad de tres veces el producto interno bruto per cápita de cada país, los autores concluyeron que osimertinib no era una intervención costo efectiva a los precios actuales en ninguno de los dos países.

En octubre de 2020, el Instituto Nacional para la Excelencia en la Atención y la Salud del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte recomendó la cobertura del Sistema Nacional de Salud para osimertinib para el cáncer de pulmón no microcítico con mutación positiva de EGFR no tratado, después de acuerdos comerciales confidenciales con el

[43] World Health Organization (WHO). The Model List of Essential Medicines reports reasons that Committee Members have identified for denying listing.2022

fabricante, lo que resultó en un precio más bajo y estimaciones de costo-efectividad dentro del rango aceptable para el uso de los recursos del Sistema Nacional de Salud.

b. DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

En el mercado farmacéutico peruano se encuentra disponible Osimertinib 80 mg Comprimido recubierto a un costo promedio de S/.1,058.60 soles por unidad, en su denominación comercial[44].

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME), se encuentra incluido Erlotinib 150 mg Tableta, una alternativa de tratamiento para la indicación clínica solicitada.

Los precios de los medicamentos se muestran a continuación:

Medicamento	Costo por tableta (S/.)	Costo /dosis/día (S/.)	Costo/tratamiento/ 28 días (S/.)
Osimertinib 80 mg Tab	1,058.60	1,058.60	29,640.80
Erlotinib 150 mg Tab	7.31	7.31	204.68

Impacto presupuestal para el establecimiento solicitante:

Considerando los precios de osimertinib y erlotinib, el gasto en medicamentos para el tratamiento de 15 pacientes de la institución tendría un incremento que ascendería a S/. 441,541.80 soles por ciclo de tratamiento, si se usa osimertinib en lugar de erlotinib, como se puede observar en la siguiente tabla:

Medicamento	Costo/tratamiento/ 28 días (S/.)	Costo/tratamiento/ 28 días/15 pacientes (S/.)	Costo incremental (S/.)
Osimertinib 80 mg Tab	29,640.80	444,642.00	441,541.80
Erlotinib 150 mg Tab	204.68	3,070.20	

XI. RESUMEN

- Se denomina cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico, con mutación en la deleción del exón 19 y la mutación L858R, al subgrupo de adenocarcinomas que presentan alteraciones genéticas o genómicas, en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), conocidas como mutaciones conductoras oncogénicas. Las deleciones en un marco alrededor Leu Arg Glu Ala (residuos 746–750) del exón 19 y la mutación puntual Leu858Arg (L858R) en el exón 21, representan alrededor del 45 % de todas las mutaciones del EGFR. Estas mutaciones se denominan mutaciones clásicas de EGFR y son más comunes en tumores en mujeres, asiáticos, nunca fumadores y aquellos con adenocarcinoma. La frecuencia y distribución de las mutaciones de EGFR en pacientes con diferentes orígenes étnicos también difieren.

[44] DIGEMID-MINSA. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de precios de productos farmacéuticos – SNIPPF. Fecha de acceso a la página 08-03-22.

- El tratamiento en monoterapia con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) de EGFR, generalmente tienen respuesta clínica y radiográfica en los pacientes con esta condición clínica de CPCNP. Las alternativas consideradas el estándar de atención actual como terapia de primera línea para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico incluyen a gefitinib, erlotinib. Últimamente algunas GPC y sumarios consideran a osimertinib como una alternativa de primera línea, en base a los resultados del estudio FLAURA sin embargo existen controversias al respecto **(Hayashi H et al, 2022; Le Tri et al, 2019)**

- Osimertinib es un inhibidor tirosina quinasa (TKI) de tercera generación, su unión al EGFR es de forma irreversible y se administra por vía oral. En el 2018, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea de CPCNP metastásico en pacientes cuyos tumores expresan deleciones en el exón 19 de EGFR o mutación L858R en el exón 21 en base a los resultados del estudio FLAURA.

- Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica sobre el tratamiento con osimertinib en comparación con erlotinib solicitado por el Equipo Técnico de la LC-PNUME a fin de elaborar la presente revisión rápida. La búsqueda ha permitido evidenciar la escasa evidencia comparativa entre los tratamientos solicitados. Como resultado de la búsqueda se identificaron dos (2) reportes interinos del estudio clínico pivotal FLAURA, un (1) reporte de calidad de vida del estudio FLAURA, tres (3) evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las siguientes instituciones: NICE, CADTH e IETSI-EsSalud. Todas las ETS han sido realizadas en base a la evidencia de eficacia, seguridad del estudio FLAURA con los reportes interinos al corte en el 2018. Para la evaluación de los costos del tratamiento se identificaron evaluaciones económicas realizadas por NICE, CADTH y la OMS.

- Osimertinib 80 mg Comprimidos recubiertos fue aprobado por la FDA (2018) para el tratamiento de primera línea de CPCNP metastásico en pacientes cuyos tumores expresan deleciones en el exón 19 de EGFR o mutación L858R en el exón 21. La aprobación se basó en un estudio de fase III FLAURA realizado en 556 pacientes quienes recibieron osimertinib o un TKI del EGFR estándar de tratamiento (gefitinib o erlotinib). El grupo de osimertinib demostró mejoras en la SLP y la SG en comparación con el grupo de terapia estándar. Estos resultados correspondieron al reporte preliminar del estudio, en el cual la SG no contaba con datos maduros alcanzando un HR de muerte = 0.63; IC 95% 0.45 a 0.88; p = 0,007 **(Soria et al, 2018)**. Así mismo, la SG no alcanzó la significancia estadística formal del valor de p de menos de 0,0015 requerido según lo determinado por el enfoque de O'Brien-Fleming. Posteriormente se reportaron los resultados finales del estudio **(Ramalingam et al, 2020)**, en el que se observó que las diferencias en la SG disminuyeron con tendencia a la no significancia entre los dos grupos de tratamiento (HR=0.80 IC 0.64-1.00, p=0.0462).

- En el estudio de calidad de vida realizado por **Leighl N et al (2020)**, en base a respuestas reportadas por los pacientes del estudio FLAURA con el objetivo de evaluar los síntomas en los pacientes del brazo de osimertinib en comparación con los del brazo de erlotinib/gefitinib, se observa que en general las diferencias entre los dos grupos de tratamiento no alcanzaron relevancia clínica importante. En relación los síntomas

importantes preespecificados, si bien los dos brazos de tratamiento presentaron mejoras clínicamente relevantes durante el tratamiento aleatorizado, sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en las probabilidades de mejoría. En el estado de salud global/QoL y las puntuaciones funcionales, desde el inicio hasta la suspensión aleatoria del tratamiento en ambos brazos de tratamiento se observaron mejoras, así en el brazo de osimertinib fueron estadísticamente significativamente mayores que en el brazo de erlotinib/gefitinib para funcionamiento emocional (8,79 frente a 4,91; p=0,004) y funcionamiento social (7,66 frente a 1,74; p<0,001). Así mismo el funcionamiento cognitivo se mantuvo estable en el brazo de osimertinib, pero se deterioró en el brazo de erlotinib/gefitinib (0,03 frente a 3,91; p = 0,005). Sin embargo, ninguno de los cambios alcanzó el umbral de mejora de 10 puntos de relevancia clínica.

- NICE en su ETS observó que, entre las limitaciones del estudio FLAURA se incluyen la limitación de la población de estudio a personas con una puntuación de rendimiento de 0 o 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que podrían tener mejor salud que las personas con CPCNP en etapa 3b o etapa 4 en el NHS y así mismo que las personas con muchas comorbilidades pueden no haber sido incluidas en el ensayo. También resaltan que, si bien osimertinib prolongó la SLP y posiblemente la supervivencia global, en comparación con erlotinib o gefitinib, sin embargo, el beneficio de sobrevida global es difícil de establecer porque los datos aún son inmaduros.

- En la ETS realizada por CADTH se indica que en base a los resultados del estudio FLAURA para SG, los datos aún no están maduros y podrían verse afectados por el cruce de los pacientes; y en relación a los datos de calidad de vida, muestran en general que, el uso de osimertinib no resultó en una disminución de la calidad de vida (QoL) de los pacientes, mientras que se reporta una mejora mínimamente importante para tos.

- En la ETS de IETSI-EsSalud, sostienen que los resultados finales del ECA FLAURA no han mostrado un beneficio adicional con osimertinib, respecto a la terapia estándar (TE), en SG, mortalidad, calidad de vida. En ese sentido, no es claro el beneficio clínico neto que ofrecería osimertinib, comparado con erlotinib, en el tratamiento de los pacientes de la población de interés. Así mismo, señala que el IETSI no aprueba el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mutación del gen del EGFR.

- En relación a la seguridad, la FDA, en base a los reportes del estudio FLAURA, indica que se informaron reacciones adversas graves en el 4% de los pacientes tratados con osimertinib; las reacciones adversas graves más frecuentes (1%) fueron neumonía (2,9%), enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis (2,1%) y embolia pulmonar (1,8%). Se produjeron reducciones de dosis en el 2,9% de los pacientes tratados con osimertinib. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a reducciones o interrupciones de la dosis fueron la prolongación del intervalo QT evaluado por ECG (4,3%), diarrea (2,5%) y linfopenia (1,1%). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la suspensión permanente en el 13% de los pacientes tratados con osimertinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de osimertinib fue EPI/neumonitis (3,9 %).

- El análisis de costo efectividad presentado por la empresa a NICE, usando supuestos para el análisis incremental (ICER) ajustados por calidad (QALY), que incorporó todos los acuerdos comerciales para osimertinib y los comparadores (gefitinib, erlotinib y afatinib), el ICER estuvo dentro del rango que NICE normalmente considera un uso costo efectivo de los recursos del Sistema de Salud de Inglaterra. Los ICER exactos no se pueden informar porque son acuerdo comerciales confidenciales.

- En la evaluación económica de CADTH se determinó un ICER entre $ 50,000 y $ 100,000 para las dos comparaciones presentadas, lo que llevó a concluir que osimertinib no es costo efectivo para su sistema de salud. Además, se señaló que es probable que osimertinib tenga un efecto significativo en el impacto presupuestario y, por tanto, en la asequibilidad del tratamiento.

- El comité de expertos de la OMS, en su informe técnico sobre la aplicación de osimertinib a la LME, reporta un análisis de costo-efectividad de osimertinib en comparación con los TKI del EGFR de primera y segunda generación para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación del EGFR, utilizando los costos directos desde las perspectivas de los pagadores de Estados Unidos y Brasil y un Horizonte de tiempo de 10 años, basado en los resultados del ensayo FLAURA. En el caso base, para los Estados Unidos, los ICER ajustado por calidad (QALY) para osimertinib en comparación con erlotinib, gefitinib y afatinib fueron más de $ 200,000 US para cada comparación. Para Brasil, los ICER por QALY para osimertinib en comparación con erlotinib, gefitinib y afatinib fueron más de $ 160,000 US para cada comparación. Aplicando un umbral de costo efectividad de tres veces el producto interno bruto per cápita de cada país, los autores concluyeron que osimertinib no era una intervención costo efectiva a los precios actuales en ninguno de los dos países.

- En la ETS de ITSI- ESSALUD (2020), con respecto al análisis económico: se indica que considerando que existiría un balance riesgo beneficio similar entre osimertinib y erlotinib respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, no es posible justificar técnicamente el financiamiento de un TKI-EGFR que ofrece un beneficio neto similar al actualmente aprobado en la institución, pero cuyo costo es aproximadamente 100 veces mayor (el costo promedio anual por paciente de erlotinib es de S/ 3,577.00 soles, mientras que el costo promedio anual por paciente de osimertinib es de S/ 345,976.80 soles). Es decir, la aprobación de osimertinib no sería una decisión costo-oportuna, en vista que se pondría en riesgo la sostenibilidad financiera de la institución y el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados

- En el Perú (2022), en el mercado farmacéutico nacional se encuentra disponible Osimertinib 80 mg Comprimidos recubiertos a un costo promedio de S/. 1058.60 soles por unidad, en su denominación comercial. En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) se encuentra incluido Erlotinib 150 mg Tableta, una alternativa de tratamiento para la indicación clínica solicitada, cuyo precio en el mercado nacional es de S/. 7.31 soles. Considerando los precios de osimertinib y erlotinib, el gasto en medicamentos, considerando los 15 pacientes de la institución se tendría un incremento

que ascendería a S/. 441,541.80 soles por ciclo de tratamiento, si se usa osimertinib en lugar de erlotinib, siendo este gasto de gran impacto para el presupuesto de la institución.

- Con respecto a la conveniencia de uso, para osimertinib la FDA establece advertencias y precauciones a tener en cuenta para un uso seguro del medicamento que incluyen pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, monitorización de los electrocardiogramas y electrolitos en pacientes que tienen antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, o aquellos que toman medicamentos que prolongan el intervalo QTc, evaluación en pacientes con factores de riesgo cardiaco entre otras.

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto a Osimertinib 80 mg Comprimido recubierto como monoterapia de primera línea en pacientes adultos con carcinoma broncopulmonar no microcítico (CPNM), localmente avanzado o metastásico cuyos tumores presenten deleciones del exón 19 o la mutación L858R del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PUBMED	osimertinib AND Erlotinib AND Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 5 years	**ECA** Ramaligman et al 2020 Soria and et al 2018 **ECA** Leighl N et al, 2020 Hayashi H 2022 Le Tri and et al, 2019 **DynaMed** Monografía **Best Practice** Monografía **UpToDate** Monografía
	"non-small cell lung cancer" AND "advanced" OR "stage IV" OR "stage IIIB" OR "metastatic" AND osimertinib AND "erlotinib" Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans. 1 estudio	
TRIPDATA	"non-small cell lung cancer" AND "advanced" OR "stage IV" OR "stage IIIB" OR "metastatic" AND osimertinib AND "erlotinib"	
ACCESSSS	osimertinib AND Erlotinib AND Metastatic Non Small Cell Lung Cancer	
COCHRANE	No resultados	