



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 015-2022

OSIMERTINIB 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS, METASTASICO
EN PROGRESION A UN INHIBIDOR DE TIROSINA QUINASA ANTI
EGFR QUE EXPRESA LA MUTACIÓN T790M

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

Lima, marzo del 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 Fernández

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 Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME: Representantes Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), 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: Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

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 comprimidos recubiertos para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación T790m. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 015-2022. Lima, 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. 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.	TECNOLOGÍA A EVALUAR: OSIMERTINIB 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	9
	a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	9
	b. MECANISMO DE ACCION	9
	c. DOSIS	10
VI.	RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC DEL USO OSIMERTINIB	10
	a. SUMARIOS	10
	b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	10
VII.	EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	12
	a. ENSAYOS CLÍNICOS	12
	b. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)	18
VIII.	EVIDENCIA EN SEGURIDAD	25
	a. ENSAYOS CLINICOS	25
	b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	29
IX.	ESTATUS REGULATORIO	30
	a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA	30



b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	31
X. COSTOS	31
a. ESTUDIO FÁRMACO- ECONÓMICOS	31
XI. RESUMEN	39
XII. CONCLUSIÓN	43

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 Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), solicita la inclusión de Osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos, a la Lista Complementaria del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para ser usado en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa Anti EGFR, que expresa la mutación T790M. En la solicitud la institución reporta tener 10 pacientes por año.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Osimertinib
Formulación propuesta para revisión	Osimertinib comprimidos 80 MG
Verificación de Registro Sanitario (RS):	1 RS
Alternativas de PNUME	Erlotinib, Gefitinib. Docetaxel

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR, que expresa la mutación T790M Osimertinib es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación con quimioterapia basada en sales de platino?

P	Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR, que expresa la mutación T790M
I	Osimertinib
C	Quimioterapia: Dupleta basada en sales de platino
O	Sobrevida global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida, eventos adversos

b. 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 Haynes¹ y se consideró los siguientes estudios:

- 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

¹ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SIMED, 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.

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.

Hay 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.²

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 el del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los genes ALK, KRAS, BRAF, el 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 algunos de estos genes es habitual.³

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.⁴ Fue la primera mutación conductora identificable que se detectó en adenocarcinomas de pulmón de estos pacientes.

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

² Instituto Nacional del Cáncer NIH. Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. 4 de febrero de 2022

³ American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Diagnóstico. Cancer net 01/2019

⁴ DynaMed.Genotype-driven Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Updated 2018 Dec 04

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.

El exón 20 de EGFR abarca nucleótidos que se traducen en aminoácidos en la posición 762 a 823. Contiene una hélice C (residuos 762–766) y el bucle que sigue a la hélice C (residuos 767–774), donde las inserciones podrían inducir ligando- activación de la vía EGFR independiente y dar lugar a la tumorigénesis. La verdadera frecuencia de las mutaciones de EGFR ex 20 ins dentro del cáncer de pulmón mutante de EGFR es inconsistente y contribuye aproximadamente al 4-12 % de todas las mutaciones de EGFR identificadas. En la mayoría de los informes, las mutaciones de EGFR ex20ins son más comunes en los tumores entre los que nunca han fumado.

Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la mayoría de los tumores mutantes de EGFR ex20ins (excepto algunos subtipos como EGFR A763_Y764 ins FQEA) confieren resistencia a los TKI de EGFR de primera y segunda generación porque las inserciones producen un impedimento estérico y activan el EGFR sin disminuir notablemente la afinidad por el ATP ni aumentar la afinidad por los TKI del EGFR. Varios estudios clínicos que involucran específicamente tumores con mutaciones EGFR ex20ins están en curso, y algunos de ellos muestran una actividad prometedora preliminar. Sin embargo, todavía no existen fármacos dirigidos molecularmente establecidos para pacientes con CPCNP con mutaciones en EGFR ex20ins. El desarrollo de terapias más efectivas para estos pacientes específicos representa una gran necesidad insatisfecha.⁵

Mutación T790M⁶

Es una mutación en la cual se produce por un cambio de aminoácido en la posición 790 del exón 20 (sustitución de treonina por metionina), la cual es detectada en aproximadamente el 50 % de los casos.

Los pacientes en tratamiento con ITK en un promedio de 12 a 14 meses desarrollan progresión de la enfermedad. Se han documentado muchos mecanismos de resistencia a los ITK, como aparición de nuevas mutaciones o activación de rutas accesorias. El mecanismo más frecuente es la aparición de una mutación secundaria en el exón 20 del gen EGFR, denominada T790M.

b. EPIDEMIOLOGÍA

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

⁵ 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.

⁶ Egoavil-Guerra MJ, Failoc-Rojas VE, Gil-Olivares F, Motta-Guerrero R, Payet-Meza ET, Sarria-Bardales G, Aliaga-Llerena KM. Detección de mutaciones del gen EGFR en ADN circulante por medio de biopsia líquida en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas: Revisión rápida. Acta Med Peru. 2021;38(2):145-50. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.382.1978>



en el adenocarcinoma de pulmón, representando en torno al 40 % de mutaciones en el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPCNP) en la población asiática y el 20 % en los caucásicos.⁷

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 radioterapia⁸. 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 buenas candidatas 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

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 Oncología Médica (SEOM)

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

permitan identificarlos. Se están realizando estudios de investigación para obtener más información sobre objetivos moleculares específicos y nuevos tratamientos dirigidos¹².

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 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 supervivencia más larga que aquellos asignados al azar solo a atención oncológica estándar. El grupo de cuidados paliativos también presentó menos síntomas depresivos, y menos pacientes en este grupo recibieron cuidados intensivos al final de la vida.¹³

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 endotelial (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.

Tirosina quinasa Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Para la elección de las opciones de tratamiento para segunda línea existe controversias en las recomendaciones:

- Algunas establecen que 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, Osimertinib.
- Otras indican que las opciones de terapia de segunda línea para las mutaciones sensibilizantes de EGFR dependen de la terapia de primera línea recibida y del estado de EGFR T790M para las mutaciones de EGFR, las opciones pueden incluir¹⁴
 - Cambiar o continuar con osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib
 - Cambiar a afatinib más cetuximab
 - Cambiar a quimioterapia citotóxica con o sin inhibidor del punto de control inmunológico (PD-1).
- También se indica que el tratamiento subsiguiente para pacientes que experimentan progresión con la terapia de primera línea es complejo y depende de muchos factores. Se debe consultar protocolos locales para obtener más orientación e información de dosificación.¹⁵

¹² American Society of Clinical Oncology (ASCO). Non-Small Cell Lung Cancer. ASCO Answer. 2021

¹³ 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

¹⁴ Dyna Med [Internet]. Manejo del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Avanzado; [actualizado el 30 de noviembre de 2018, fecha de acceso a la página marzo 2022].

¹⁵ BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Oct 27, 2020

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR: OSIMERTINIB 80 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Osimertinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (TKI),¹⁶ del receptor del Factor de crecimiento epidérmico (EGFR), pertenece al grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa; código ATC: L01XE35.¹⁷

Es un TKI de tercera generación que a diferencia de los de primera y segunda generación su unión al EGFR es de forma irreversible.¹⁸ Se administra por vía oral.¹⁹

En el 2015 la FDA le otorgó una aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes con CPCNP, metastásico que han progresado durante o después de la terapia con TKI de EGFR y cuyos tumores son positivos a la mutación T790M del EGFR, detectado según una prueba aprobada por la FDA. La aprobación acelerada para esta indicación fue basada en la tasa de respuesta del tumor y la duración de la respuesta. No se había establecido una mejora en la supervivencia o los síntomas relacionados con la enfermedad. La continuación de la aprobación para esta indicación dependía de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación. Las decisiones de la FDA para esta autorización, fueron basadas en la consideración de que se trata de una enfermedad grave, potencialmente mortal con una mediana de supervivencia de aproximadamente 2 años, con necesidad médica no cubierta y que no se cuenta con la disponibilidad de medicamentos específicamente aprobados para el tratamiento de pacientes que progresan durante la terapia de primera línea con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR (es decir, aquellos con resistencia adquirida a un TKI del EGFR de primera línea) y de medicamentos aprobados para el tratamiento de segunda línea.²⁰

b. MECANISMO DE ACCION²¹

Osimertinib es un inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se une de manera irreversible a ciertas formas mutantes de EGFR (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 en amplificaciones de EGFR de tipo salvaje.

Se distribuye al cerebro en múltiples especies animales (mono, rata y ratón) con una ratio de área bajo la curva (AUC) entre cerebro y plasma de aproximadamente 2 después de la dosificación oral. Estos datos son consistentes con las observaciones de

¹⁶ Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022

¹⁷ Agencia Europea de Medicamentos(EMA). Osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.2022

¹⁸ The Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib. 10 December 2021. Published 17 January 2022

¹⁹ 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.

²⁰ Food And Drug Administration. Summary Review. ANDA 208065. Center for Drug Evaluation and Research. Nov.2015

²¹ FDA-2020

regresión tumoral y aumento supervivencia en animales tratados con Osimertinib versus control en un ratón intracraneal mutante-EGFR preclínico modelo de xenoinjerto de metástasis (PC9; delección del exón 19).

c. DOSIS

La dosis recomendada es de 80 mg de Osimertinib una vez al día. Los pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

VI. RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GPC DEL USO OSIMERTINIB

Las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica sobre el uso de Osimertinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico que progresa a tratamiento de un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa mutación T790M, se describen a continuación:

a. SUMARIOS

Best Practice²²

No recomienda el uso de Osimertinib, para pacientes que experimentan progresión con la terapia de primera línea ya que es complejo y depende de muchos factores.

Dynamed.²³

En la terapia impulsada por el genotipo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, las opciones de segunda línea para pacientes que progresan con la terapia de primera línea dependen de la terapia de primera línea recibida, el grado y el sitio de la progresión, y otros estados de mutación adicionales (como el estado T790M para las mutaciones de EGFR). Para las mutaciones de EGFR, las opciones pueden incluir cambiar o continuar con Osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib, cambiar a afatinib más cetuximab o cambiar a quimioterapia citotóxica con o sin inhibidor del punto de control inmunitario.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Escuela Europea de Oncología / Sociedad de Oncología Médica (ESO/ESMO)²⁴

En esta GPC para el tratamiento de segunda línea establece que varios TKI de EGFR de tercera generación se desarrollaron para la mutación T790M. Hasta la fecha, el único medicamento aprobado para pacientes con mutación T790M es Osimertinib. Se hace mención de los últimos resultados de SO del estudio AURA 3.

²² BMJ Best Practice. Non-small cell lung cancer. Last updated: Oct 27, 2020

²³ DynaMed. Genotype-driven Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Updated 2018 Dec 04

²⁴ 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

Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)²⁵

Para los pacientes que progresan al tratamiento con erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib, se debe realizar pruebas basadas en plasma (NCCN Categoría 2A) para la mutación EGFR T790M, si las pruebas de plasma son negativas, se debe considerar las pruebas basadas en tejidos de una nueva biopsia en pacientes con progresión asintomática, si T790M es positivo (para PS 0-4), tratar con Osimertinib (NCCN Categoría 1).

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE)²⁶

Se recomienda Osimertinib como opción para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M en adultos, solo si la enfermedad ha progresado después del tratamiento de primera línea con una tirosina quinasa inhibidor del EGFR y la empresa fabricante proporciona Osimertinib según el acuerdo comercial.

El comité realizó estas recomendaciones, en base a la revisión de la evidencia adicional recopilada como parte del acuerdo de acceso administrado del Fondo de medicamentos para el cáncer (Cancer Drugs Fund), además sostiene lo siguiente:

- El NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutación T790M del EGFR que progresó después del tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR generalmente se trata con quimioterapia doble con platino (PDC).
- La evidencia de los ensayos clínicos sugiere que las personas que toman Osimertinib viven más que las que tienen PDC, aunque existe cierta incertidumbre sobre los resultados.
- Osimertinib cumple con los criterios de NICE para ser considerado un tratamiento para prolongar el final de la vida. Aunque las estimaciones de costo efectividad de Osimertinib son inciertas, es probable que estén dentro de lo que NICE considera un uso aceptable de los recursos del NHS.

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)²⁷

En la publicación de la GPC del 2021, mantiene la recomendación establecida en el 2017 sobre el uso de Osimertinib en segunda línea. La recomendación del 2017 fue en base a los resultados del análisis de SG del estudio AURA 3 cuyos datos no estaban completos en el momento en que los investigadores publicaron sus hallazgos. En 2020 se han publicado los resultados finales de SG en los cuales los datos SO, están más maduros y no muestran diferencias significativas en la quimioterapia basada en platino en combinación con pemetrexed

OTRAS INSTITUCIONES REFERENTES

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (NHS): SMC

Osimertinib se acepta para uso restringido dentro del NHS de Escocia. Esta recomendación del SMC tiene en cuenta los beneficios de un Plan de Acceso de Pacientes (PAS) que mejora

²⁵ DynaMed. Genotype-driven Therapy for Non-small Cell Lung Cancer. Updated 2018 Dec 04

²⁶ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating EGFR T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 14 October 2020

²⁷ Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J and et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. August 14, 2017

la rentabilidad de Osimertinib. Este consejo depende de la disponibilidad continua del PAS en el NHS de Escocia o de un precio de lista equivalente o inferior.

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica con la finalidad de encontrar evidencia disponible a la actualidad que sustenta la eficacia, Osimertinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas que progresa a un inhibidor de tirosina quinasa y expresa mutación T790 M.

Como resultado de la búsqueda se evidenció que la información es escasa, no se encuentra disponible evidencia que compare Osimertinib en comparación con los TKI de primera y segunda generación, aquellos que no han sido previamente usados por los pacientes en esta condición. Igualmente, no se encuentran estudios que lo comparen con quimioterapia doble con otros agentes quimioterapéuticos recomendados. La falta de evidencia comparativa no permite observar si Osimertinib ofrece mayor beneficio en relación a la terapia sistémica disponible en el mercado farmacéutico, recomendados para el tratamiento de la condición clínica solicitada.

La evidencia que se identificó en la búsqueda sistemática fue la siguiente:

- 2 reportes interinos del estudio clínico pivotal AURA 3.
- 4 evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las siguientes instituciones: el Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) de Alemania, Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE), Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) y Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC). Todas las ETS han sido realizadas en base a la evidencia de eficacia, seguridad del estudio AURA 3. De las 4 ETS, solo NICE, tiene actualizada la evaluación con los últimos reportes de los resultados al 2020.

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

a. ENSAYOS CLÍNICOS

Food and Drug Administration (FDA)²⁸. La evidencia de la eficacia para la aprobación por la FDA, se obtuvo en base a los estudios AURA Extensión, identificado como AURA parte 2 y AURA2, ambos ensayos de fase II, fueron diseñados como ensayos abiertos, no aleatorizados, no comparativos y de cohortes múltiples. En el estudio AURA Extensión todos los pacientes recibieron osimertinib a la dosis recomendada en base a los estudios de Fase 2 (80 mg una vez al día). En AURA2 se evaluó la seguridad y la actividad antitumoral de osimertinib en la dosis recomendada de acuerdo al estudio de Fase 2. Los resultados medios de eficacia de ambos estudios (AURA Extensión n=201, 57 %; AURA 2 n=210; 61%) fueron combinados y se obtuvo una tasa de respuesta de 59% (datos combinados n=411). La justificación de la FDA para aceptar agrupar los datos se basa en criterios de elegibilidad similares y que los pacientes reciben el mismo régimen de tratamiento (osimertinib 80 mg diarios); además se observa que los resultados son similares dentro de cada ensayo y cuando se combinan.

La aprobación acelerada de la FDA, también se basó en los datos de un subgrupo de pacientes inscritos en una parte del ensayo AURA (Parte 1) diseñada para la búsqueda

²⁸ Food And Drug Administration. Summary Review. ANDA 208065. Center for Drug Evaluation and Research. Nov.2015

de dosis y estimación de la actividad, con un seguimiento más prolongado. El ensayo AURA Parte 1 incluyó 355 pacientes de los cuales 63 pacientes presentaron CPCNP con mutación T790M positiva, con progresión de la enfermedad al tratamiento con un TKI de EGFR previo y recibieron Osimertinib a 80 mg al día. En este subgrupo, la tasa de respuesta objetiva fue del 51% (32/63).²⁹

Entre otras recomendaciones, requisitos y compromisos posteriores a la comercialización que solicitó la FDA a la compañía se incluyeron:

- Verificar el beneficio clínico de Osimertinib.
- Llevar a cabo y presentar los resultados de al menos un ensayo clínico aleatorio multicéntrico que establezca la superioridad de Osimertinib sobre la terapia disponible según lo determinado por la supervivencia libre de progresión o global en pacientes con CPCNP metastásico, con mutación positiva T790M del EGFR.
- Completar un ensayo farmacocinético para determinar la dosis adecuada de Osimertinib en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada
- Completar un ensayo clínico para evaluar el efecto de un inhibidor potente de CYP3A4 en la farmacocinética de Osimertinib.³⁰

Además, la FDA solicitó a la compañía para la evaluación de la tasa de respuesta global proporcionar datos con Osimertinib de una o más cohortes del "mundo real" de un mínimo de 100 pacientes que hayan sido seleccionados para el tratamiento sobre la base de un resultado positivo de mutación EGFR T790M en plasma (ctDNA) mediante la prueba de mutación aprobada por la FDA. Así mismo, proporcionar el estado del tejido EGFR T790M en estos pacientes, cuando esté disponible.

En marzo del 2017, recibe la aprobación regular en base a los resultados del estudio AURA Parte 3 en el que se compara Osimertinib con quimioterapia doble basada en platino en 410 pacientes con CPCNP avanzado que han progresado con un EGFR TKI previo, un estudio que se encontraba en curso.

La FDA, solicitó al fabricante el reporte final de datos maduros de SG para enero 2018. Actualmente (enero 2022) en ficha técnica de aprobación del producto por la FDA, se encuentra información de SG con datos que aún no alcanzan la madurez necesaria.³⁰ En la siguiente tabla se muestra los resultados de SLP y SG actualizados al 2022.

Efficacy Parameter	TAGRISO (N=279)	Chemotherapy (N=140)
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	140 (50)	110 (79)
Progressive disease (%)	129 (46)	104 (74)
Death* (%)	11 (4)	6 (4)
Median PFS in months (95% CI)	10.1 (8.3, 12.3)	4.4 (4.2, 5.6)
Hazard Ratio (95% CI) ^{†, ‡}	0.30 (0.23, 0.41)	
p-value ^{†, §}	<0.001	
Overall Survival		
Number of deaths (%)	188 (67)	93 (66)
Median OS in months (95% CI)	26.8 (23.5, 31.5)	22.5 (20.2, 28.8)
Hazard Ratio (95% CI) ^{†, ‡}	0.87 (0.67, 1.12)	
p-value ^{†, §}	0.277	

*Without documented radiological disease progression, †Stratified by ethnicity (Asian vs non-Asian), §Stratified log-rank test

²⁹ Food And Drug Administration. Summary Review. ANDA 208065. Center for Drug Evaluation and Research. Nov.2015

³⁰ Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022

Los resultados actualizados al 2022, muestran que las diferencias en SG no son significativas entre los dos grupos de tratamiento (HR=0.87, IC 95% 0.67 a 1.12).

Clinical Trials (2022), En la base de datos de Registros de Ensayos Clínicos de Estados Unidos, se reporta que el estudio está activo, ya no se está reclutando, su última actualización se ha realizado en marzo del 2022. Así mismo se menciona la última publicación de los Resultados del estudio por Papadimitrakopoulou VA (2020).

Mok Y and et al (2016)³¹, reportaron los resultados del estudio AURA 3, un estudio internacional de fase 3, aleatorizado, abierto, confirmatorio para demostrar la superioridad de osimertinib sobre el tratamiento con platino más pemetrexed (seguido de mantenimiento opcional con pemetrexed) como tratamiento estándar para pacientes con diagnóstico CPCNP positivo para la mutación T790M, que progresaron después de la terapia de primera línea con un TKI-EGFR. Entre los criterios de inclusión se consideró los pacientes con metástasis estables y asintomáticas del SNC que no habían sido tratados con glucocorticoides durante al menos 4 semanas antes de la primera dosis de un fármaco del estudio. Los pacientes se estratificaron según la raza asiática o no asiática y se asignaron al azar en una proporción de 2:1 para recibir osimertinib oral (en una dosis de 80 mg una vez al día) o pemetrexed intravenoso (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal) más carboplatino (área bajo la curva =5 [AUC5]) o cisplatino (75 mg por metro cuadrado) cada 3 semanas hasta por seis ciclos. De acuerdo con una enmienda al protocolo del 22 de diciembre de 2014, los pacientes que habían sido asignados para recibir platino-pemetrexed podían pasar al grupo de osimertinib después de la progresión objetiva de la enfermedad, según la evaluación del investigador y según lo confirmado por una revisión central independiente cegada.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue duración de la supervivencia libre de progresión (SLP) determinado por el investigador. Los criterios de valoración secundarios incluyeron tasa de respuesta según evaluación del investigador, duración de la respuesta, tasa de control de la enfermedad, reducción del tumor, supervivencia global (SG), resultados informados por los pacientes (calidad de vida), perfiles de seguridad y efectos secundarios. Los análisis de subgrupos predefinidos incluyeron la duración de la SLP y la tasa de respuesta entre los pacientes con mutación T790M de EGFR determinado mediante una prueba de ctDNA en plasma y entre aquellos con metástasis en el SNC. El análisis estadístico se realizó por intención de tratar. Se determinó que 221 eventos de progresión o muerte proporcionarían un poder estadístico del 80 % para rechazar la hipótesis nula de la no diferencia significativa en la duración de la SLP entre los dos grupos de tratamiento, suponiendo un cociente de riesgos instantáneos (HR) del efecto del tratamiento de 0,67 con una p valor de 0,05.

La fecha de corte de datos para este reporte fue el 15 de abril de 2016. Los principales resultados fueron los siguientes:

Población de estudio:

Se incluyeron 419 pacientes que fueron aleatorizados 279 al grupo de Osimertinib y 140 al grupo de platino-pemetrexed.

En el grupo de platino-pemetrexed, 82 de 136 pacientes (60 %) cruzaron para recibir Osimertinib y 63 de los 82 pacientes (77 %) estaban recibiendo tratamiento en el momento del corte de datos.

³¹ Mok, T.S, Wu Y.-L, Ahn M.-J, Garassino M.C, Kim H.R. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376:629-40.

Sobrevida libre de progresión:

La mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 8,3 meses. Se produjeron eventos de progresión en 140 pacientes (50%) en el grupo de Osimertinib y en 110 (79 %) en el grupo de platino y pemetrexed.

La mediana de SLP, fue de 10.1 meses para Osimertinib y 4,4 meses para el grupo de platino y pemetrexed. El HR del ajuste por raza asiática o no asiática fue de 0.30; IC 95 % 0.23 a 0.41, $p < 0,001$).

A los 6 meses la proporción estimada de pacientes que estaban vivos y sin progresión fue del 69 % (IC del 95 %, a 74) en el grupo de Osimertinib y del 37 % (IC del 95 %, de 29 a 45) en el grupo de platino y pemetrexed; y a los 12 meses fue de 44% (IC 95%, 37 a 51) y 10% (IC 95%, 5 a 17), respectivamente.

Análisis de subgrupos:

El HR en todos los subgrupos predefinidos que se analizaron fue < 0.50 para cada subgrupo, incluidos los pacientes con metástasis en el SNC (duración media de la supervivencia libre de progresión 8.5 meses frente a 4.2 meses, HR=0.32, IC del 95 % 0.21 a 0.49).

Sobrevida Global (SG)

En el momento del corte de datos, 61 pacientes (15%) habían muerto: 35 (13%) en el grupo de Osimertinib y 26 (19 %) en el grupo de platino y pemetrexed. Los datos para el análisis de supervivencia general no estaban completos en el momento de este informe.

Calidad de vida

En un modelo mixto para el análisis de medidas repetidas, los resultados informados por los pacientes fueron mejores en el grupo de Osimertinib que en el grupo tratado con platino y pemetrexed solo en cinco síntomas preespecificados durante el período general desde la aleatorización hasta los 6 meses.

Papadimitrakopoulou VA and et al³², reportaron los resultados del análisis final de la sobrevida global (67 % de madurez). Este fue un análisis pre planificado y definido por protocolo que se realizaría cuando los datos de SG alcancen una madurez del 70 % (287 eventos de muerte). Se evaluó la SLP, la tasa de respuesta objetiva y la SG en orden secuencial. Se realizó un análisis exploratorio del modelo de tiempo de falla estructural de conservación de rango (RPSFTM) para ajustar el cambio de tratamiento y estimar un efecto relativo en la SG del tratamiento con Osimertinib en comparación con el tratamiento con platino pemetrexed. Los principales resultados fueron los siguientes:

Población de estudio y tratamientos

La mediana de duración de la exposición total al tratamiento en el brazo de Osimertinib fue de 13.8 meses (rango 0.2-52.2) y de 4.3 meses (rango 0.4-38.8) en el brazo de platino pemetrexed.

³² V. A. Papadimitrakopoulou VA, Mok T. S, Han J-Y, Ahn M-J, Delmonte A. Osimertinib versus platinumepemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Annals of Oncology. Volume 31, issue 11, 2020.

La mediana de duración de la exposición en pacientes del grupo de Platino Pemetrexed que cruzaron al tratamiento con Osimertinib fue de 11.0 meses (rango 0.1-44.0).

Al final de la fecha del corte, 27 pacientes (10%) del brazo de Osimertinib seguían en tratamiento, mientras que todos los pacientes del brazo de platino pemetrexed habían interrumpido el tratamiento. Los pacientes restantes habían terminado el estudio antes de la muerte.

Las causas para discontinuación del tratamiento en los dos grupos fueron las siguientes:

- Osimertinib 90% (252 pacientes)
 - Progresión de la enfermedad 67% (188 pacientes)
 - Eventos Adversos 9% (24 pacientes)
 - Elección del paciente 5% (15)
 - No cumplimiento 1% (2)
 - Otros 9% (24)

- Platino pemetrexed 100% (136 pacientes)
 - Progresión de la enfermedad 70 % (95 pacientes)
 - Eventos Adversos 12% (16 pacientes)
 - Elección del paciente 8% (11pacientes)
 - Máximo ciclo de quimioterapia recibido 7% (10 pacientes)
 - Otros 3% (4 pacientes)

- Cruzamiento a osimertinib 73 % (99 pacientes)
 - Interrupción del tratamiento 87% (86 pacientes)
 - Progresión de la enfermedad %62 (63 pacientes)
 - Elección del paciente 8% (8 pacientes)
 - EA 3% (3 pacientes)
 - Otros 13% (13 pacientes)

Sobrevida Global:

La mediana de seguimiento de la SG fue de 23,5 meses en el brazo de Osimertinib frente a 20,3 meses en el brazo de platino pemetrexed. El HR para la SG fue de 0.87 (95 % IC 0.67-1,12; p = 0.277), con una mediana de SG de 26,8 meses (95 % IC 23,5-31,5) en el brazo de Osimertinib y 22,5 meses (95% IC 20.2- 28.8) en el brazo de platino pemetrexed.

Los análisis de subgrupos de OS mostraron resultados similares con la excepción de los subgrupos de pacientes masculinos y pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio, donde se observó un mayor riesgo no significativo de muerte en el brazo de Osimertinib.

Se observó una mediana de SG numéricamente más prolongada para Osimertinib en pacientes con estado T790M plasmático inicial negativa en comparación con pacientes con estado T790M plasmático inicial positiva: 34,9 meses (95 % IC 25.4 - 44.3) y 23.9 meses (95 % IC 18.7 - 29.4), respectivamente.

Khoon Lee and et al (2018)³³ realizaron un estudio con la finalidad de evaluar los resultados en relación a la calidad de vida (QoL) de los pacientes tratados con Osimertinib en comparación a la quimioterapia doble de platino en el estudio AURA3. Los resultados de QoL fueron auto reportados por los pacientes (PRO) mediante dos cuestionarios específicos de cáncer desarrollados por Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC): el cuestionario de calidad de vida de 30 ítems Quality of Life Questionnaire (QLQC30) y el Cuestionario de calidad de cáncer de pulmón que consiste en un módulo de 13 ítems Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer (QLQ-LC13). El patrocinador del ensayo recopiló y analizó los datos y los investigadores principales tuvieron pleno acceso a los datos. La fecha de corte de datos fue el 15 de abril de 2016. Los resultados fueron los siguientes:

Finalización del instrumento PRO

En el estudio AURA3 279 pacientes fueron asignados a osimertinib y 140 a quimioterapia. Al inicio, el 82,4 % de los pacientes que recibieron osimertinib y el 82,9 % de los que recibieron quimioterapia completaron el cuestionario QLQ-LC13. El 88,2 % y el 82,8 %, respectivamente, completaron el QLQC30. Al año, las tasas de finalización del cuestionario fueron de al menos el 60 % para ambos brazos de tratamiento.

Datos PRO iniciales

Las puntuaciones iniciales estuvieron relativamente bien equilibradas entre los brazos de tratamiento.

Valoración de los síntomas

De los 18 síntomas reportados para 11 síntomas no se observaron diferencias significativas en la tasa de mejoría entre los dos grupos de tratamiento.

En la siguiente tabla se muestra la tasa de mejoría de los síntomas de osimertinib en comparación con la quimioterapia, en la que se puede observar los síntomas en los cuales no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento y los síntomas que fueron favorables a Osimertinib.

N°	SÍNTOMAS	CUESTIONARIO	RESULTADOS		
			Valor	IC 95%	p
1	Tos	LC13	OR =1.51	0.87-2.61	0.144
2	Dolor del pecho	LC13	OR= 1.66	0.83-3.34	0.149
3	Disnea	LC13	OR=2.71	1.60-4.38	<0.001
4	Fatiga	C30	OR=1.96	1.20-3.22	0.008
5	Pérdida del apetito	C30	OR=2.50	1.31-4.84	0.006
6	Disfagia	LC13	OR=3.22	0.71-16.44	0.136
7	Pérdida del cabello	LC13	OR=1.54	0.52-4.61	0.431
8	Hemoptisis	LC13	OR=6.94	1.02-64.35	0.057
9	Dolor de brazo y hombro	LC13	OR=1.21	0.59-2.48	0.597
10	Dolor en otras partes	LC13	OR=1.64	0.90-3.01	0.108
11	Neuropatía periférica	LC13	OR=1.59	0.68-3.74	0.284
12	Dolor en la Boca	LC13	OR=1.82	0.59-5.84	0.303
13	Constipación	C30	OR=1.59	0.76-3.35	0.221
14	Diarrea	C30	OR=0.34	0.12-0.85	0.025
15	Disnea	C30	OR=1.86	1.05-3.36	0.035
16	Insomnio	C30	OR=3.20	1.75-6.01	<0.001

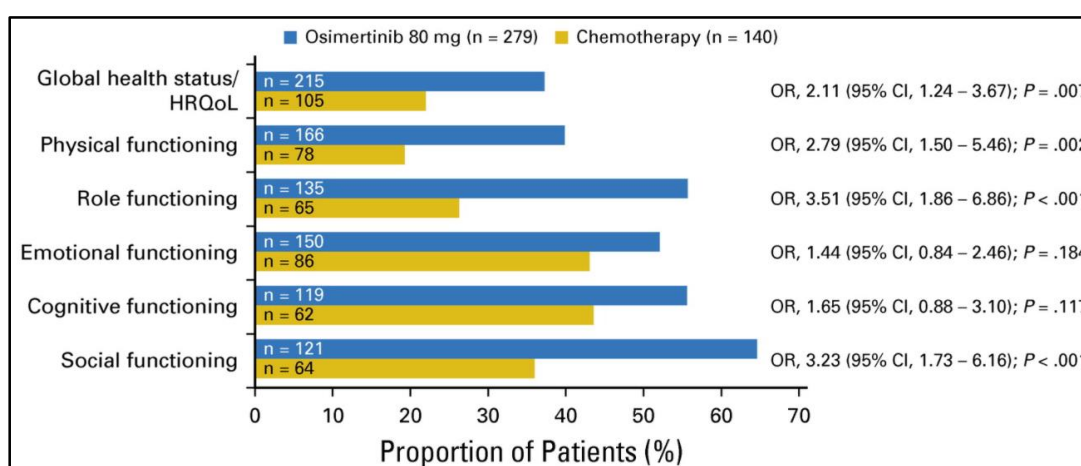
³³ Khoon Ch, Silvia Novello S, Ryden A, Mann H, and Mok T. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-SmallCell Lung Cancer: The AURA3 Trial. J Clin Oncol 36:1853-1860. 2018 by American Society of Clinical Oncology

17	Náuseas y vómitos	C30	OR=3.82	1.58-9.55	0.003
18	Dolor	C30	OR=1.62	0.93-2.82	0.087

Valoración de la calidad de vida

El valor global en las mejoras de la calidad de vida (QoL) de los pacientes tratados con Osimertinib en comparación de platino pemetrexed alcanzo un OR = 2.11, con un IC al 95% de 1.24-3.67, con una significación estadística a favor de Osimertinib. Sin embargo, al evaluar las escalas que comprende este módulo de evolución de QoL, se observa que en 3 escalas las mejorías son favorables a Osimertinib y en 2 no se observan diferencias significativas entre los dos tratamientos.

En el siguiente gráfico se muestra las tasas de mejoría QoL tanto global, así como las que corresponden a cada una de las escalas que comprende la evaluación QoL. Así mismo se observa que las tasas individuales están alejadas del valor global de calidad de vida lo que crea incertidumbre del valor obtenido.



Los investigadores del estudio en relación a los resultados señalan que, para todos los análisis, se han proporcionado los valores de p para ayudar a la interpretación, sin embargo, deben interpretarse de manera conservadora, dadas las múltiples escalas, puntos de tiempo e hipótesis

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS (ETS)

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) ³⁴ realizó la evaluación de la eficacia de Osimertinib en base a datos adicionales del estudio AURA 2 y AURA 3 así como de los datos del sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS) reportados en la base de datos Terapia Sistémica Anti Cáncer (Systemic Anti-Cancer Therapy [SACT]) del Fondo para medicamentos para tratar el cáncer (Cancer Drugs Fund). De acuerdo a esta información NICE observó que existía incertidumbre en los siguientes aspectos:

- Diferencias en las estimaciones de supervivencia global entre los ensayos y la evidencia del mundo real
- Cambio de tratamiento en los pacientes del estudio AURA3
- Elección del modelo
- Elección de la extrapolación para predecir la supervivencia global
- Elección de valores de utilidad (calidad de vida)

³⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating EGFR T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 14 October 2020

- Criterios de fin de vida.

Diferencias en las estimaciones de SG del estudio AURA 3 y los datos de vida real

NICE observó que las estimaciones de SG del conjunto de datos SACT fueron considerablemente más bajas para los pacientes que tomaban Osimertinib en comparación con los datos del ensayo AURA3. La mediana de SG de SACT fue de 13,9 meses (IC del 95 %: 12.1 a 17.6) en comparación con 26.8 meses para AURA3 (IC del 95 %: 23,49 a 31,54). El HR en el estudio AURA 3 (0,87; IC del 95 %: 0,67 a 1,13) no era estadísticamente significativo, y la estimación no tenía en cuenta el cambio de tratamiento.

NICE concluyó que la diferencia en las estimaciones significaba que había incertidumbre sobre la posibilidad de generalizar los datos del ensayo a la práctica del NHS. Así mismo señaló diferencias entre las poblaciones del NHS y las incluidas en AURA3. Había más pacientes en el conjunto de datos SACT representativos de la práctica clínica del Reino Unido que en el ensayo clínico.

Entre las posibles razones para las diferencias entre las estimaciones de los datos de SACT y AURA3 se incluyen:

- Los pacientes del conjunto de datos SACT eran un poco mayores y posiblemente posible estaban en peor estado de salud que los pacientes en los ensayos. Así mismo era que los pacientes con comorbilidades fueron excluidos de los ensayos y que los pacientes en el conjunto de datos SACT presentaban comorbilidades significativas, pero esta información no estaba disponible.
- Se desconocía la frecuencia de metástasis cerebrales en la población SACT. Los pacientes se incluyeron en AURA3 solo, si tenían un estado funcional de 0 a 1. En el conjunto de datos SACT, el 6 % de los pacientes tenía un estado funcional de 2 y el 9 % de los pacientes no conocía el estado funcional.
- Había una alta proporción (alrededor del 65%) de personas de Asia oriental en AURA3, y los análisis de subgrupos en AURA3 sugirieron que osimertinib puede tener un mayor beneficio relativo en personas de origen de Asia oriental.
- La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos tenían un TKI de primera generación (erlotinib o gefitinib), pero en el conjunto de datos SACT, la mayoría de los pacientes tenían un TKI de segunda generación (afatinib).
- Variación en el tiempo para recibir los resultados de la biopsia, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y el acceso a la exploración prospectiva de metástasis cerebrales.

Los factores anteriormente mencionados podrían haber contribuido a las diferencias en los resultados de supervivencia entre los ensayos y el conjunto de datos SACT, sin embargo, no se pudo determinar.

Modelización de la sobrevida global

El modelo económico híbrido es apropiado para la toma de decisiones. NICE aceptó un modelo híbrido para la Modelización de la SG y acordó que los datos de SG de AURA3 deben usarse y extrapolarse usando funciones exponenciales. Además, las estimaciones SG de AURA3 deben ajustarse para tener en cuenta el cambio de tratamiento. La empresa presentó un nuevo caso base que incluía la extrapolación de funciones exponenciales para ambos brazos de tratamiento desde el punto en que los datos disponibles de Kaplan-Meier se volvieron muy censurados y poco confiable.

Cambio de tratamiento

Se consideró que las estimaciones de SG del estudio AURA 3 deben ajustarse para tener en cuenta el cambio de tratamiento, ya que en AURA3 la tasa de cambio de tratamiento de quimioterapia doble basada en platino (PDC) a Osimertinib después de la progresión de la enfermedad fue del 71 %. Este cambio es probable que sesgara los resultados de SG debido a que el uso de Osimertinib en un entorno de tercera línea no refleja la práctica del NHS.

Existía el riesgo de sobreestimar o subestimar la SG para Osimertinib en comparación con PDC mediante los métodos empleados por la compañía: modelo de tiempo de falla estructural que preserva el rango, análisis de escenarios para la duración del efecto del tratamiento y censura para ajustar el cambio de tratamiento. El caso base de la compañía asumió que un efecto de tratamiento solo ocurría mientras el tratamiento y la censura eran solo aplicado en la estimación del factor de aceleración (la estimación del efecto del tratamiento con Osimertinib). Se resaltó que el resultado de la mediana de SG ajustada al cruce de PDC del caso base fue más optimista que los resultados de la comparación indirecta ajustada que fueron presentados por la compañía o de la quimioterapia doble basada en platino (PDC) de los datos SACT.

Se presentaron varios métodos de ajuste para el cambio de tratamiento, ningún método fue mejor que otro. Todos los métodos de ajuste presentados, incluido el modelo de tiempo de falla estructural que preserva el rango, tenían sus debilidades, sin embargo, al necesitarse algún método de ajuste debido al alto nivel de cruce y aunque no fue posible determinar qué escenarios dieron la estimación más precisa, el ajuste preferido de la empresa se consideró una estimación razonable de supervivencia.

Valores de utilidad (calidad de vida)

La empresa presentó un caso base en el que utilizó valores de utilidad específicos del tratamiento en lugar de valores de utilidad del estado de salud. Los valores de utilidad específicos del tratamiento para Osimertinib fueron del estudio AURA2, y para PDC fueron del estudio LUME-Lung 1 (docetaxel con o sin nintedanib como terapia de segunda línea para pacientes con NSCLC recurrente en estadio 3b o 4 que había progresado después de la quimioterapia de primera línea).

Para el brazo de Osimertinib, la compañía modeló valores de utilidad de 0,831, 0,751 y 0,715 para los estados de salud de respuesta, enfermedad estable y enfermedad avanzada y para el brazo de PDC, la empresa utilizó valores de utilidad de 0,670, 0,670 y 0,640 respectivamente para los mismos estados. El comité discutió la conveniencia de modelar los valores de utilidad por variar entre los brazos de tratamiento. El paciente y los expertos clínicos afirmaron que las diferencias en los perfiles de toxicidad entre Osimertinib y PDC pueden significar que las personas en el brazo de Osimertinib reportan una mejor calidad de vida relacionada con la salud. El comité consideró que la diferencia en los perfiles de efectos secundarios entre Osimertinib y PDC significaba que podría ser razonable modelar los valores de utilidad específicos del tratamiento.

Criterios de fin de vida

NICE consideró las recomendaciones sobre los tratamientos para prolongar la vida de las personas con una expectativa de vida corta. En la evaluación original, el comité concluyó que las personas que toman osimertinib tienen una esperanza de vida corta. Los expertos clínicos explicaron que esperarían que las personas con NSCLC positivo para la mutación EGFR T790M vivieran menos de 24 meses. El comité concluyó que se cumplía el criterio de corta esperanza de vida.



Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH)³⁵ realizó una revisión sistemática para evaluar la seguridad y eficacia de Osimertinib en el tratamiento de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, positivo para la mutación T790M del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en quienes la enfermedad ha progresado luego de una terapia con una agente TKI de EGFR aprobado. La revisión sistemática solo incluyó el estudio AURA3. En este estudio la SLP evaluada por el investigador, fue establecido como el resultado principal. Los datos analizados del estudio corresponden al corte del 15 de abril de 2016, la mediana de seguimiento para todos los pacientes fue de 8,3 meses y se produjeron 250 eventos de progresión (59,7 % de madurez).

La supervivencia global (SG) fue uno de resultados secundario en el estudio y al corte de los datos no se informó la mediana de SG, ya que no se había producido un número suficiente de eventos. En el primer análisis intermedio se informó que el 14,6 % y el 17,6 % de los pacientes habían fallecido. Un gran porcentaje de pacientes progresaron (58,6 %), en el grupo de quimioterapia y pasaron a recibir Osimertinib, por lo que el CADTH considero la probabilidad que los resultados de la SG sean confusos. Con estos datos se evaluó la posibilidad de generalizar los resultados del ensayo en varias poblaciones de pacientes, por lo cual tomo en cuenta ciertas consideraciones:

- Aunque el ensayo se limitó a pacientes con un estado funcional PS de la OMS de 0 a 1, en pacientes con un PS más pobre puede ser reversible en los casos de que la enfermedad con el tratamiento pueda mejorar el PS, por lo tanto, estuvo de acuerdo en que algunos pacientes con peor PS pueden beneficiarse del tratamiento con osimertinib y la decisión de tratar debe dejarse en manos del oncólogo tratante.
- Un tercio de los pacientes del ensayo tenían metástasis estables en el SNC al inicio del estudio y el análisis de subgrupos en estos pacientes demostró resultados similares a los resultados generales del ensayo (HR= 0,32; IC del 95 %, 0,21 a 0,49), lo que le llevó a concluir que osimertinib debe estar disponible para pacientes con metástasis estables en el SNC.
- En la evaluación sobre la Calidad de vida, el informe selecto de solo cinco síntomas de un cuestionario validado de 13 elementos (QLQ-LC13) dificulta que se comprenda el impacto total de osimertinib en la calidad de vida de los pacientes. De entre las cinco escalas informadas, solo se demostraron mejoras (≥ 10 de diferencia) para la tos, y cambios entre los grupos clínicamente significativos para la fatiga. Las cuatro escalas restantes no fueron significativamente diferentes de la línea de base o entre grupos. Los resultados de la escala QLQ-C30 indicaron que no hubo una mejora o disminución clínicamente significativa.

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC). En la evaluación de la eficacia clínica realizada por SMS se realizaron las siguientes observaciones:

- La empresa solicitó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considere Osimertinib para su uso en pacientes que han recibido tratamiento previo con un TKI de EGFR. El sustento de la evidencia de eficacia se basó en una alta reducción de la tasa de respuesta objetiva (ORR) que se obtuvo al combinar los resultados de los estudios de fase II (66 %). El resultado primario, ORR, es una medida sustituta que se considera aceptable para los estudios exploratorios de fase II. No es el criterio principal de valoración recomendado para los estudios de confirmación, ya que para estos casos se prefieren SG y SLP. Sin embargo, debido a la necesidad médica no cubierta, el diseño de los estudios y la aprobación condicional, la EMA lo consideró aceptable, además de considerar que los estudios tenían un diseño similar por lo que era adecuado agrupar los resultados.

³⁵ Health Canada- Perc. Recommendation Final for Osimertinib for Non-Small Cell Lung Cancer – April 20-2017

- En las comparaciones indirectas ajustadas y no ajustadas de Osimertinib con terapia doble basada en platino (cisplatino más pemetrexed) como tratamiento de segunda línea, no fue posible realizar un metaanálisis en red debido a la falta de un grupo de comparación común. Los resultados combinados de los estudios AURA de fase II se compararon con un subgrupo de pacientes del grupo de control del estudio IMPRESS8 (placebo más cisplatino más pemetrexed) que tenían la mutación T790M. Los resultados para las comparaciones indirectas incluyeron SLP, SG, ORR y tasa de control de la enfermedad, los HR no se pueden informar debido a razones comerciales de confidencialidad. Los resultados publicados del estudio AURA respalda los resultados de la comparación indirecta de SLP y proporciona datos directos con un comparador relevante.
- La calidad de vida relacionada con la salud mejoró significativamente en pacientes que recibieron Osimertinib en comparación con la terapia doble basada en platino para cinco puntajes de síntomas clave preespecificados.
- Actualmente no hay datos de SG disponibles y la alta tasa de cruce de pacientes del brazo del doblete basado en platino a Osimertinib (60 % en el corte de datos de abril de 2016) confunde cualquier resultado futuro.
- En pacientes con CPCNP con mutaciones del EGFR tienden a identificarse con mayor frecuencia en pacientes que nunca han fumado, aquellos con histología de adenocarcinoma, mujeres y pacientes de ascendencia asiática oriental. Todos los pacientes inscritos en los estudios AURA tenían una puntuación de estado funcional de 0 o 1; no hay información sobre la eficacia o tolerabilidad en pacientes con un estado funcional peor que este.
- Los estudios AURA permitieron el tratamiento con Osimertinib más allá de la progresión de la enfermedad definida, siempre que los pacientes siguieran mostrando un beneficio clínico, a juicio del investigador. La autorización de comercialización recomienda el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No está claro cómo la continuación de Osimertinib más allá de la progresión puede haber afectado los resultados del estudio.

También se evaluaron otros datos, pero siguen siendo comercialmente confidenciales.

Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG)- Alemania. El Comité Federal Conjunto (G-BA) de IQWiG, realizó la evaluación de Osimertinib con el objetivo de evaluar el beneficio adicional en comparación con la terapia adecuada en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico y una mutación T790M positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Según la comisión del G-BA, la evaluación de beneficios se relaciona exclusivamente con pacientes después de un tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa del EGFR (EGFR-TKI) para quienes la quimioterapia citotóxica es una opción.

En la Evaluación de los beneficios el comité observó que la compañía se desvió de la especificación del G-BA en la medida en que solo nombró las terapias combinadas de cisplatino y pemetrexed o carboplatino y pemetrexed como terapia de comparación. Además, no incluyó la mejor atención de apoyo (BSC) en su terapia de comparación y no consideró la terapia citotóxica, teniendo en cuenta el estado de aprobación en relación con la capacidad de prescribir medicamentos en indicaciones off-label.

El G-BA realizó la evaluación con la terapia de comparación adecuada, utilizando los resultados relevantes para el paciente basados en los datos presentados por la empresa en el expediente.

Estudio realizado por el G-BA

- Características del estudio: Se utilizó el estudio aleatorizado, abierto y controlado AURA3
- Terapia de comparación adecuada en base al estudio AURA3: Se eligió el comparador en base a la información del estudio AURA3 por considerar que este estudio en relación al comparador presentaba las siguientes limitaciones:
 - No estaba claro bajo qué criterios de decisión se hizo la elección entre el tratamiento con carboplatino o cisplatino, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes (31 % [n = 87] del brazo de Osimertinib y 33 % [n = 45] del brazo de comparación) recibieron un tratamiento con cisplatino + pemetrexed antes de la aleatorización al brazo de comparación especificado, el resto de pacientes recibieron tratamiento con carboplatino + pemetrexed. Si bien el pemetrexed y el cisplatino están aprobados para la indicación investigada, el carboplatino no está aprobado para el tratamiento del NSCLC. Según los documentos del estudio, no se puede concluir que la mayoría de los pacientes tratados con carboplatino tuvieran un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por el cisplatino.
 - En el estudio AURA3, los investigadores tenían las opciones de cisplatino + pemetrexed o carboplatino + pemetrexed. De hecho, otras opciones de terapia (como combinación o monoterapia) están aprobadas en el campo de aplicación, por lo que la determinación de una quimioterapia citotóxica según la decisión del médico incluye una elección entre estas varias opciones de terapia.

El G-BA especificó una quimioterapia citotóxica de acuerdo con las indicaciones del médico como la terapia de comparación adecuada.

Subpoblación relevante del estudio

Para la evaluación del beneficio se utilizó la subpoblación tratada con cisplatino + pemetrexed antes de la aleatorización.

Las declaraciones sobre el beneficio adicional en comparación con cisplatino + pemetrexed se realizan sobre la base del estudio AURA3.

Potencial de sesgo

El riesgo de sesgo a nivel de estudio se califica como bajo para el estudio AURA3. A nivel de resultado, el riesgo de sesgo para todos los resultados se considera alto.

Resultados

Mortalidad:

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para supervivencia global. Esto no dio indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed; por lo tanto, no se ha probado un beneficio adicional.

Morbilidad:

▪ Síntomas:

De acuerdo a los criterios de valoración mediante el cuestionario EORTC-QLQ-C30 para fatiga, náuseas, vómitos, dolor, pérdida de apetito, disnea, insomnio y estreñimiento (8 de 30 ítems) así como para las valoraciones con el cuestionario EORTC-QLQ-LC13 para disfagia, disnea, alopecia, hemoptisis y dolor (brazo/hombro), otro dolor (otro), dolor del pecho y dolor bucal (8 de 13 ítems) mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed.

En estos resultados de acuerdo a la relevancia y beneficio adicional se observó lo siguiente:

- Para los 6 criterios de valoración: fatiga, náuseas y vómitos, insomnio y alopecia (medidos con EORTC-QLQ-C30) y disnea (medidos con EORTC-QLQ-C30 y EORTC-QLQ-LC13), el intervalo de confianza para la g de Hedges está completamente fuera del rango de irrelevancia $[-0.2; 0.2]$, interpretándose como un efecto relevante y como un indicio de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para cada uno de estos resultados.
- Para los 10 criterios de valoración dolor, pérdida de apetito, estreñimiento (medido a través de EORTC-QLQ-C30) y disfagia, hemoptisis, dolor (brazo/hombro), dolor (otro), dolor (pecho) y dolor en la boca (medido a través de EORTC QLQ -LC13), el intervalo de confianza para g de Hedges no está completamente fuera del rango de irrelevancia $[-0.2; 0.2]$, por lo que no se puede deducir que el efecto sea relevante y no da lugar a indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para estos resultados, por lo que no hay ningún beneficio adicional probado.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los otros criterios de valoración de los síntomas (diarrea, tos y neuropatía periférica). Esto resultados no dio indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para estos resultados; por lo tanto, no se ha probado un beneficio adicional para ningún otro resultado de los síntomas.

▪ Estado de salud:

El resultado final se registró utilizando la escala analógica visual (VAS) del EQ-5D-5L. Para la evaluación de beneficios, se considera el cambio medio en los valores en la semana 24 en comparación con el inicio del estudio. Este análisis muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de Osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed. Sin embargo, el intervalo de confianza para g de Hedges no está completamente fuera del rango de irrelevancia $[-0.2; 0.2]$, por lo que no se puede deducir que el efecto sea relevante. Esto no dio lugar a indicios de un beneficio adicional de Osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para el resultado "estado de salud", por lo que no hay ningún beneficio adicional probado.

▪ Calidad de vida relacionada con la salud:

Se evaluó mediante las escalas funcionales EORTC-QLQ-C30 y la escala de estado de salud global. Se considera el cambio medio en los valores en la semana 24 desde el inicio. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de Osimertinib para todos los resultados. El intervalo de confianza para la g de Hedges para los resultados estado de salud global, funcionamiento físico, funcionamiento de roles y funcionamiento social está completamente fuera del rango de irrelevancia $[-0.2; 0.2]$, esto se interpreta como un efecto relevante. Esto da como resultado un indicio de un beneficio adicional de Osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para cada uno de estos componentes de la calidad de vida relacionada con la salud.

Sin embargo, para los resultados de funcionamiento emocional y funcionamiento cognitivo, el intervalo de confianza para la g de Hedges no está completamente fuera del rango de irrelevancia $[-0.2; 0.2]$, por lo que no se puede deducir que el efecto sea relevante. Por lo tanto, no se ha demostrado un beneficio adicional para estos criterios de valoración.

Probabilidad y alcance del beneficio adicional, pacientes y grupos de pacientes con beneficio adicional terapéuticamente significativo

Según los resultados presentados, la probabilidad y el alcance del beneficio adicional del principio activo Osimertinib en comparación con la terapia de comparación adecuada son los siguientes:

Hay indicios de un beneficio adicional no cuantificable, al menos considerable, de Osimertinib para pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico y una mutación T790M positiva del EGFR y tratamiento previo con un EGFR-TKI, para quienes la quimioterapia citotóxica es una opción frente a cisplatino + pemetrexed.

En la siguiente Tabla se muestra un resumen de la probabilidad y el alcance del beneficio adicional de Osimertinib.

indicación	Terapia de comparación adecuadas	Probabilidad y alcance del beneficio adicional
Pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico y mutación T790M positiva del EGFR y tratamiento previo con un EGFR-TKI para los que la quimioterapia citotóxica es una opción	<ul style="list-style-type: none">una quimioterapia citotóxica de acuerdo con las instrucciones del médico (teniendo en cuenta el estado de aprobación en relación con la capacidad de los medicamentos para ser prescritos en indicaciones no aprobadas de acuerdo con el Anexo VI de la Directiva de Medicamentos)o en su casoLa mejor atención de apoyo para pacientes que ya tienen un citotóxico Haber recibido quimioterapia como alternativa a un tratamiento más citotóxico. Quimioterapia.	Indicio de un beneficio adicional no cuantificable, al menos considerable

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLINICOS

Food and Drug Administration (FDA). Los riesgos de seguridad más importantes asociados con el uso de osimertinib reportados hasta el momento de la solicitud de aprobación fueron enfermedad pulmonar intersticial (EPI), la prolongación del intervalo QT y la toxicidad embriofetal. Según lo discutido por el equipo de revisión clínica, la EPI informada, así como la prolongación del QT asociada con, osimertinib fueron consideradas de leves a moderadas. El diagnóstico de EPI se informó en el 2,7% de los pacientes.

La embolia pulmonar se encontraba entre los eventos adversos de Grado ≥ 3 informados con mayor frecuencia (9/411; 2,2 %). Sin embargo, la FDA en la relación a las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) posteriores a la comercialización, consideró que no se requería incluir dentro de sus recomendaciones solicitar a la compañía garantizar el uso seguro y eficaz de osimertinib ya que los riesgos graves de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis intersticial y la prolongación del intervalo QTc se puede mitigar mediante el etiquetado del producto acordado con la compañía.³⁶

En la ficha técnica del producto Osimertinib (2022) se encuentra la siguiente información sobre la seguridad, reportado en el estudio AURA3.

³⁶ Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Label 2022

Reacciones adversas graves en el 18 % de los pacientes tratados con Osimertinib y en el 26 % del grupo de quimioterapia.

No se informó una sola reacción adversa grave en el 2 % o más de los pacientes tratados con Osimertinib. Un paciente (0,4 %) tratado con Osimertinib experimentó una reacción adversa mortal (EPI/neumonitis).

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 (1,8 %), neutropenia (1,1 %) y diarrea (1,1 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión permanente de Osimertinib en el 7 % de los pacientes tratados con Osimertinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión de Osimertinib fue EPI/neumonitis (3 %).

En las siguientes tablas se resumen las reacciones adversas comunes y las anomalías de laboratorio que ocurrieron en pacientes tratados con Osimertinib en el estudio AURA3.

Reacciones adversas que ocurren en ≥ 10 % de los pacientes que reciben Osimertinib en AURA3 *

Adverse Reaction	Osimertinib (N=279)		Chemotherapy (Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin) (N=136)	
	All Grades [†] (%)	Grade 3/4 [†] (%)	All Grades [†] (%)	Grade 3/4 [†] (%)
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea	41	1.1	11	1.5
Nausea	16	0.7	49	3.7
Stomatitis [‡]	19	0	15	1.5
Constipation	14	0	35	0
Vomiting	11	0.4	20	2.2
Skin Disorders				
Rash [‡]	34	0.7	6	0
Dry skin [‡]	23	0	4.4	0
Nail toxicity [‡]	22	0	1.5	0
Pruritus [‡]	13	0	5	0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue [‡]	22	1.8	40	5.1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	18	1.1	36	2.9
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	17	0	14	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Back pain	10	0.4	9	0.7

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en AURA3 en < 10 % de los pacientes que recibieron Osimertinib fueron epistaxis (5%), enfermedad pulmonar intersticial (3,9%), alopecia (3,6 %), urticaria (2,9 %), síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (1,8%) prolongación del intervalo QTc (1,4 %), queratitis (1,1%) y eritema multiforme (0,7 %).

La prolongación del intervalo QTc representa la incidencia de pacientes que tuvieron una prolongación del QTcF > 500 ms.

Anomalías de laboratorio que empeoran desde el inicio en ≥ 20 % de los pacientes en AURA3

Laboratory Abnormality ^{^,†}	Osimertinib (N=279)		Chemotherapy (Pemetrexed/Cisplatin or Pemetrexed/Carboplatin) (N=131)	
	All Grades (%)	Grade 3 or Grade 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or Grade 4 (%)
Hematology				
Anemia	43	0	79	3.1
Lymphopenia	63	8	61	10
Thrombocytopenia	46	0.7	48	7
Neutropenia	27	2.2	49	12
Chemistry				
Hypermagnesemia [†]	27	1.8	9	1.5
Hyponatremia [†]	26	2.2	36	1.5
Hyperglycemia [†]	20	0	NA	NA
Hypokalemia [†]	9	1.4	18	1.5

Las anomalías de laboratorio clínicamente relevantes en AURA3 que ocurrieron en < 20 % de los pacientes que recibieron Osimertinib, incluyeron un aumento de la creatinina en sangre (7 %).

Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Osimertinib. En Piel y tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, vasculitis cutánea.

Mok Y and et al (2016)³⁷, durante el seguimiento del estudio se reportaron los siguientes Eventos Adversos en el grupo de pacientes asignados a Osimertinib en comparación con grupo asignado a recibir platino-pemetrexed.

Se presentaron en el 98% (273 de 279 pacientes) y en el 99 % (135 de 136) respectivamente.

- De grado 1 en el 33% (93 pacientes) y en el 11% (15 pacientes) respectivamente
- De grado 2 en 42 % (117 pacientes) y en el 41 % (56 pacientes), respectivamente.
- De grado 3 o más en el 23 % (63 pacientes) y el 47% (64 pacientes) respectivamente
- De mayor frecuencia en el grupo de osimertinib fueron: diarrea 41 % (113 pacientes), erupción cutánea 34 % (94 pacientes), piel seca 23 % (en 65 pacientes) y paroniquia 22% (61 pacientes) y en el grupo de platino y pemetrexed: náuseas en el 49 % (en 67 pacientes), disminución del apetito en el 36% (49 pacientes), estreñimiento en el 35 % (en 47 pacientes) y anemia 30% (en 41 pacientes).

³⁷ Mok, T.S, Wu Y.-L, Ahn M.-J, Garassino M.C, Kim H.R. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376:629-40

Papadimitrakopoulou VA and et al³⁸ con relación a los Eventos Adversos (EA) de osimertinib sostiene que fue consistente con el análisis primario, sin nuevas señales de seguridad.

Los EA considerados por el investigador como posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio se observaron en el 85% (237 pacientes) y 89% (121 pacientes) entre osimertinib y platino más pemetrexed respectivamente.

Los ES de grado 3 posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fue del 9%, (24 pacientes) y 34% (46 pacientes) respectivamente.

En los pacientes que pasaron de platino pemetrexed a osimertinib 76% (75 pacientes de 99) informaron de un EA posiblemente relacionado con osimertinib, y 9% (nueve) fueron de grado 3.

La tasa de discontinuaciones de osimertinib versus platino pemetrexed debido a EA posiblemente relacionados con el tratamiento fue de 5% (14) versus 9% (12), respectivamente, y 1% uno en pacientes que pasaron de platino pemetrexed a osimertinib.

Los EA más comunes posiblemente relacionados con el tratamiento notificados en el grupo de osimertinib fueron diarrea y erupción cutánea en el 32% (89 pacientes) reportado como dato agrupado y acné en el 32% (88 pacientes), en comparación con náuseas y disminución del apetito en el 47% (64 pacientes) y 32% (43 pacientes), respectivamente, en el brazo de platino pemetrexed.

En el brazo de osimertinib, se informaron EA de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis en el 2% (cinco pacientes) y 3% (ocho pacientes) respectivamente; El investigador consideró que 1% (cuatro) y 2% (siete) EA estaban posiblemente relacionados con el tratamiento. Todos los casos de EPI y neumonitis fueron de grado 1 o 2 en gravedad, excepto en el 1% (dos) de neumonitis de grado 5, considerados posiblemente relacionado con el tratamiento.

En el brazo de platino pemetrexed, el 1% (1) de los EA de EPI fue de grado 1 y 1% (1) EA de neumonitis de grado 3; ambos se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento.

Se produjeron EA que provocaron la muerte en el 4% (12 pacientes) en el brazo de osimertinib y en el 1% (dos) en el brazo de platino pemetrexed, antes del cruce. Además, el 5% (5 de 99 pacientes) que pasaron de platino pemetrexed a osimertinib informaron posteriormente de un EA que condujo a la muerte.

En el brazo de osimertinib, en el 1% (dos muertes ambas neumonitis) se consideraron posiblemente relacionadas con el tratamiento. Además, el 1% de las muertes en pacientes que pasaron a osimertinib (1 insuficiencia respiratoria) se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento.

En el brazo de pemetrexed con platino el 1% (2 eventos adversos) que provocaron la muerte antes del cruce se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento.

³⁸ V. A. Papadimitrakopoulou VA, Mok T. S, Han J-Y, Ahn M-J, Delmonte A. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Annals of Oncology*. Volume 31, issue 11, 2020.

Los EA por todas las causas se resumen en la siguiente tabla:

Adverse event	Osimertinib, No. (%), n = 279		Platinum-pemetrexed, No. (%), n = 136	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Diarrhea	123 (44)	4 (1)	15 (11)	2 (1)
Rashes and acnes ^a	105 (38)	2 (1)	9 (7)	0
Nail effects ^a	72 (26)	0	2 (1)	0
Dry skin ^a	69 (25)	0	7 (5)	0
Decreased appetite	67 (24)	5 (2)	49 (36)	4 (3)
Nausea	65 (23)	3 (1)	67 (49)	5 (4)
Cough	60 (22)	0	20 (15)	0
Fatigue	54 (19)	4 (1)	40 (29)	1 (1)
Constipation	50 (18)	0	48 (35)	0
Stomatitis	48 (17)	0	22 (16)	1 (1)
Vomiting	44 (16)	3 (1)	28 (21)	3 (2)
Back pain	43 (15)	1 (<1)	14 (10)	1 (1)
Pruritus	42 (15)	0	7 (5)	0
Platelets ^{a,b}	38 (14)	3 (1)	28 (21)	10 (7)
Dyspnea	37 (13)	3 (1)	18 (13)	0
Upper respiratory tract infection	37 (13)	0	10 (7)	1 (1)
Anemia ^a	36 (13)	4 (1)	41 (30)	16 (12)
Leucocytes ^{a,b}	35 (13)	2 (1)	20 (15)	5 (4)
Nasopharyngitis	34 (12)	0	7 (5)	0
Headache	33 (12)	2 (1)	16 (12)	0
Pyrexia	31 (11)	0	15 (11)	0
Neutrophils ^{a,b}	29 (10)	7 (3)	31 (23)	16 (12)
Insomnia	26 (9)	0	14 (10)	0
Alanine aminotransferase increased	23 (8)	5 (2)	17 (13)	1 (1)
Asthenia	23 (8)	2 (1)	20 (15)	6 (4)
Aspartate aminotransferase increased	21 (8)	4 (1)	16 (12)	1 (1)
Edema peripheral	16 (6)	0	16 (12)	0
Malaise	12 (4)	0	14 (10)	0

b. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH). La información sobre Eventos Adversos a osimertinib en comparación a la quimioterapia basada en platino fue la siguiente:

- Se informaron eventos adversos (EA) con resultado de muerte (EA fatales) en el 1.4 % (cuatro pacientes) y en 0,7 % (1 paciente) en el grupo de osimertinib en comparación con el grupo de quimioterapia, respectivamente. Se consideró que una muerte (neumonitis) posiblemente estaba relacionada con osimertinib. La única muerte en el grupo de quimioterapia se debió a un shock hipovolémico y se consideró que posiblemente estaba relacionada con el tratamiento.
- La proporción de pacientes que experimentaron EA de grado 3 o 4 fue de 22,6 % y 47,1 % y EA graves de 17,9 % y 25,7 % en el grupo de osimertinib en comparación con quimioterapia, respectivamente.
- La tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente en comparación con la quimioterapia fue de 7 % y 10 %.

- Se observó elevaciones en la prolongación del intervalo QT, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la enfermedad pulmonar intersticial; sin embargo, el CGP consideró que los aumentos no eran clínicamente significativos.

Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC). La evaluación sobre la seguridad comparativa entre Osimertinib y la quimioterapia basada en platino fue el siguiente:

- En el estudio AURA 3, la mayoría de los pacientes en la población para la evaluación de la seguridad presentaron un evento adverso 98 % (273/279) de pacientes en el grupo de osimertinib versus 99 %, (135/136) de pacientes en el grupo de doblete de platino).
- Los eventos adversos (>20 % de cualquiera de los grupos de tratamiento) fueron diarrea (41 % versus 11 %), erupción cutánea (34 % versus 5,9 %), piel seca (23 % versus 4,4 %), paroniquia (22 % versus 1,5 %), disminución apetito (18 % frente a 36 %), náuseas (16 % frente a 49 %), fatiga (16 % frente a 28 %), estreñimiento (14 % frente a 35 %), anemia (8 % frente a 30 %), respectivamente.
- El Resumen de las características del producto (RCP) señala que en estudios clínicos se han observado enfermedad pulmonar intersticial grave, potencialmente mortal o mortal o reacciones adversas similares (p. ej., neumonitis) en pacientes tratados con osimertinib. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo y/o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (disnea, tos, fiebre) para descartar enfermedad pulmonar intersticial.

Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) - Alemania. En la ETS la información de seguridad fue la siguiente:

- Eventos adversos serios (SAE) y discontinuación debido a EA: No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.
- Eventos adversos graves de grado ≥ 3 : Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de osimertinib frente a cisplatino + pemetrexed
- Eventos adversos específicos: No hay datos para la subpoblación relevante para la selección de EA específicos. También falta información sobre la población total. Con respecto a los EA específicos individuales (p. ej., infecciones y diarrea), existen efectos que son desventajosos para osimertinib. No está claro cómo se presentan los efectos de EA específicos en la subpoblación pertinente.

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA)³⁹

Entre las indicaciones aprobadas para Osimertinib por la FDA, se encuentra el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC metastásico, positivo para la mutación T790M del EGFR, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la terapia con tirosina quinasa inhibidores del EGFR.

³⁹ Food and Drug Administration (FDA). Osimertinib tablets, for oral use. Revised: 01/2022

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

Ambas Agencias han aprobado Osimertinib para el “Tratamiento de pacientes adultos con CPNM positivo para mutación EGFR T790M localmente avanzado o metastásico”.

Las indicaciones aprobadas por las 3 Agencias, fue en base al estudio clínico de fase III AURA3. Así mismo la ficha técnica de la AEMPS y el Resumen de las Características del Producto de la EMA para este medicamento, presenta un triángulo negro invertido (▼) que indica que, el medicamento está sujeto a seguimiento adicional. El símbolo no aparece en el embalaje exterior ni en el etiquetado de los medicamentos. El monitoreo adicional tiene como objetivo mejorar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos para los cuales la base de evidencia clínica está menos desarrollada.

Los principales objetivos son recopilar información lo antes posible para informar aún más sobre el uso seguro y eficaz de estos medicamentos y su perfil de riesgo-beneficio cuando se usan en la práctica médica diaria.

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

Osimertinib, no se encuentran incluido en la 22ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021) que se encuentra vigente.

X. COSTOS

a. ESTUDIO FÁRMACO- ECONÓMICOS

Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE).⁴⁰ La evaluación económica se basó en un análisis costo efectividad presentada por la empresa. En el análisis presentado el caso base incluía supuestos para los siguientes aspectos:

- Modelo de tiempo de falla estructural que preserva el rango para ajustar los resultados de SG de AURA3 (con efecto 'en tratamiento' y censura).
- Modelo híbrido A/B.
- Supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tiempo hasta la interrupción del tratamiento tomados de AURA3.
- Extrapolación exponencial de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta la interrupción del tratamiento desde el punto en el que los datos de Kaplan-Meier se vuelven fuertemente censurados.

Las suposiciones preferidas de NICE eran similares a las suposiciones preferidas de la empresa, pero se basaban en valores de utilidad modelados según el estado de salud. La diferencia clave entre la empresa y el caso base de NICE fue la fuente de los valores de utilidad.

En los análisis que incorporaron el acuerdo comercial actualizado, la empresa prefirió los valores de utilidad específicos del tratamiento usando datos de AURA3 para osimertinib y LUME-Lung 1 para PDC, dando un caso base de £36 034 por QALY ganado. NICE prefirió los valores de utilidad del estado de salud y utilizó valores de

⁴⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for treating EGFR T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 14 October 2020

utilidad del estado de salud derivados de los datos de AURA2 que dieron como resultado un ICER de caso base de £41 799 por QALY ganado.

NICE, también presentó un escenario basado en los valores de utilidad LUME-Lung 1 que aumentó la ICER a £49 649 por QALY ganado.

NICE, consideraba que el acuerdo comercial generaba un valor adicional, pero los análisis comerciales son confidenciales y concluyó que la ICER más plausible estaba entre £41 799 y £49 649 por QALY ganado según los análisis que utilizaron en el acuerdo comercial de la empresa. El ICER fue menor cuando se incorporó la información comercial adicional del NHS de Inglaterra.

Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la mejor fuente de valores de utilidad, NICE acordó que la ICER probablemente estaría más cerca del extremo superior del rango de aceptabilidad de pago.

La esperanza de vida para las personas con CPCNP positivo para la mutación EGFR T790M es inferior a 24 meses. En la evaluación original, el comité concluyó que las personas que toman osimertinib tienen una expectativa de vida corta. Los expertos clínicos explicaron que esperarían que las personas con CPCNP positivo para la mutación EGFR T790M vivieran menos de 24 meses. El comité concluyó que se cumplía el criterio de corta esperanza de vida. Las estimaciones puntuales de AURA3 mostraron una diferencia de supervivencia de más de 3 meses para los pacientes que recibieron osimertinib en comparación con PDC.

Fondo de Medicamentos contra el Cáncer (Cancer Drugs Fund CDF)⁴¹

Es una fuente de financiación de medicamentos contra el cáncer en Inglaterra, fue establecido por el Gobierno en abril de 2011 como una solución temporal para ayudar a los médicos y sus pacientes a obtener acceso a medicamentos contra el cáncer que no están disponibles de forma rutinaria en el NHS. Originalmente, el Fondo debía finalizar en 2014, ya que actuó como puente hacia un nuevo sistema de precios basados en el valor. Sin embargo, las propuestas de precios basados en el valor no se siguieron y el CDF se extendió más hasta finales de marzo de 2016.

El fondo ha beneficiado a más de 95.000 pacientes desde su creación, pero la falta de criterios claros sobre cómo y cuándo deben salir los medicamentos del fondo lo ha colocado bajo una presión financiera insostenible. El presupuesto anual de la CDF se incrementó de 200 millones de libras esterlinas en 2011/12 a 340 millones de libras esterlinas en 2015/16. A pesar de esto, la FCD ha excedido su presupuesto asignado cada año desde 2013/14. Además, aunque se llevaron a cabo dos ejercicios de cambio de prioridades, el resultado final para 2015/16 fue de 466 millones de libras esterlinas, un gasto excesivo de 126 millones de libras esterlinas (37 %).

A partir del 29 de julio de 2016, comenzó a funcionar un nuevo enfoque para la evaluación y financiación de medicamentos contra el cáncer en Inglaterra. Este nuevo enfoque proporciona:

- Acceso a nuevos tratamientos prometedores, a través de un acuerdo de acceso controlado, mientras se recopilan más pruebas para abordar la incertidumbre clínica.

⁴¹ NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). A new deal for patients, taxpayers and industry Version number: 1.0. First published: 8th July 2016.

- Financiamiento provisional para estos medicamentos contra el cáncer recientemente recomendados, lo que brinda a los pacientes acceso a estos tratamientos tempranamente

El NHS de Inglaterra y el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE) trabajan en asociación con compañías farmacéuticas para abordar la incertidumbre sobre la efectividad de los nuevos tratamientos contra el cáncer. Esto generalmente implica la recopilación de datos adicionales, durante un período de acceso administrado cuando los pacientes pueden acceder al tratamiento. Los datos adicionales ayudan a NICE a decidir si un nuevo tratamiento debe financiarse de forma rutinaria.

El proceso de evaluación de NICE actualmente comienza mucho antes, para permitir que la guía final se publique poco después de que un medicamento reciba su licencia. Además, todos los medicamentos para tratar el cáncer que se recomiendan para la financiación de acceso administrado de rutina o CDF se financian a partir de las primeras recomendaciones positivas de NICE, que brinda a los pacientes acceso a nuevos tratamientos tempranamente.

El mecanismo de control de gastos asegura que el CDF no gastará en exceso. Esto asegura que el fondo permanezca abierto a nuevos pacientes elegibles.

El CDF ofrece una variedad de beneficios, que incluyen:

- Acceso más temprano para los pacientes a los nuevos tratamientos más prometedores.
- Un nuevo proceso NICE acelerado para que las empresas soliciten tasaciones.
- Toma de decisiones más clara y rápida sobre qué medicamentos contra el cáncer están disponibles.
- Todos los nuevos medicamentos contra el cáncer y las nuevas indicaciones significativas autorizadas para medicamentos contra el cáncer se remiten a NICE para su evaluación.
- Seguridad financiera con un presupuesto fijo y un mecanismo de control de gastos.
- El acceso de los pacientes, mientras que la incertidumbre sobre la eficacia de un fármaco puede evaluarse mediante la recopilación de datos.
- Mayor flexibilidad de NHS England en los acuerdos con la industria farmacéutica para fomentar la fijación responsable de precios de los medicamentos contra el cáncer.

Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud CADTH.⁴² La evaluación se basó en un análisis de costo-utilidad presentado por la empresa.

Base del modelo económico:

Costos. - incluyeron costos de adquisición de medicamentos, costos de tratamiento posteriores a la progresión, manejo de EA y costos de atención al final de la vida.

Los efectos clínicos. - se basaron en datos de SLP del ensayo AURA3, estimaciones de SG de otras fuentes (comparación indirecta), utilidades en los estados sin progresión y post progresión, y des-utilidades.

⁴² Health Canada- Perc. Recommendation Final for Osimertinib for Non-Small Cell Lung Cancer – April 20-2017

Costos de medicamentos:

Osimertinib tableta de 40 mg u 80 mg = \$294,6764.

A la dosis recomendada de 80 mg una vez al día, el costo es de \$294,6764 por día y \$8250,94 por tratamiento de 28 días.

Pemetrexed = \$0.8318 por mg.

A la dosis recomendada de 500 mg/m² cada 21 días, el costo es de \$33,67 por día y \$942,66 por tratamiento de 28 días.

Cisplatino = \$2.70 por mg.

A la dosis recomendada de 75 mg/m² cada 21 días, el costo es de \$16,39 por día y \$459,00 por tratamiento de 28 días.

Estimaciones de costo-efectividad

Las limitaciones en la madurez de los datos de los ensayos clínicos para SG crearon gran incertidumbre en los resultados para esta variable. Sin embargo, en el análisis presentado la mayor parte del beneficio que acumularon los pacientes (más de dos tercios) fue en el estado posterior a la progresión. La plausibilidad de acumular beneficios en el estado posterior a la progresión, asume que los pacientes probablemente recibirían quimioterapia y se acumularía algún beneficio clínico. También se consideró que a medida que los pacientes progresan entre líneas de terapia, su capacidad de respuesta disminuye. En ausencia de evidencia para determinar la magnitud del beneficio que los pacientes acumularían en el estado posterior a la progresión, se consideró un análisis que limite el beneficio posterior a la progresión. Además, independientemente del beneficio anticipado debido a las terapias posteriores, se consideró que es poco probable que se ganen dos tercios de los años de vida ajustados por calidad después de la progresión.

También señaló que se realizaran cambios en el horizonte temporal de 10 años presentado para alinearlos mejor con el curso clínico de la enfermedad donde, según la opinión del CADTH, un horizonte temporal de cinco años sería más apropiado en esta población.

Otra consideración fue la disponibilidad del pemetrexed genérico, y que análisis de costo-efectividad debería reflejar el precio del genérico.

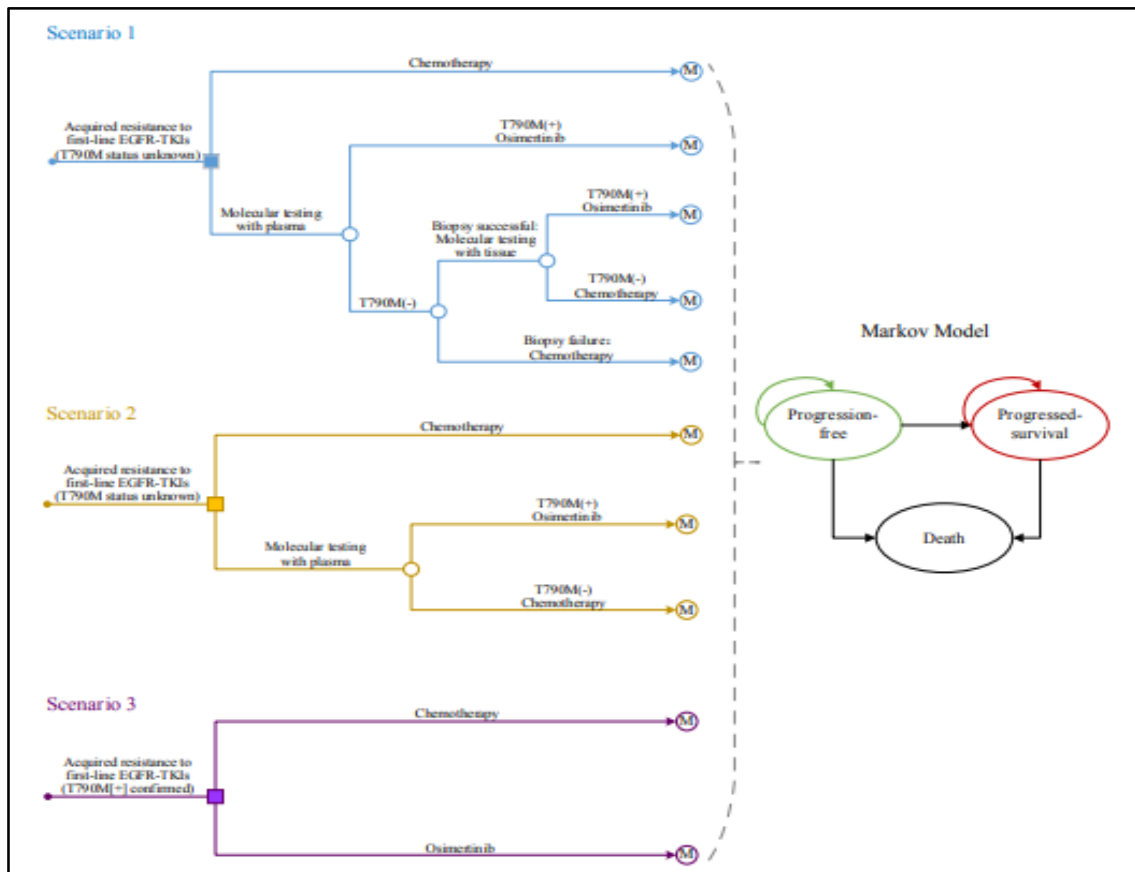
Conclusión

Al incorporar los tres factores en el análisis, la relación incremental de costo-efectividad (ICER) era más del triple de los resultados del caso base proporcionados por la empresa. Por lo tanto, el CADTH concluyó que osimertinib no es Costo efectivo.

Wu B and et al (2017)⁴³, realizaron un estudio de evaluación económica con el objetivo investigar el costo efectividad de osimertinib para el tratamiento del CPCNP avanzado con una mutación T790M EGFR después del fracaso del tratamiento de primera línea con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR. Se estableció un modelo matemático mediante la combinación de un árbol de decisiones y el enfoque de Markov para proyectar la relación costo-efectividad de osimertinib versus quimioterapia estándar

⁴³ Wu B, Gu X, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Osimertinib for EGFR Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer after Progression following First-Line EGFR TKI Therapy. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 13 No. 2: 184-193-2017

considerando además la presencia o no de metástasis al sistema nervioso central. Los datos de los resultados clínicos fueron obtenidos de ensayos clínicos aleatorizados e informes publicados. Los datos de resultados de salud incluyeron años de vida ajustados por calidad (AVAC). Los datos de costos se estimaron desde las perspectivas del pagador en los Estados Unidos y el sistema de atención médica en la República Popular de China. Todos los costos y las razones incrementales de costo-efectividad (ICER) se presentaron en dólares estadounidenses de 2017. Se realizaron análisis de sensibilidad en escenarios con tres configuraciones diferentes de test para determinar la mutación T790M. Los resultados fueron los siguientes:



Las medidas los resultados en salud fueron expresados en: años de vida sin progresión (LY), años de vida globales y años de vida ajustados por calidad (QALY) .

Los costos fueron expresados en dólares estadounidenses. Todos los costos se han ajustado a los precios de 2017 de acuerdo con el índice de precios al consumidor local (1 dólar estadounidense ¼ yuan chino renminbi).

El costo y los QALY se descontaron en un 3 % y un 5 % anualmente en los contextos de EE. UU. y China, respectivamente.

La razón de costo-efectividad (ICER) se expresó como el costo por QALY adicional ganado.

El umbral de costo efectividad para EE. UU. se consideró \$100 000 y para China tres veces el producto interno bruto per cápita en la República Popular China en 2016 (\$23 815).

Estimaciones de costo y calidad de vida

Los costos se estimaron desde las perspectivas del pagador y los sistemas de atención médica en los Estados Unidos y la República Popular de China.

Se realizó una revisión de la literatura para determinar el costo asociado con el CPCNP en los Estados Unidos y el precio de Osimertinib se obtuvo de Red Book Online 2016 (Truven Health Analytics, Nueva York, NY) con un descuento del 17% para tener en cuenta el precio del contrato. El costo de la quimioterapia basada en pemetrexed y la terapia de mantenimiento por ciclo se derivó de una evaluación económica previa informada por Handorf et al. Se supuso que la duración de la quimioterapia con platino era cuatro ciclos en el análisis del caso base, y la terapia de mantenimiento con pemetrexed podría continuarse hasta la progresión de la enfermedad. Los costos relacionados con los eventos adversos se calcularon multiplicando la incidencia de los eventos adversos graves por los costos de manejo por evento.

Análisis de caso base

- Escenarios 1 y 2: Para todos los pacientes con un estado de mutación T790M desconocido:

En el escenario 1 que considera el uso del test para determinar la mutación T790M EGFR en plasma y tejido, así como el tratamiento dirigido con osimertinib en los Estados Unidos y la República Popular de China. Se obtuvo 0,359 y 0,327 AVAC adicionales, respectivamente, con costos incrementales de \$83 515 y \$15 730, respectivamente, en comparación con la quimioterapia estándar, que produjo una ICER de \$232 895 y \$48 081, respectivamente.

En el escenario 2 solo se consideró la detección de mutaciones T790M en plasma.

- Escenario 3 para la mutación T790M conocida: no se realizan pruebas para determinar la mutación, los ICER de osimertinib sobre quimioterapia fueron de \$ 226 528 y \$ 222 030, respectivamente, en los Estados Unidos y \$ 44 806 y \$ 30 472, respectivamente, en la República Popular China.
- En el subgrupo con metástasis del SNC en los escenarios 1, 2 y 3, en estados unidos se obtuvo 0,313, 0,204 y 0,614 AVAC adicionales respectivamente, con costos incrementales de \$74 924, \$47 216 y \$139 355 respectivamente, lo que generó ICER de osimertinib sobre quimioterapia de \$239,274, \$231,988 y \$226,821, respectivamente. En los pacientes chinos los ICER de osimertinib sobre la quimioterapia fueron de \$53 244, \$49 514 y \$33 197, respectivamente.
- En la siguiente tabla se muestran estos resultados

Strategies and Scenarios	United States				People's Republic of China			
	Cost (\$)	QALY	LY	ICER ^a	Cost (\$)	QALY	LY	ICER ^a
All patients								
Chemotherapy (control strategy)	127,665	0.527	1.234	NA	26,938	0.611	1.234	NA
Osimertinib (scenario 1)	211,180	0.886	1.681	232,895	42,667	0.939	1.681	48,081
Osimertinib (scenario 2)	180,473	0.760	1.525	226,528	36,467	0.824	1.525	44,806
Osimertinib (scenario 3)	283,834	1.231	2.111	222,030	46,490	1.253	2.111	30,472
CNS metastases								
Chemotherapy (control strategy)	116,327	0.483	0.961	NA	25,241	0.528	0.961	NA
Osimertinib (scenario 1)	191,252	0.796	1.351	239,274	40,537	0.815	1.351	53,244
Osimertinib (scenario 2)	163,543	0.687	1.215	231,988	34,487	0.715	1.215	49,514
Osimertinib (scenario 3)	255,683	1.098	1.727	226,821	43,952	1.092	1.727	33,197

^aCompared with chemotherapy (\$/QALY).
QALY, quality-adjusted life-year; LY, life-year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NA, not applicable; CNS, central nervous system.

Análisis de sensibilidad

Se realizó el análisis de sensibilidad unidireccional mediante el diagrama de tornado. En el escenario 1 la comparación de osimertinib y quimioterapia en todos los pacientes, el resultado en este modelo fue sensible al costo de osimertinib en los Estados Unidos y la República Popular China. El ICER podría ser inferior al umbral en los Estados Unidos (\$100 000) y la República Popular China (\$23 815) si el costo diario de osimertinib se redujera en un 50 %. Otras variables, como los valores de utilidad, el costo de las pruebas de mutación de EGFR y los costos asociados con el manejo de pacientes con enfermedad avanzada, presentaron un impacto moderado o leve en los resultados económicos. Sin embargo, ninguna de las variables pudo reducir las ICER por debajo de los umbrales de pago.

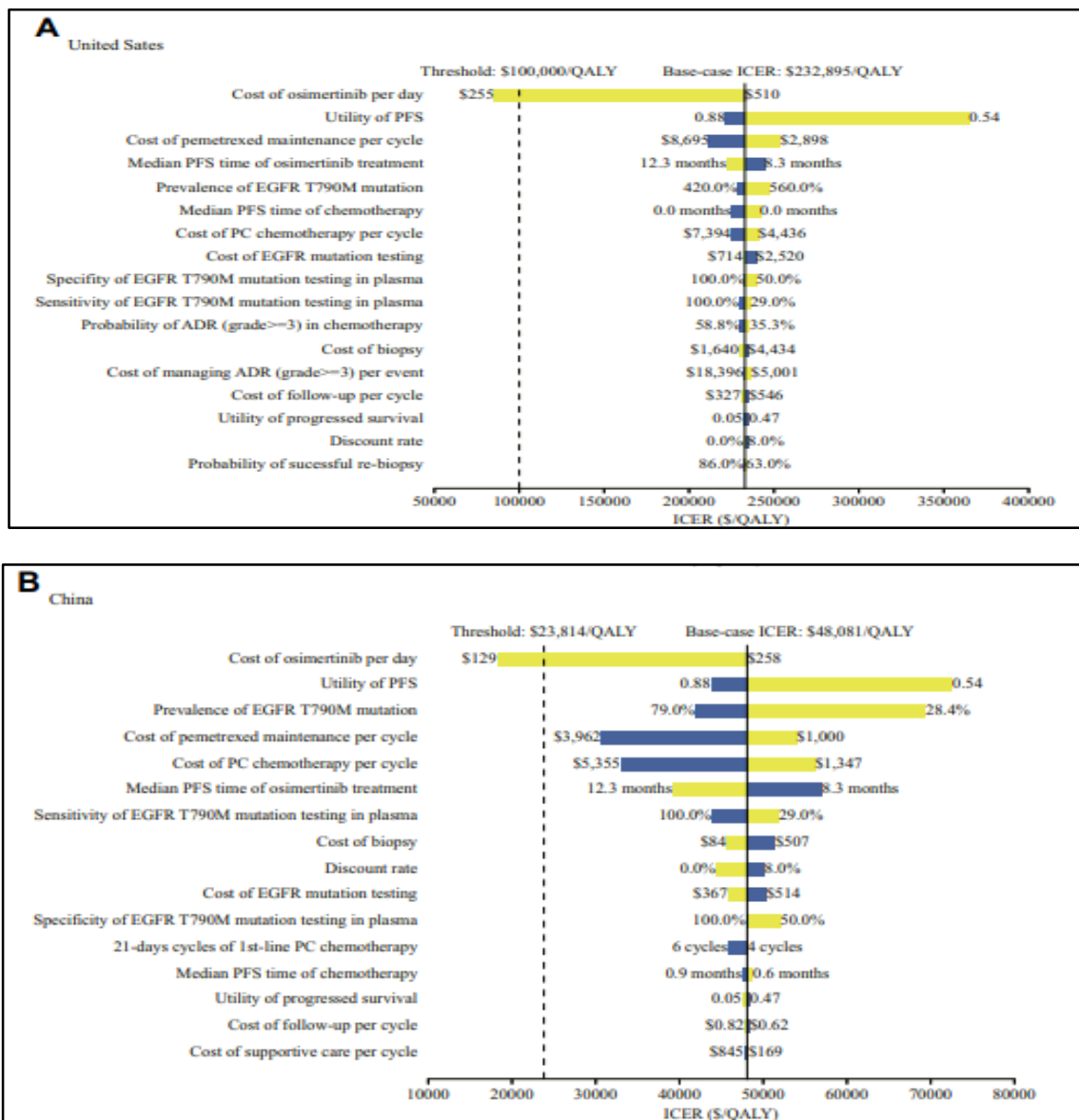
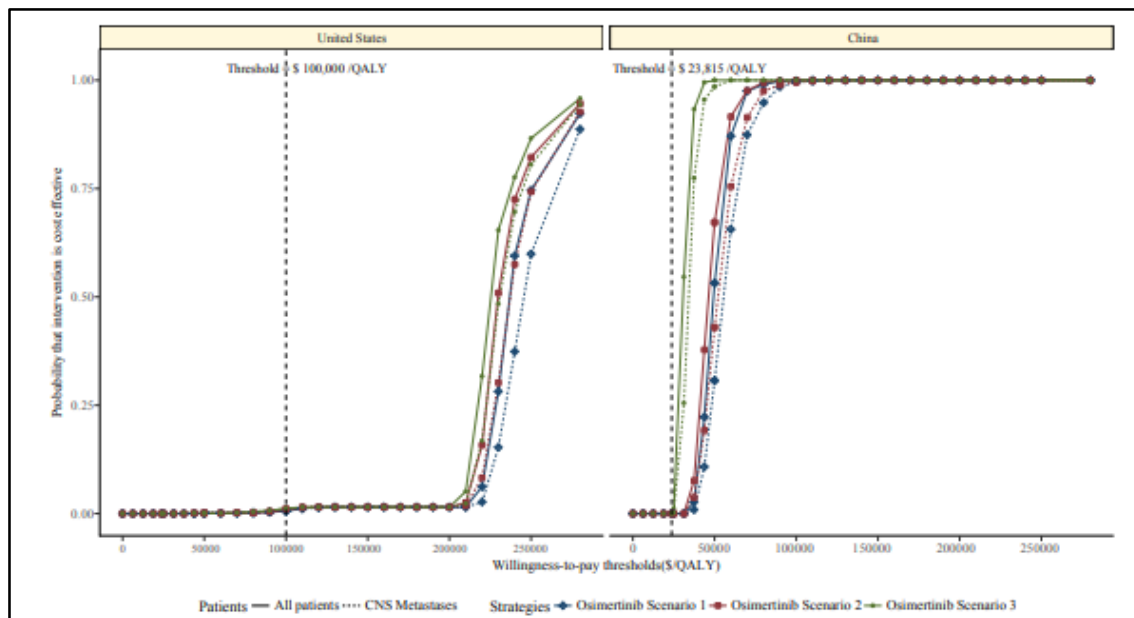


Diagrama de tornado del análisis de sensibilidad unidireccional de la razón de costo-efectividad incremental (ICER) de osimertinib (escenario 1) sobre la quimioterapia en todos los pacientes en los Estados Unidos (A) y la República Popular China (B). ADR,

evento adverso a medicamentos; QALY, años de vida ajustados por calidad; SLP, supervivencia libre de progresión; PC, pemetrexed y cisplatino.

Las curvas de costo-efectividad se mostraron que Independientemente de los escenarios, la estrategia de osimertinib fue costo-efectiva en aproximadamente menos del 1% de las simulaciones en comparación con la quimioterapia, considerando un umbral de costo-efectividad de \$100,000 en los Estados Unidos y \$23,815 en la República Popular China.



Los autores del estudio señalan las siguientes limitaciones

- El modelado para extrapolar la SLP a largo plazo más allá de la duración del seguimiento del ensayo.
- El modelo basado en estudios no simuló por completo el curso natural de la enfermedad en el mundo real. Es posible que estos hallazgos no reflejen adecuadamente la eficacia y la utilización de recursos en la práctica clínica habitual.
- El análisis no evaluó otras nuevas pruebas de mutación de EGFR.

Ministerio de Salud (Perú)- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)⁴⁴. El equipo técnico de Evaluaciones Económicas del área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, realizó un Análisis de Costo Efectividad para Osimertinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación T790M, estableciendo las siguientes conclusiones:

El análisis de costo efectividad empleando los resultados de SG recogidos del ensayo clínico AURA3 y los costos de tratamiento estimados para cada alternativa, muestra que el costo incremental por AVG en un paciente, para un escenario base, asciende a S/ 888,163.22 y, considerando el límite superior del umbral de costo efectividad (4.4 UIT o

⁴⁴ Ministerio de Salud del Perú- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria N.º 005 – 2022 - LC - Medicamentos oncológicos: análisis de costo efectividad para osimertinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación t790m.

S/ 20,240 por AVG), se observa que el medicamento no es costo efectivo. Así mismo, según el análisis de sensibilidad desarrollado, se aprecia que en ningún escenario (base, optimista y conservador) el medicamento presenta evidencia de ser costo efectivo.

Respecto a la estimación de las condiciones requeridas para la costo efectividad, empleando el límite superior del umbral como punto de referencia, se observa que Osimertinib podrá ser considerado un medicamento costo efectivo siempre que el costo de tratamiento con esta alternativa se reduzca en promedio 98%, limitándose así la probabilidad de que cumpla los requerimientos para posicionarse por debajo del umbral de costo efectividad. Por otro lado, de la revisión de la evidencia comparada de evaluaciones económicas realizadas al tratamiento con Osimertinib, se observa que las ratios incrementales obtenidas en países como Canadá, EE. UU y China superan ampliamente el umbral de costo efectividad nacional y la recomendación generalizada en estos países es no considerar a esta alternativa como un medicamento costo efectivo.

Por lo tanto, en base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para el costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Osimertinib, dirigido al tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación T790M, sea una alternativa costo efectiva.

DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

En el mercado farmacéutico peruano se encuentra disponible Osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos a un costo promedio de S/.1058.60 soles por unidad, en su denominación comercial⁴⁵.

XI. RESUMEN

Se denomina cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico que expresa mutación T790m al subgrupo de adenocarcinomas metastásicos que presentan alteraciones genéticas en el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), en el axón 20 en el aminoácido de la posición 790 (sustitución de treonina por metionina).

Los pacientes en tratamiento con ITK en un promedio de 12 a 14 meses desarrollan progresión de la enfermedad. Se han documentado muchos mecanismos de resistencia a los ITK, como aparición de nuevas mutaciones o activación de rutas accesorias, sin embargo, el mecanismo más frecuente asociado a la aparición de la mutación secundaria es la mutación T790M y se presenta en el 50% de los casos.

El tratamiento (CPCNP) metastásico que expresa mutación T790m y que progresa a una terapia con TKI es controversial. Entre las opciones recomendados en algunos sumarios y GPC se mencionan las siguientes:

- Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib. para pacientes con adenocarcinomas que tienen mutaciones de EGFR compatibles con la sensibilidad a TKI.

⁴⁵ 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.

- De acuerdo a la terapia de primera línea recibida y del estado de EGFR T790M para las mutaciones de EGFR, las opciones pueden incluir: cambiar o continuar con osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib o dacomitinib o Cambiar a afatinib más cetuximab o Cambiar a quimioterapia citotóxica con o sin inhibidor del punto de control inmunológico (PD-1).
- El tratamiento subsiguiente para pacientes que experimentan progresión con la terapia de primera línea es complejo y depende de muchos factores. Se debe consultar protocolos locales para obtener más orientación e información de dosificación

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 2015 la FDA le otorgó una aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes con CPCNP, metastásico que han progresado durante o después de la terapia con TKI de EGFR y cuyos tumores son positivos a la mutación T790M del EGFR, detectado según una prueba aprobada por la FDA. En marzo del 2017 recibe la aprobación regular en base a los resultados del estudio AURA Parte 3 en el que se compara Osimertinib con quimioterapia doble basada en platino en 410 pacientes con CPCNP avanzado que han progresado con un EGFR TKI previo, un estudio que se encontraba en curso.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), solicita la inclusión de osimertinib 80 mg comprimidos recubiertos, a la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para ser usado en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa Anti EGFR, que expresa la mutación T790M. En la solicitud la institución reporta tener 10 pacientes por año.

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica con la finalidad de encontrar evidencia disponible a la actualidad sobre el tratamiento con, Osimertinib en comparación con la quimioterapia doble basada en platino, para elaborar la presente revisión rápida solicitado por el equipo técnico de la LC-PNUME. Como resultado de la búsqueda se evidenció que la información sobre la terapia comparativa es escasa, identificándose la siguiente información:

- 2 reportes interinos del estudio clínico pivotal AURA 3 (Mok Y and et al 2016), Papadimitrakopoulou VA and et al.2020)
- 1 estudio de calidad de vida (Khoon Lee and et al 2018)
- 4 evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por las siguientes instituciones: el Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) de Alemania, Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE), Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH) y Consejo Escocés de Medicamentos del Sistema de Salud Público (SMC). Todas las ETS han sido realizadas en base a la evidencia de eficacia, seguridad del estudio AURA 3. De las 4 ETS, solo NICE, tiene actualizada la evaluación con los últimos reportes de los resultados al 2020

En relación a la eficacia clínica comparativa se observó que en el estudio pivotal los datos de SG con Osimertinib 80mg comprimidos recubiertos en comparación a la quimioterapia doble de platino, actualizados al 2020 no alcanzan la madurez necesaria y no muestran una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamientos (HR=0.87, IC 95% 0.67 a 1.12).

En la ETS realizada por NICE se observó que las estimaciones de SG del conjunto de datos reportados en la base de datos Terapia Sistémica Anti Cáncer (SACT) del SNH-Reino Unido fueron considerablemente más bajas para los pacientes que tomaban osimertinib en comparación con los datos del ensayo AURA3. La mediana de SG de SACT fue de 13,9 meses (IC del 95 %: 12.1 a 17.6) en comparación con 26.8 meses para AURA3 (IC del 95 %: 23,49 a 31,54). El HR en el estudio AURA 3 (0,87; IC del 95 %: 0,67 a 1,13) no era estadísticamente significativo, y la estimación no tenía en cuenta el cambio de tratamiento. NICE concluyó que la diferencia en las estimaciones generaba incertidumbre sobre la posibilidad de generalizar los datos del ensayo a la práctica del NHS-Reino Unido. Así mismo señaló diferencias entre las poblaciones del NHS-Reino Unido y las incluidas en AURA3, había más pacientes en el conjunto de datos SACT representativos de la práctica clínica del Reino Unido que en el ensayo clínico.

En la ETS realizada por CADTH en relación a la evaluación sobre la Calidad de vida, el informe selecto de solo cinco síntomas de 13 elementos (QLQ-LC13) dificulta que se comprenda el impacto total de osimertinib en la calidad de vida de los pacientes. Entre las cinco escalas informadas, solo se demostraron mejoras (≥ 10 de diferencia) para la tos, y cambios entre los grupos clínicamente significativos para la fatiga. Las cuatro escalas restantes no fueron significativamente diferentes de la línea de base o entre los grupos de tratamiento. Los resultados de la escala QLQ-C30 indicaron que no hubo una mejora o disminución clínicamente significativa.

En las ETS realizada por el Consorcio Escoses de medicamentos se indica que no hay datos de SG disponibles y la alta tasa de cruce de pacientes del brazo del doblete basado en platino a osimertinib (60 % en el corte de datos de abril de 2016) confunde cualquier resultado futuro, así mismo señala que todos los pacientes inscritos en los estudios AURA3 tenían una puntuación de estado funcional de 0 o 1; no hay información sobre la eficacia o tolerabilidad en pacientes con un estado funcional peor que este. Los estudios AURA permitieron tratamiento con osimertinib más allá de la progresión de la enfermedad definida, siempre que los pacientes siguieran mostrando un beneficio clínico, a juicio del investigador. La autorización de comercialización recomienda el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No está claro cómo la continuación de osimertinib más allá de la progresión puede haber afectado los resultados del estudio.

En la ETS realizada por IQWiG de Alemania se realizó un estudio en base a la información presentada por la empresa debido a las limitaciones que presentó la información de la empresa. Los resultados del estudio de IQWiG fueron los siguientes:

- Mortalidad: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para SG, por lo tanto, no se ha probado un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed.
- Morbilidad: Síntomas: Para los 6 criterios de valoración: fatiga, náuseas y vómitos, insomnio y alopecia y disnea se observó un indicio de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para cada uno de estos resultados. Para 10 criterios de valoración dolor, pérdida de apetito, estreñimiento, disfagia, hemoptisis, dolor (brazo/hombro), dolor (otro), dolor (pecho) y dolor en la boca, no se puede deducir que el efecto sea relevante y no da lugar a indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para estos resultados, por lo que no hay ningún beneficio adicional probado. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los otros criterios de valoración de los síntomas (diarrea, tos y neuropatía periférica). Esto resultados no dio indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para estos resultados; por lo tanto,

no se ha probado un beneficio adicional para ningún otro resultado de los síntomas.

- Estado de salud: no se puede deducir que el efecto sea relevante. Esto no dio lugar a indicios de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para el resultado "estado de salud", por lo que no hay ningún beneficio adicional probado.
- Calidad de vida relacionada con la salud: para los resultados estado de salud global, funcionamiento físico, funcionamiento de roles y funcionamiento social se observa un indicio de un beneficio adicional de osimertinib en comparación con cisplatino + pemetrexed para cada uno de estos componentes de la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, para los resultados de funcionamiento emocional y funcionamiento cognitivo, no se puede deducir que el efecto sea relevante. Por lo tanto, no se ha demostrado un beneficio adicional para estos criterios de valoración.

Según los resultados de este estudio los investigadores sostienen que la probabilidad y el alcance del beneficio adicional del principio activo osimertinib en comparación con la terapia de comparación adecuada son los siguientes: Hay indicios de un beneficio adicional no cuantificable, al menos considerable, de osimertinib para pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico y una mutación T790M positiva del EGFR y tratamiento previo con un EGFR-TKI, para quienes la quimioterapia citotóxica es una opción frente a cisplatino + pemetrexed.

En relación a la seguridad en el estudio de Papadimitrakopoulou VA and et al.2020, se reportó lo siguiente: Los EA más comunes posiblemente relacionados con el tratamiento notificados en el grupo de osimertinib fueron diarrea y erupción cutánea en el 32% (89 pacientes) reportado como dato agrupado y acné en el 32% (88 pacientes), en comparación con náuseas y disminución del apetito en el 47% (64 pacientes) y 32% (43 pacientes), respectivamente, en el brazo de platino pemetrexed. En el brazo de osimertinib, se informaron EA de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en el 2% (cinco pacientes) y neumonitis en 3% (ocho pacientes), el investigador consideró que el 1% (cuatro) y el 2% (siete) de los EA estaban posiblemente relacionados con el tratamiento. Todos los casos de EPI y neumonitis fueron de grado 1 o 2, excepto en el 1% (dos) de neumonitis de grado 5, considerados posiblemente relacionado con el tratamiento. En el brazo de platino pemetrexed, el 1% (1) de los EA de EPI fue de grado 1 y 1% (1) EA de neumonitis de grado 3; ambos se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento. Se produjeron EA que provocaron la muerte en el 4% (12 pacientes) en el brazo de osimertinib y en el 1% (dos) en el brazo de platino pemetrexed, antes del cruce. Además, el 5% (5 de 99 pacientes) que pasaron de platino pemetrexed a osimertinib informaron posteriormente de un EA que condujo a la muerte. En el brazo de osimertinib, en el 1% (dos muertes ambas neumonitis) se consideraron posiblemente relacionadas con el tratamiento. Además, el 1% de las muertes en pacientes que pasaron a osimertinib (1 insuficiencia respiratoria) se consideró posiblemente relacionada con el tratamiento. En el brazo de pemetrexed con platino el 1% (2 eventos adversos) que provocaron la muerte antes del cruce se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento.

Para la evaluación de costos se identificó una Evaluación Económica (EE) realizada por CADTH basada en un análisis de costo-utilidad presentado por la empresa, en la que se encontró que la relación de costo-efectividad incremental (ICER) era más del triple de los resultados del caso base proporcionados por la empresa. Por lo tanto, el CADTH concluyó que osimertinib no es Costo efectivo. En la EE realizada por Wu B and et al (2017), desde las perspectiva del pagador en los Estados Unidos y el sistema de

atención médica en la República Popular de China el análisis de sensibilidad unidireccional mediante el diagrama de tornado se encontró que en el escenario 1 la comparación de osimertinib y quimioterapia en todos los pacientes, el resultado del modelo fue sensible al costo de osimertinib en los Estados Unidos y la República Popular China. Así mismo se encontró que ICER podría ser inferior al umbral en los Estados Unidos (\$100 000) y la República Popular China (\$23 815) si el costo diario de osimertinib se redujera en un 50 %. Otras variables, como los valores de utilidad, el costo de los test para determinar la mutación de EGFR y los costos asociados con el manejo de pacientes con enfermedad avanzada, presentaron un impacto moderado o leve en los resultados económicos. Sin embargo, ninguna de las variables pudo reducir las ICER por debajo de los umbrales de pago. Las curvas de costo-efectividad mostraron que Independientemente de los escenarios, la estrategia de osimertinib fue costo-efectiva en aproximadamente menos del 1% de las simulaciones en comparación con la quimioterapia, considerando un umbral de costo-efectividad de \$100,000 en los Estados Unidos y \$23,815 en la República Popular China. Ministerio de Salud (Perú)- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). El equipo técnico de Evaluaciones Económicas del área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, realizó un Análisis de Costo Efectividad para Osimertinib en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación T790M, estableciendo las siguiente conclusión: En base a los resultados del análisis de costo efectividad; al análisis de la sensibilidad de los resultados; las estimaciones de costos y precios máximos para el costo efectividad y la revisión de la evidencia comparada, se concluye que no se halla evidencia alguna que permita sostener que Osimertinib, dirigido al tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en progresión a un inhibidor de tirosina quinasa anti EGFR que expresa la mutación T790M, sea una alternativa costo efectiva.

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.

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 evidencia científica disponible sobre, Osimertinib 80 mg comprimidos, para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico en progreso a un inhibidor de tirosina quinasa que expresa mutación T790 M, el Comité Técnico acuerda **no incluirlo** a la Lista Complementaria para el tratamiento de Enfermedades Neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, por no ser costo-efectivo.