



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB COMO PRIMERA LÍNEA DE
TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO, CON MUTACIÓN DEL
RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Enero, 2020



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

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



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud.



CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de osimertinib como primera línea de tratamiento en pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
DRP	Desenlaces reportados por los pacientes
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratios
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
ITT	Intention to treat population (población por intención a tratar)
MA	Meta-análisis
mEGFR	Mutación del gen del EGFR
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
QALY	Quality-Adjusted Life Year



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

RR	Riesgo relativo
RRa	Riesgo relativo ajustado
RS	Revisión sistemática
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNC	Sistema nervioso central
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
TE	Terapia estándar
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa
TKI-EGFR	Inhibidores de la tirosina quinasa específicos para el EGFR
TNM	Tumor/Nodes/Metastasis (tumor/ganglio linfático/metástasis)
TRO	Tasa de respuesta objetiva



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN.....	11
A. ANTECEDENTES	11
B. ASPECTOS GENERALES.....	13
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OSIMERTINIB.....	14
III. METODOLOGÍA.....	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	17
IV. RESULTADOS	18
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	19
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
i. Guías de práctica clínica:	21
ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias:	27
iii. Ensayos clínicos.....	31
V. DISCUSIÓN	43
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES.....	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	55



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) ha sido abordado ampliamente en dictámenes preliminares previos (Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015 y N° 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019). Brevemente, el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CPCNP metastásico que presentan la mutación del EGFR (mEGFR) corresponde al uso de un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) específico para dicha mutación (i. e. un TKI-EGFR).
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con erlotinib, un TKI-EGFR, como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Cabe indicar que, en el dictamen preliminar, donde se aprueba el uso de erlotinib (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015), se estableció que todos los TKI-EGFR disponibles a la fecha de su elaboración presentaban similares perfiles de eficacia y seguridad, motivo por el cual las guías de práctica clínica (GPC) internacionales no habían realizado recomendaciones específicas que favorezcan algunos TKI-EGFR sobre otros.
- En ese contexto, en abril y junio del 2018, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA), respectivamente, autorizaron la comercialización de osimertinib, un TKI-EGFR, como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR, la FDA restringió su uso para aquellos pacientes que presentaban específicamente las mutaciones en EGFR [mEGFR] de tipo L858R y Ex19del. Este punto cobra relevancia por el hecho de que en el Perú cerca del 66 % y 28 % de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR tendrían las mutaciones Ex19del y L858R, respectivamente. En ese sentido, los especialistas han sugerido la evaluación de uso de osimertinib, bajo la hipótesis de que este tendría un mejor perfil de seguridad y eficacia que erlotinib.
- De esta manera, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de osimertinib, en comparación con erlotinib, como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR.
- Tras una búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta noviembre del 2019, se identificaron cuatro GPC la National Comprehensive Cancer Network



(NCCN) y American Society of Clinical Oncology (ASCO) de Estados Unidos, y de Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) y European Society for Medical Oncology (ESMO) de Europa; tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) de Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, de Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá, y de National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido; y el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III conocido como FLAURA, el cual fue utilizado como evidencia en las GPC y ETS incluidas. Cabe indicar que, luego de la búsqueda finalizada en noviembre del 2019, se detectaron dos artículos científicos relacionados al ECA FLAURA que contenían información de relevancia para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, por lo que también fueron incluidos en el cuerpo de evidencia del presente documento.

- Todas las GPC recomiendan a erlotinib como tratamiento para la población de la pregunta PICO. Asimismo, en cuanto a osimertinib, las GPC de NCCN, de ESMO y de SEOM lo recomiendan, en general, como tratamiento de elección de la población de interés del presente dictamen, basados en los resultados de sobrevida libre de progresión (SLP) del ECA FLAURA. Sin embargo, dichas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, en vista de que el IETSI ha encontrado que la SLP (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), a la fecha, no han demostrado¹ ser un desenlace subrogado o sustituto de desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente, como la sobrevida global (SG) y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR.
- En línea con lo mencionado previamente, las tres ETS incluidas en el presente dictamen preliminar decidieron no recomendar el uso de osimertinib como tratamiento en una población de similares características a la de la pregunta PICO (pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR). Esto luego de evaluar los resultados de SG del primer análisis interino del ECA FLAURA, los cuales, al momento de elaboración de las ETS, presentaban una madurez² al 25 % de los datos de mortalidad pre-especificada para el análisis final. Así, al precio oficialmente ofertado, osimertinib no resultó ser costo-efectivo en comparación con ninguno de los TKI-EGFR disponibles en sus respectivos sistemas sanitarios (dentro de los cuales se incluye erlotinib). Se debe tener en cuenta que dichas recomendaciones dependen del contexto de cada país, por lo que deben ser interpretadas con cautela.

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

² El porcentaje de madurez de los datos está referido a la proporción de eventos alcanzados sobre el total estimado en el diseño original al momento del corte de una evaluación estadística.

- El ECA FLAURA es un estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico, y financiado por el fabricante de osimertinib, AstraZeneca, que evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib (n=279) comparado con la terapia estándar (TE; n=277), en pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, que presentaban las mEGFR L858R y Ex19del, sin tratamiento sistémico previo. Cabe indicar que la TE incluyó gefitinib o erlotinib, en monoterapia; de los cuales, el 34 % de los pacientes asignados al grupo TE recibió erlotinib como esquema de tratamiento. Es de notar que a pesar de que el comparador de interés de la presente pregunta PICO es erlotinib, el análisis realizado por los autores del estudio combinó erlotinib y gefitinib. Sin embargo, tal como se mencionó previamente, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015 se estableció que todos los TKI-EGFR disponibles a la fecha de su elaboración (incluido gefitinib), presentaban similares perfiles de eficacia y seguridad. En ese sentido, para efectos del presente dictamen preliminar, se estableció que era posible la interpretación de los resultados de la comparación de los grupos osimertinib vs. TE del ECA FLAURA para la comparación planteada en la pregunta PICO (osimertinib vs. erlotinib). Asimismo, cabe indicar que los resultados finales de SG del ECA FLAURA corresponde a un análisis truncado luego del segundo análisis interino, el cual contó con una madurez de los datos de mortalidad del 58 %, luego de unas medianas de seguimiento de 35.8 meses en del grupo osimertinib, y 27.0 meses en el grupo TE.
- Los resultados finales del ECA FLAURA mostraron una diferencia de 6.8 meses en las medianas de SG entre osimertinib y TE, a favor de osimertinib (medianas de SG 38.6 meses vs. 31.8 meses; *hazard ratio* [HR] 0.80; intervalos de confianza [IC] 95% 0.64 – 1.00; p = 0.0462). Es de notar que lo resultados del HR son bastante marginales, siendo así que el intervalo de confianza incluye el valor nulo de no diferencia y se presenta un valor p bastante cercano al valor de no significancia estadística. Adicional a esto, es conocido que los ECA truncados sobreestiman los resultados alrededor de un 29 % (Bassler et al., 2010). Así, al realizar los cálculos para proceder con el ajuste de sobrestimación por ECA truncado, el Equipo Técnico del IETSI encontró que, sin necesidad de realizar el ajuste, el riesgo relativo (RR) de mortalidad no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (RR 0.93; IC 95 % 0.80 – 1.07; valor del p = 0.304); consecuentemente, tampoco se encontraron diferencias luego del ajuste por sobreestimación (RR ajustado 1.31, IC 95 % 1.13 – 1.51).
- Por otro lado, hubo amenazas a la validez interna del ECA FLAURA que limitan la interpretación de sus resultados. En primer lugar, hubo notables diferencias en el uso de las terapias subsecuentes luego de progresión tumoral por parte de los



investigadores, entre los que resalta el tratamiento con quimioterapia en el 35 % (98/279) y el 19 % (53/277) de los pacientes de los grupos osimertinib y TE, respectivamente. Al respecto, es importante tener en cuenta que, a pesar de que el análisis se hizo en la población por intención a tratar, se evidencia una diferencia sustancial respecto al uso de quimioterapia entre los grupos de tratamiento, y llama la atención que los autores no hayan llevado a cabo un análisis de los resultados utilizando ajustes estadísticos teniendo en cuenta a las distintas terapias subsecuentes como factores de confusión. Ello introduce un potencial riesgo de sesgo de realización y de detección en los resultados de SG, lo cual cuestiona si las ventajas mostradas con osimertinib se deben a una verdadera diferencia con la TE, o si se debe al uso de las distintas terapias subsecuentes. Asimismo, cabe considerar que el valor del p resultante (0.0462) fue marginalmente significativo según el alfa ajustado para el análisis final, el cual fue pre-especificado en 0.0495, todo lo cual reduce la confiabilidad de los resultados. En ese sentido, no es posible determinar un beneficio adicional en la SG con osimertinib, comparado con la TE, en la población total del estudio.

- Con respecto a la calidad de vida, los resultados de los cuestionarios no mostraron diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas entre osimertinib y TE, respecto a los cinco síntomas evaluados, luego de nueve meses de tratamiento. Es decir, las diferencias medias de los puntajes de los grupos osimertinib y TE, respecto los cambios en los síntomas tos, disnea, dolor torácico, inapetencia y fatiga, evaluadas a través de las escalas European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-C30) y EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items (EORTC QLQ-LC13) no alcanzaron los umbrales de relevancia clínica pre-establecidos en el protocolo. Dichas diferencias tampoco alcanzaron resultados con significancia estadística. En consecuencia, con la evidencia disponible a la fecha, osimertinib, en comparación con la TE, no ha mostrado mejorar algunos síntomas asociados a la calidad de vida, evaluadas en el ECA FLAURA, en la población total del estudio.
- En cuanto a los eventos adversos (EA), los resultados finales del ECA FLAURA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las tasas de EA totales (98 % vs. 98 %), EA serios (27 % vs. 27 %), discontinuación del tratamiento por EA (15 % vs. 18 %), y EA de grado 3 o mayor (EA severos; 42 % vs. 47 %). En ese sentido, osimertinib no ha mostrado mejorar los desenlaces clave de seguridad, en comparación con la TE, en la población total del estudio.



- En resumen, los resultados finales del ECA FLAURA no han mostrado un beneficio adicional con osimertinib, respecto a la TE, en la SG, la mortalidad, la calidad de vida, o en los desenlaces clave de seguridad. En ese sentido, no es claro el beneficio clínico neto que ofrecería osimertinib, comparado con erlotinib, en el tratamiento de los pacientes de la población PICO de interés para el presente dictamen. Considerando que existiría un balance riesgo beneficio similar entre osimertinib y erlotinib respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, no es posible justificar técnicamente el financiamiento de un TKI-EGFR que ofrece un beneficio neto similar al actualmente aprobado en la institución, pero cuyo costo es aproximadamente 100 veces mayor (el costo promedio anual por paciente de erlotinib es de S/ 3,577.00, mientras que el costo promedio anual por paciente de osimertinib es de S/ 345,976.80). Es decir, la aprobación de osimertinib no sería una decisión costo-oportuna, en vista que se pondría en riesgo la sostenibilidad financiera de la institución y el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de osimertinib en comparación con erlotinib como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*). Así, el Dr. Rodrigo Auqui Flores de la Red Asistencial Lambayeque, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al IETSI la solicitud de uso fuera de petitorio del producto farmacéutico osimertinib, según la siguiente pregunta PICO.

Tabla 1. Pregunta PICO planteada por la Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente adulto con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) T790M de novo sin tratamiento previo ECOG 0-1
I	Osimertinib 80mg tableta vía oral diario
C	Erlotinib 150 mg tabletas vía oral diario Quimioterapia sistémica con dupleta que contiene sales de platino
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida libre de progresión de enfermedad 2. Sobrevida global desde el inicio del tratamiento con osimertinib 3. Perfil de seguridad

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

Es de notar que para la elaboración de la pregunta PICO final, el Equipo Técnico del IETSI prioriza los desenlaces finales clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente sobre los desenlaces subrogados. En este sentido, para el caso específico de la presente evaluación, se priorizaron desenlaces finales como sobrevida global (SG), calidad de vida, y eventos adversos (EA) en la pregunta PICO final. No se incluyó el desenlace subrogado sobrevida libre de progresión (SLP), el cual fue propuesto por el médico solicitante

originalmente. Dado que, en diversos dictámenes preliminares, el IETSI ha manifestado la posición de que, para la evaluación de desenlaces subrogados o intermedios de enfermedades avanzadas o metastásicas, se espera que éstos cuenten con evidencia científica sobre su capacidad de predecir desenlaces finales de relevancia clínica para el paciente. Es decir, se espera que exista evidencia que demuestre que un aumento en la SLP predice una mayor SG o una mejor calidad de vida en un grupo específico de pacientes. Aunque los desenlaces subrogados en cáncer son generalmente muy apreciados como metas en la práctica clínica de muchos especialistas en oncología, muchos autores han puesto en manifiesto que la mayoría de dichos desenlaces subrogados no cuentan con evidencia científica que acredite su capacidad predictiva de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG y la calidad de vida (Kim y Prasad 2015; Davis et al. 2017; Gyawali, Hey, y Kesselheim 2019; Wieseler, McGauran, y Kaiser 2019; Gill y Prasad 2019). De hecho, el IETSI ha encontrado en una evaluación previa que la SLP (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017), a la fecha, no ha demostrado ser un desenlace subrogado válido de desenlaces clínicos³, como la SG y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento (beneficio y/o daño) en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR.

En ese sentido, luego de las diferentes reuniones técnicas se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:


Tabla 2. Pregunta PICO final

P	Pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación del EGFR sin tratamiento sistémico previo
I	Osimertinib
C	Erlotinib
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global* 2. Calidad de vida 3. Eventos adversos (EA)


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

³ No se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG) para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.


B. ASPECTOS GENERALES



El cáncer de pulmón (CP) de células no pequeñas (CPCNP) ha sido ampliamente abordado en los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015 y N° 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. En breve, el CPCNP representa el 83 % de todos los CP, y cuenta con una tasa de SG a los cinco años del 4 % en el estadio metastásico. Asimismo, la mediana de SG en los estadios avanzados del CPCNP (i.e. estadio III y IV de la clasificación *Tumor/Nodes/Metastasis* [TNM]⁴) se calcula entre 10 a 12 meses luego del diagnóstico (Miller et al. 2016).



En el Perú, las mutaciones del EGFR (mEGFR) están presentes hasta en un 67 % de los pacientes con CPCNP metastásico (Arrieta et al. 2011), de las cuales, las deleciones del exón 19 (Ex19del; 66 %) y las mutaciones puntuales del codón 858 (L858R; 28 %) serían las más frecuentes (Gómez, Soto, y Gómez 2019). La relevancia de detectar la presencia de las mEGFR radica en el tratamiento con el que se beneficiará el paciente. La presencia de las mEGFR (e.g. deleciones, inserciones, o mutaciones puntuales de los exones 18, 19, y 21) predice una buena respuesta al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa contra el EGFR (TKI-EGFR), tales como erlotinib, afatinib y gefitinib. Al respecto, en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015) se estableció que, a la fecha, todos los TKI-EGFR presentaban similares perfiles de eficacia y seguridad, motivo por el cual las GPC internacionales no habían realizado recomendaciones específicas que favorezcan algunos de los TKI-EGFR sobre otros. En ese sentido, erlotinib es el único TKI-EGFR actualmente disponible en EsSalud, y se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud (Resolución Ministerial N° 649-2017/MINSA).



En el último año, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó osimertinib, un TKI-EGFR de tercera generación, como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes con CPCNP metastásico que presenten las mEGFR de los exones 19 o 21 (i. e. Ex19del y L858R, respectivamente) (FDA 2018). Asimismo, la European Medicines Agency (EMA) aprobó osimertinib como tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con alguna mEGFR activadora (EMA 2018).

⁴ Estadio III de CPCNP: Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su dimensión mayor o que invade directamente cualquiera de los siguientes: pleura parietal, pared torácica (incluidos los tumores del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal; o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el primario.

Estadio IV de CPCNP: Tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade uno o más de los siguientes: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; o nódulo (s) tumoral (es) separado (s) en un lóbulo ipsilateral diferente al del primario.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con erlotinib como tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mEGFR (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015). Así, los especialistas han sugerido el uso de osimertinib bajo la hipótesis de que éste tendría un mejor perfil de eficacia y seguridad que erlotinib en la población de pacientes con CPCNP metastásico que presentan la mEGFR, y que no hayan recibido terapia sistémica previa.

En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de osimertinib, comparado con erlotinib, como primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: OSIMERTINIB

Osimertinib ha sido descrito ampliamente en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019). En breve, osimertinib es un TKI del EGFR que se une de forma irreversible, a concentraciones muy bajas, a ciertas mEGFR (e. g. T790M, L858R y deleciones del exón 19), en comparación a la unión al tipo silvestre del EGFR (FDA 2018). Tanto la FDA como la EMA aprobaron osimertinib (*Tagrisso*®, Compañía AstraZeneca Pharmaceuticals LP) para el tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. En el caso de la FDA, la aprobó como primera línea de tratamiento de manera restringida para los pacientes que presentaban específicamente las mEGFR de los exones 19 y 21, en abril del 2018. Mientras tanto, la EMA la aprobó como tratamiento de primera línea sin restricciones, en junio del 2018.

En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizado el uso de osimertinib desde el 2017 hasta marzo del 2023, con número de registro sanitario EE05828, bajo el nombre comercial *Tagrisso*® 80 mg comprimido recubierto con película, de administración oral, comercializado por AstraZeneca Perú S.A. para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR activadoras. La dosis indicada es de 80 mg diarios hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (DIGEMID 2019).

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

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO


En el Perú, el costo de adquisición de osimertinib por una caja de 30 comprimidos de 80 mg es de aproximadamente S/ 28,831.40⁵. Considerando la dosis de 80 mg o un comprimido diario, con el precio de adquisición de cada caja, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 345,976.80 por paciente. Mientras tanto, el costo de adquisición de erlotinib, según el Sistema Informático SAP de EsSalud, se encuentra en un rango de S/ 8.50 a S/ 9.80 por comprimido de 150 mg. Considerando una dosis de 150 mg o un comprimido diario, y el mayor rango de precio de cada comprimido, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 3,577.00.




⁵ Precio de lista según AstraZeneca Perú S.A.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA




Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática, exhaustiva y jerárquica con respecto a la eficacia y seguridad del osimertinib, comparado con erlotinib, como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA y DIGEMID en el Perú.



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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH⁶, términos generales y términos de lenguaje libre.

⁶ Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

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

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

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

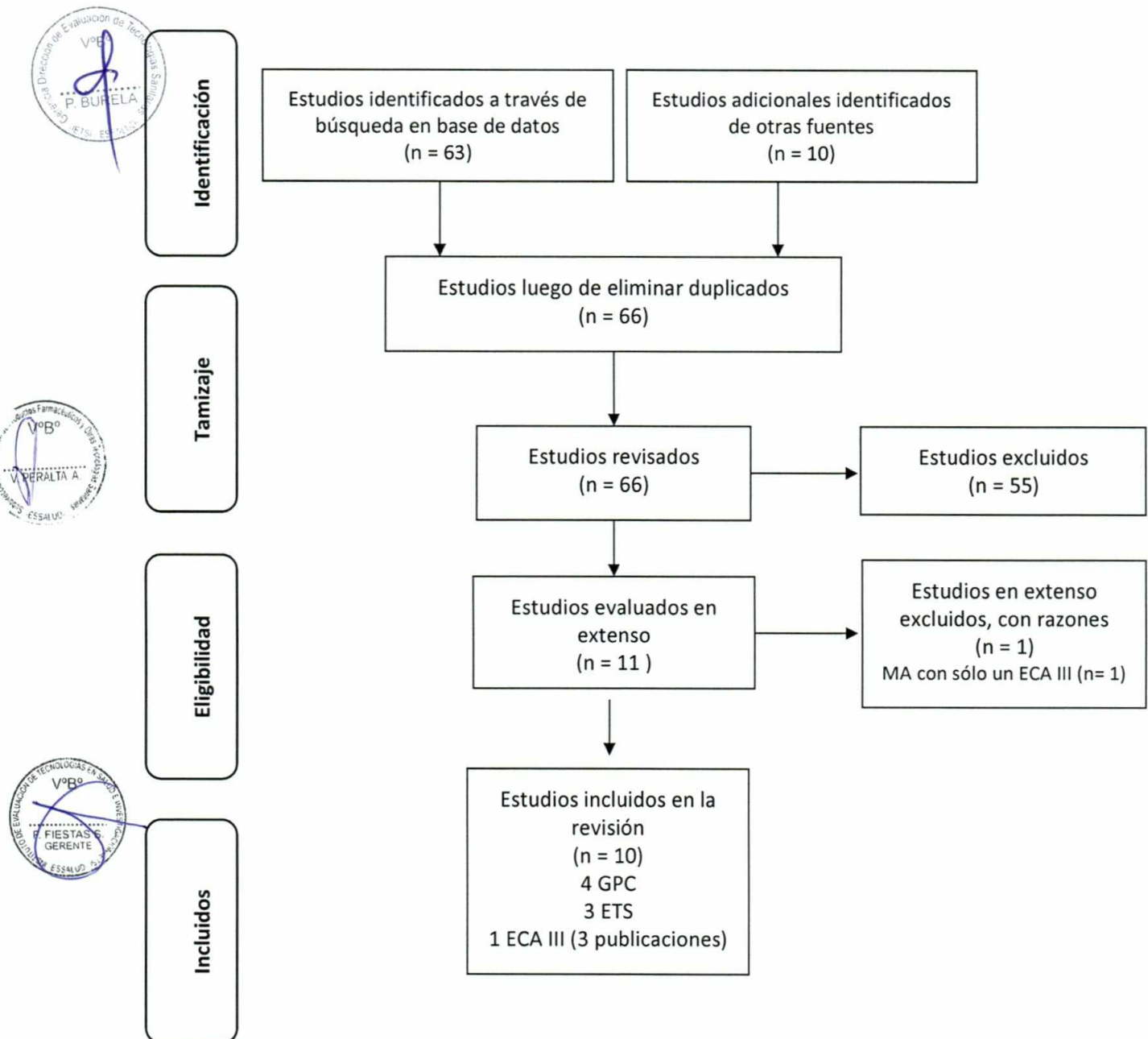
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

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

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 21 de noviembre del 2019. Así, se detectaron dos publicaciones adicionales que corresponden a los resultados finales de SG y de calidad de vida del ECA FLAURA, los cuales fueron incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen.

IV. RESULTADOS

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



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

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia científica relacionada al uso de osimertinib, comparado con erlotinib, como tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2020 – November 6, 2019).(NCCN 2019)
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.(Planchard et al. 2018). Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee.(Planchard et al. 2019)
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018).(Majem et al. 2018)
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.(Hanna et al. 2017)

Revisiones sistemáticas (RS) y Meta-análisis (MA)

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Franek et al., 2019. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer.(Franek et al. 2019)
Dicha publicación no fue incluida en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, dado que incluyó en su análisis sólo un ECA de fase III de interés para el presente dictamen preliminar (ECA FLAURA). Asimismo, no evaluó ningún desenlace de interés planteado en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar de manera comparativa entre osimertinib y erlotinib. En vista que el ECA FLAURA fue incluido

como evidencia primaria para derivar las conclusiones del presente dictamen, se pasó a desestimar la publicación de Franek et al., 2019.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:



- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Osimertinib 40 mg and 80 mg film-coated tablets (Tagrisso®) SMC N° 2171 (2019).(SMC 2019)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*. Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer (first line). pCODR 10137 (2019).(CADTH 2018)
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Osimertinib for untreated EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer. (2019).(NICE 2019)

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

ECA FLAURA

Al momento de la búsqueda sistemática de la literatura se encontró sólo una publicación relacionada al ECA FLAURA. Adicionalmente, en el proceso de elaboración del dictamen preliminar se publicaron, en enero del 2020, los resultados finales de SG y de calidad de vida del mencionado estudio. Por ello se le incluyó en el cuerpo de la evidencia las publicaciones siguientes:



- Soria et al., 2018. *Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*.(Soria et al. 2018)
- Ramalingam et al., 2020. *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCL*.(Ramalingam et al. 2020)
- Leighl et al., 2018. *Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer*.(Leighl et al. 2020)

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica:



National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2020 – November 6, 2019).(NCCN 2019)

Esta es una GPC sobre el manejo del CPCNP realizada por la NCCN de los Estados Unidos. La GPC de NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, la cual queda al voto de los panelistas para determinar, finalmente, la categoría de recomendación de la NCCN⁷.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el panel de la GPC de la NCCN recomienda el uso de osimertinib como tratamiento de preferencia, así como erlotinib, como terapias de primera línea de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mEGFR sensibilizante⁸ (ambas con categoría 1).

La recomendación de osimertinib en nuestra población de interés se basó en los resultados preliminares del ECA de fase III FLAURA, el cual, de acuerdo con lo mencionado por el panel, mostró ventajas en la SLP y la duración de respuesta media, en comparación con erlotinib o gefitinib, en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR sin importar el estado del T790M. Además, recalcaron que los pacientes que recibieron osimertinib presentaron un menor porcentaje de eventos adversos de grado 3 o más que aquellos asignados a erlotinib y gefitinib.

En conclusión, la GPC de la NCCN recomienda a osimertinib como tratamiento de elección, así como a erlotinib, como opciones terapéuticas sistémicas de primera línea de la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, con un alto grado de nivel de evidencia y consenso.

⁷ Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada; Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.

⁸ Los panelistas de la GPC de la NCCN enumeran entre las mEGFR sensibilizantes más frecuentes a Ex19del y L858R. Asimismo, indican que existen otras mEGFR sensibilizantes menos frecuentes, pero no realizan un listado completo y específico de todas aquellas mEGFR en las recomiendan el uso de los TKI-EGFR.

Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran el riesgo de sesgo de publicación, en vista que el panel elaborador de la GPC de la NCCN sólo utiliza la base de datos PubMed para la búsqueda bibliográfica sistemática de la literatura científica. Ello limita la inclusión de estudios publicados en otras bases de datos científicas. Asimismo, no se encuentran disponibles las estrategias de búsqueda utilizadas por los expertos en diseño metodológico para seleccionar la evidencia, ni tampoco se describen con claridad los criterios de selección de los estudios incluidos para formular las recomendaciones. Por último, llama la atención que el panel elaborador de la GPC de la NCCN elabore las recomendaciones de eficacia clínica de osimertinib basados en ventajas de desenlaces intermedios (i. e. SLP y duración de respuesta media) que no han demostrado, a la fecha, ser desenlaces subrogados válidos de desenlaces clínicos de alta relevancia, como la SG o la calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. Asimismo, es de relevancia indicar que las recomendaciones que elaboraron los miembros del panel de NCCN se basaron en los resultados preliminares del ECA FLAURA (correspondientes al primer análisis interino de SG y a los resultados finales de SLP), por lo que se deben interpretar con precaución para propósitos del presente dictamen preliminar, dado que a la fecha ya se cuenta con los resultados finales de dicho estudio. Por otro lado, cabe indicar que algunos de los miembros del panel que elaboraron la guía presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de *AstraZeneca*, que es la empresa farmacéutica que fabrica osimertinib.

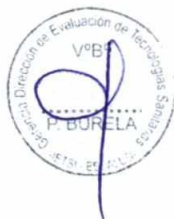
European Society for Medical Oncology (ESMO). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.(Planchard et al. 2018). **Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee.**(Planchard et al. 2019)

La GPC para el manejo del CPCNP de la ESMO se desarrolla de acuerdo a los procedimientos estandarizados disponible en la página web www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology. Esta guía utilizó el sistema de gradación de *Infectious Diseases Society of America*⁹(Khan et al. 2010) para clasificar el

⁹ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

nivel de la evidencia y el grado de las recomendaciones. Cabe indicar que el 18 de setiembre del 2019, el panel elaborador de la GPC de la ESMO publicó una actualización que contiene información complementaria de relevancia para términos del presente dictamen preliminar, por lo cual ha sido incluida como parte del cuerpo de la evidencia (Planchard et al. 2019).



El panel que elaboró la GPC de la ESMO recomienda tanto a osimertinib y erlotinib como tratamientos de primera línea de los pacientes con CPCNP avanzado (estadio IV) con mEGFR sensibilizantes¹⁰ (I, A). El panel indica que osimertinib es el tratamiento de elección para dicho grupo de pacientes.

El panel de la ESMO basó la recomendación de osimertinib en los resultados preliminares del ECA III FLAURA, el cual comparó osimertinib con la terapia estándar TKI-EGFR (TE; e. g. gefitinib o erlotinib). Los panelistas argumentaron que osimertinib mostró ventajas en la SLP y en la SG de los pacientes con CPCNP con mEGFR, al compararlo con la TE de primera línea (erlotinib o gefitinib). Cabe resaltar que los datos de SG evaluados por los miembros del panel elaborador de la GPC de la ESMO son inmaduros (i. e. se llevó a cabo con una madurez de los datos de mortalidad al 58 %, que son los datos del momento en el que los investigadores del ECA FLAURA truncaron el estudio). Asimismo, es necesario recalcar que en el ECA FLAURA cerca del 25 % de pacientes asignados al grupo comparador pasaron al grupo osimertinib (*crossover*), lo que reduce la validez de los resultados finales de SG para el grupo de pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR.



En conclusión, para la población de interés de la pregunta PICO, la GPC de la ESMO recomienda osimertinib y erlotinib, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación. La GPC resalta que osimertinib es el tratamiento de preferencia para este grupo de pacientes.



Dentro de las limitaciones de esta GPC, de acuerdo al dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos una falta de claridad respecto a los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia. Es decir, no se han encontrado disponibles en la página web de la ESMO las bases de datos electrónicas ni estrategias de búsqueda utilizadas por el panel elaborador de la GPC de CPCNP metastásico. Asimismo, tampoco han descrito los criterios de selección de la evidencia que han usado para formular las recomendaciones. Además, si bien los miembros del panel elaborador de la GPC de la ESMO indicaron que osimertinib había mostrado una ventaja en la SG de los pacientes con CPCNP con mEGFR en

¹⁰ Los panelistas de la GPC de la ESMO indican que entre las mEGFR sensibilizantes encontramos a la Ex19del y L858R; pero no realizan un listado completo y específico de todas aquellas mEGFR en las que recomiendan el uso de los TKI-EGFR.

comparación con la TE en una publicación reciente del ECA FLAURA (AstraZeneca 2019), los panelistas no mostraron cuál era la magnitud de dicho beneficio, ni tampoco elaboraron un análisis crítico de los sesgos y amenazas a la validez interna del estudio. Es decir, no tuvieron en cuenta que los datos finales de SG eran inmaduros, los cuales mostraron ventajas de osimertinib sobre la TE que no serían estadísticamente significativas (i. e. los intervalos de confianza del HR de SG alcanzan el punto de no diferencia estadística), y que, con dichos resultados, los investigadores truncaron el ECA FLAURA. En ese sentido, se desconoce cuál sería la ventaja en la SG que los miembros del panel de la GPC de la ESMO consideraron para recomendar osimertinib como tratamiento de preferencia de la población de la pregunta PICO. Es de resaltar que también se evidenció que las recomendaciones en cuanto a los efectos secundarios y riesgos de los tratamientos propuestos no fueron claramente descritas, por lo que se desconoce si el balance riesgo-beneficio sería favorable para los pacientes de interés del presente dictamen preliminar. Finalmente, cabe indicar que los panelistas presentaron conflicto de interés dado que algunos de ellos reciben estipendios por parte de la empresa farmacéutica que elabora osimertinib, *AstraZeneca*.



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



La guía SEOM para el tratamiento del CPCNP es una guía española desarrollada mediante consenso por diez médicos oncólogos. Para asignar un nivel y calidad de evidencia y un grado de recomendación a las sugerencias de tratamiento utilizaron la clasificación de la *Infectious Diseases Society of America*¹¹ (Khan et al. 2010).

El panel que elabora la GPC de SEOM recomienda osimertinib y erlotinib para los pacientes con CPCNP estadio IV con mEGFR (I, A). El panel no menciona algún medicamento de preferencia.

El panel que elabora la GPC de la SEOM basó sus recomendaciones en los resultados preliminares del ECA FLAURA. Los panelistas argumentaron que osimertinib, un TKI-EGFR de tercera generación, presentó una ventaja en la SLP sobre los TKI-EGFR de primera y segunda generación en los pacientes adultos con CPCNP con mEGFR sin tratamiento



¹¹ Nivel de evidencia de I a V: I Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; II Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorios grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica inferior) o meta análisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; III estudios prospectivos de cohorte; IV Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; V Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación de la A a la E: A Una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado; B Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; C La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costes, etc.), opcionales. D Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; E Fuerte evidencia contra eficacia o por resultado adverso, nunca recomendado.

previo. Además, argumentaron que los datos de SG de osimertinib vs. TE (erlotinib o gefitinib) eran aún inmaduros (los datos de mortalidad que analizaron los panelistas de la GPC de SEOM tenía una madurez del 25 %).

En conclusión, el panel que elaboró la GPC de SEOM recomienda a osimertinib y erlotinib como tratamientos para la población de la pregunta PICO, sin ninguna preferencia, basado en evidencia clasificada como de alta calidad, con un alto grado de recomendación.

Dentro de las limitaciones de la guía, según el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), encontramos una falta de claridad respecto a los métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia. Es decir, no se han encontrado publicadas las bases de datos electrónicas ni estrategias de búsqueda utilizadas por el panel elaborador de la GPC de SEOM para la búsqueda sistemática de la literatura científica. Asimismo, tampoco han descrito los criterios de selección de la evidencia que usaron para formular las recomendaciones. Además, los miembros del panel no mencionaron qué metodología usaron en el proceso de elaboración de las recomendaciones, por lo que no es posible determinar si éstos fueron apropiados. Tampoco se menciona si el documento fue sometido a una revisión externa antes de su publicación, ni se incluyen procedimientos para actualizar la guía. Es importante recalcar que los miembros del panel indicaron que la recomendación de osimertinib, como primera línea de tratamiento de la población de la pregunta PICO, se basaba en la ventaja mostrada en el ECA FLAURA, sobre los TKI-EGFR de primera y segunda generación, respecto a la SLP. En ese sentido, el alcance de dicha recomendación sería incierto, en vista que la SLP no ha demostrado ser un desenlace subrogado válido de los desenlaces de alta relevancia clínica como la SG y la calidad de vida en los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR. Por otro lado, cabe indicar que los autores declararon tener conflictos de interés, dado que recibieron estipendios por parte de la compañía que elabora osimertinib, *AstraZeneca*.

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

Esta GPC sobre el manejo del CPCNP avanzado es elaborada por un panel de expertos de la ASCO, quienes la desarrollaron de acuerdo a procedimientos estandarizados disponibles en la página web www.asco.org¹². Esta GPC utilizó la metodología GLIDES (GuideLines Into DEcision Support) y el software *BRIDGE-Wiz*® para elaborar las recomendaciones,

¹² <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/thoracic-cancer/#10201>

teniendo en cuenta el tipo¹³ y calidad¹⁴ de la evidencia, así como el balance riesgo beneficio de las intervenciones¹⁵, para luego finalizar con el grado de recomendación¹⁶.



El panel elaborador de la GPC de la ASCO recomienda el uso de erlotinib para los pacientes con CPCNP de estadio IV con mEGFR y nivel de funcionamiento 0-2 (recomendación basada en evidencia; los beneficios superan a los daños; alta calidad de evidencia; grado de recomendación: fuerte). El panel no menciona a osimertinib como opción terapéutica en esta población.

Las recomendaciones de la GPC de la ASCO en nuestra población de interés se realizaron previamente a la publicación de los resultados del ECA FLAURA. En consecuencia, no se cuenta con recomendaciones específicas de este medicamento en la población de interés del presente dictamen preliminar.



En conclusión, para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la GPC de la ASCO recomienda erlotinib basada en evidencia clasificada como de alta calidad, con un balance riesgo beneficio favorable y un alto grado de recomendación.

La metodología de elaboración la GPC de la ASCO siguió todos los pasos incluidos en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009). Cabe indicar que algunos miembros del panel elaborador presentaron conflictos de interés con el laboratorio que produce osimertinib (*AstraZeneca*), dado que recibieron estipendios por parte de esta compañía.



¹³ Basada en evidencia: existe suficiente evidencia para elaborar una recomendación. Consenso formal: la evidencia a la fecha no es suficiente por lo que la recomendación se alcanza luego de un consenso en el panel. Consenso informal: la evidencia a la fecha no es suficiente para elaborar una recomendación, por lo que el panel llega a un consenso de manera informal. No recomendación: no existe evidencia a la fecha, ni acuerdo entre el panel de expertos para elaborar una recomendación.

¹⁴ Calidad de la evidencia. Alta: alta confianza que la evidencia refleja una verdadera magnitud y dirección del efecto neto (balance riesgo beneficio), y es poco probable que una nueva evidencia cambie dicha dirección. Intermedia: moderada confianza que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia no podría alterar la dirección del efecto neto, pero sí la magnitud. Baja: baja confianza en que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia podría cambiar tanto la magnitud como la dirección del efecto. Insuficiente: se desconoce la magnitud y dirección del efecto neto. Se necesita mayor investigación en el área.

¹⁵ Balance riesgo beneficio: luego de considerar los eventos adversos y costos de las intervenciones, el panel de expertos juzga que existe un equilibrio; una preponderancia de los riesgos, daños o costos; o una preponderancia de los beneficios.

¹⁶ Grado de recomendación: Fuerte: Alta confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Moderada: moderada confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Débil: alguna confianza que la recomendación ofrece, a la fecha, la mejor indicación para la práctica.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Scottish Medicines Consortium (SMC). Osimertinib 40 mg and 80 mg film-coated tablets (Tagrisso®) SMC N° 2171.(SMC 2019)



El comité elaborador de la ETS de la SMC realizó una evaluación de la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes, así como el impacto de osimertinib en el sistema de salud escocés como monoterapia, y tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con una mEGFR. El tratamiento estándar de primera línea que cuenta dicho sistema de salud, para los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR es la TE con TKI-EGFR, que incluye a erlotinib, gefitinib o afatinib.

El comité evaluador de la SMC analizó los resultados preliminares del ECA *pivotal*¹⁷ de fase III FLAURA. Los miembros del comité indicaron que dicho estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa, a favor de osimertinib, comparado con los TKI-EGFR erlotinib o gefitinib, en relación a la SLP. Asimismo, mencionaron que, si bien se presentó una ventaja en la SG, los datos aún eran inmaduros (los resultados corresponden a una madurez de los datos de mortalidad al 25 % del ECA FLAURA). Además, mencionaron que el análisis final de la SG sería confuso por el cruzamiento (*crossover*) del grupo control al grupo activo luego de la progresión tumoral. Además, los evaluadores indicaron que el ECA FLAURA no tuvo el poder estadístico para detectar diferencias específicas en la SLP entre osimertinib vs. erlotinib, y entre osimertinib vs. gefitinib; siendo que la indicación de uso de cualquiera de los comparadores estuvo basada en el criterio del investigador o en la disponibilidad del medicamento en el centro de investigación (e. g. en los centros de Estados Unidos sólo se cuenta con erlotinib como TKI-EGFR).

El comité de la SMC tomó en cuenta el punto de vista de los representantes de los pacientes y especialistas, agrupados en el *Patient and Clinician Engagement* (PACE). Los pacientes y sus familiares consultados por el SMC indicaron que el uso de osimertinib estaría asociado a menores eventos adversos, a un mejor esquema de administración y a la prevención de metástasis cerebrales, lo que les permitiría tener una mejor calidad de vida. Además, los miembros del PACE manifestaron que, adicionalmente a la eficacia, el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento conllevaría el uso de un menor número de intervenciones como re-biopsias o estudios de imágenes. Sin embargo, es importante recalcar que algunas sociedades que participaron en las reuniones del PACE habían recibido auspicios por parte del laboratorio que manufactura osimertinib, por lo que dichas opiniones deben interpretarse con precaución.

¹⁷ Pivotal se refiere al estudio clave que ha permitido la aprobación del producto por la FDA.

En el análisis económico, los resultados mostraron que el tratamiento con osimertinib no es costo-efectivo, comparado con los TKI-EGFR disponibles en el sistema de salud escocés. Es decir, los ICER (del inglés *Incremental Cost-Effectiveness Ratios*) calculado específicamente para osimertinib vs. erlotinib era de £¹⁸73,347 por QALY (del inglés *Quality-Adjusted Life Year*). A pesar que facilitaron la disponibilidad del medicamento en el sistema de salud escocés al considerar a osimertinib como droga ultra-huérfana¹⁹ y como tratamiento al final de la vida²⁰, lo cual permite una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos, el comité evaluador de la SMC indicó que osimertinib no presentaba un perfil de costo-efectividad favorable. Así, recomendaron a la compañía que manufactura osimertinib mejorar los análisis económicos, lo que implica reducir el precio de lista.

De esta manera, el panel de la SMC no recomendó el uso de osimertinib en primera línea para el tratamiento sistémico de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. Además, es importante recalcar que a pesar de que los panelistas de la SMC utilizaron consideraciones adicionales al colocar a osimertinib bajo sus criterios como droga ultra-huérfana y tratamiento al final de la vida, los resultados de costo-efectividad no fueron favorables.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer (first line). pCODR 10137 (2019).(CADTH 2018)

La ETS de la CADTH de Canadá fue preparada por el comité de la *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) basada en una revisión sistemática de la literatura y un análisis de costo-efectividad, para evaluar el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR.

El comité de la CADTH optó por recomendar el reembolso de osimertinib luego de que se hayan cumplido dos condiciones: (i) que el laboratorio que manufactura osimertinib mejore la costo-efectividad del medicamento a un nivel aceptable; (ii) que se analice la viabilidad de la financiación del medicamento en el sistema de salud canadiense. Mientras que dichas condiciones no se lleven a cabo, el comité de la CADTH no recomendaría el reembolso de osimertinib para dicha condición. Esta decisión se basó en el análisis de los resultados preliminares del ECA FLAURA, en el cual, según el comité de la CADTH, osimertinib, al ser comparado con la TE (i. e. erlotinib o gefitinib), mostró una ventaja de 8.7 meses en la mediana del desenlace intermedio SLP. Con respecto a la SG, el comité de la CADTH indicó

¹⁸ £: libras esterlinas

¹⁹ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición con una prevalencia de 1 en 50,000 o menor (o alrededor de 100 personas en Escocia).

²⁰ Según SMC, medicamento usado para tratar una condición en un estadio que usualmente conlleva al fallecimiento dentro de los tres años con los tratamientos disponibles a la fecha.

que los hallazgos reportados correspondían a un primer análisis interino (madurez de los datos de mortalidad del 25 %), por lo que dichos resultados aún eran inmaduros. Asimismo, el comité reveló que osimertinib no empeoró los resultados de los cuestionarios de calidad de vida en comparación con la TE. En relación a los EA, osimertinib presentó a un perfil de seguridad manejable en comparación con gefitinib o erlotinib.

Sin embargo, el panel de la CADTH indicó que, al precio sugerido, osimertinib no resultaba ser una intervención costo-efectiva, en comparación con ninguno de los tres TKI-EGFR disponibles en Canadá (erlotinib, gefitinib, y afatinib). Es decir, los análisis económicos mostraron que los ICER generados para dichas comparaciones se encontraban entre \$50,000 y \$100,000 por QALY. En ese sentido, el comité indicó que la aprobación de osimertinib generaría un potencial impacto en el presupuesto de salud canadiense, lo que hacía inviable su financiación. En consecuencia, el comité recomendó que las jurisdicciones sanitarias realicen acuerdos comerciales con el laboratorio que elabora el medicamento, para que luego de un descuento sustancial del precio, se mejore la costo-efectividad de osimertinib y así hacer el producto asequible para el sistema de salud canadiense.

De este modo, el comité de la CADTH no recomendó la financiación de osimertinib como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR, hasta que el fabricante mejore el análisis de costo-efectividad y de que se analice la viabilidad de su financiación en el sistema de salud canadiense.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osimertinib for untreated EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer. (2019).(NICE 2019)

Las ETS de NICE, con respecto a las drogas oncológicas, pueden considerar tres tipos de recomendaciones²¹, a partir del marco de reforma del Cancer Drug Fund (CDF) entre NICE, NHS y el Ministerio de Salud inglés en coordinación con los grupos de pacientes y la industria (NHS 2016). En ese contexto, el comité de la NICE llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura y un análisis de costo-efectividad para evaluar el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. Cabe indicar que dicha evaluación se encuentra en una etapa de apelación por parte de la empresa que manufactura osimertinib

²¹ Recomendaciones de la NICE (NHS 2016): **SI recomendado**: cuando se aprueba para uso rutinario para que esté disponible en el sistema de salud inglés. **NO recomendado**: cuando no se aprueba la droga. **Recomendado dentro del CDF**: cuando se considera que existe potencial plausible de la droga para satisfacer los criterios de uso rutinario, pero existe aún considerable incertidumbre clínica que necesita mayor investigación a través de información acumulada en el NHS o estudios clínicos. De esta manera, el CDF financiará el uso de la droga para evitar demoras, pero aún se necesita información en cuanto a su efectividad antes que se considere de uso rutinario.

(AstraZeneca), luego de que le comité de la NICE haya publicado sus recomendaciones finales.

Es decir, el comité que elaboró la ETS de NICE no recomendó la financiación de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. Sin embargo, los miembros de comité elaborador de la ETS de NICE recibieron una carta de apelación por parte de la compañía AstraZeneca, en la cual solicitan una reconsideración de sus recomendaciones finales plasmadas en su respectiva ETS. Dicha apelación se resolvería en una audiencia pública llevada a cabo entre los miembros del panel de la NICE, la industria farmacéutica y la sociedad civil el 30 de setiembre del 2019. Sin embargo, a la fecha de la elaboración del presente dictamen preliminar²², no se ha publicado oficialmente la reconsideración final a la ETS publicada por el comité de la NICE, por lo que se considera que ésta aún sigue vigente.

Con respecto al análisis de eficacia, el comité elaborador de la ETS de la NICE evaluó los resultados del primer análisis interino del ECA FLAURA. Según el comité, dicho estudio mostró que, al corte de los datos de junio del 2017, osimertinib tuvo una mejor respuesta en el desenlace intermedio SLP, en comparación con la TE (gefitinib o erlotinib). En relación a los datos de SG, el comité indicó que las diferencias a favor de osimertinib no fueron estadísticamente significativas, aunque los datos aún eran muy inmaduros para establecer algún beneficio.

Por otro lado, la evaluación económica llevada a cabo por el panel de la NICE mostró que osimertinib no era un medicamento costo-efectivo para el sistema de salud inglés (i. e. NHS), en comparación con erlotinib, afatinib y gefitinib. En vista que, luego de analizar los datos de SG calculados para los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR sin tratamiento sistémico previo en el contexto de salud inglés, los miembros del panel resolvieron que osimertinib no cumplía los criterios para ser incluido en el grupo de las drogas para el tratamiento al final de la vida (*end-of-life treatment*)²³, por lo que no podría ser financiado dentro el marco de la Cancer Drug Fund (CDF). Eso quiere decir que, los ICER calculados para las comparaciones entre osimertinib y los TKI-EGFR afatinib, gefitinib y erlotinib, los cuales se encontraban por encima de £30,000 por QALY, no eran aceptables para la financiación por el NHS.


En conclusión, el panel del NICE no recomendó el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR, porque los estimados de costo-efectividad se encontraban por encima de los aceptables para ser financiados con los recursos del NHS.

²² Según la página web <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255/documents>, ingresado el 15 de enero del 2020.


²³ Según NICE, los criterios para considerar un medicamento como tratamiento al final de la vida son: (i) corta expectativa de vida, menor a 24 meses; (ii) el medicamento ofrece al menos mejorar tres meses la expectativa de vida, según la evidencia a la fecha; (iii) el medicamento está indicado o aprobado para una población pequeña de pacientes.

iii. Ensayos clínicos


Soria et al., 2018. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.(Soria et al. 2018)



El estudio FLAURA (NCT02296125) es un ECA de fase III, multicéntrico, doble ciego, que fue financiado por el laboratorio AstraZeneca, fabricante de osimertinib. El ECA tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de osimertinib frente a la TE con TKI-EGFR de primera línea, para el tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. Cabe indicar que sólo el 34 % de los pacientes asignados al grupo TE recibieron erlotinib (comparador de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar) como primera línea de tratamiento de la población del estudio. En consecuencia, el ECA FLAURA corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta de interés del presente dictamen.



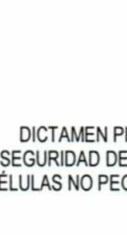
Los criterios de selección fueron: pacientes adultos con diagnóstico confirmado de adenocarcinoma de pulmón, sin indicación para radioterapia o cirugía, con confirmación histológica de una de las dos mEGFR más comunes asociadas a la sensibilidad al tratamiento con la terapia TKI-EGFR (i. e. Ex19del y L858R), por sí solas o en combinación con otras mEGFR. Los pacientes debían ser vírgenes al tratamiento de CPCNP avanzado, y debían estar en condiciones para recibir terapia de primera línea con TKI-EGFR. Los pacientes debían presentar un tumor de al menos 10 mm diámetro que pueda ser medible durante el estudio acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST²⁴ versión 1.1, con buena funcionalidad (ECOG²⁵ 0 a 1). Excluyeron a aquellos pacientes con metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central (SNC) o que requieran corticoides, a aquellos con alteraciones cardíacas (i. e. prolongación del intervalo QT u otras anomalías del ritmo cardíaco), a aquellos con enfermedad pulmonar intersticial previa y aquellos con alteraciones hematológicas.




La aleatorización a los tratamientos se realizó en una razón 1:1, se estratificó según raza (asiáticos y no asiáticos) y tipo de mEGFR (Ex19del vs. L858R). Los tratamientos asignados fueron osimertinib oral 80 mg por día o TE predefinida por cada centro de investigación previo al inicio del estudio (gefitinib 250 mg oral diario o erlotinib 150 mg oral diario). Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la evidencia de progresión acorde a los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos RECIST versión 1.1. En ese momento, a los investigadores se les revelaba el tratamiento asignado (i. e. se rompía el ciego) y podían indicar el cruce (*crossover* -fase del estudio de etiqueta abierta-) al grupo

²⁴ RECIST: Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos.


²⁵ ECOG: del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*, es una escala que mide el estado funcional el cual incluye niveles del 0 al 5, y un mayor valor indica mayor incapacidad.



osimertinib a los pacientes que originalmente pertenecían al grupo TE, luego de determinarse que contaban con la mutación T790M en una re-biopsia tumoral. Asimismo, los investigadores podían continuar indicando el mismo medicamento a los pacientes asignados originalmente a osimertinib, si a su criterio, se evidenciaba algún beneficio en los criterios RECIST versión 1.1. Además, el ECA FLAURA permitió el uso de otros tipos de medicamentos como terapia subsecuente luego de progresión tumoral. Es decir, luego de progresión, los pacientes del grupo TE que no cruzaban a osimertinib o aquellos del grupo osimertinib que no continuaban con el mismo medicamento luego de progresión, podían recibir quimioterapia sin platino, quimioterapia basada en platino u otros TKI-EGFR, etc., según el criterio del investigador.



El desenlace primario del estudio fue la SLP²⁶, medida con los criterios RECIST versión 1.1. Los desenlaces secundarios evaluados fueron: la SG, la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de respuesta, la tasa de control de enfermedad (compuesta por la tasa de respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por más de seis semanas antes de progresión), la profundidad de respuesta (determinada por el cambio del tamaño tumoral desde el basal), los desenlaces reportados por el paciente (DRP) (i. e. calidad de vida), la SLP del Sistema Nervioso Central (SNC) y los EA (evaluados y graduados a través del CTCAE v.4.0²⁷, de acuerdo a los términos MedDRA²⁸). Los pacientes fueron evaluados a través de exámenes de imágenes (pruebas de tomografías o de resonancia magnética) en el basal, luego cada seis semanas por 18 meses y luego cada 12 semanas hasta progresión de enfermedad. Se realizaron exámenes de imágenes cerebrales en la visita basal sólo en los pacientes con sospecha de metástasis al SNC, y se continuaron realizando exámenes de imágenes a aquellos que presentaron confirmación de metástasis.



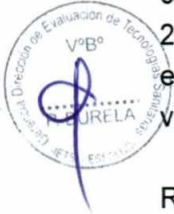
Los autores planearon un análisis jerárquico de los desenlaces secundarios de SG y de SLP del SNC, luego de que el desenlace primario de SLP resultara estadísticamente significativo. La SLP se evaluó usando la prueba *log-rank*, estratificada por raza (asiática y no asiática) y por tipo de mEGFR (Ex19del vs. L858R) mediante la prueba de Kaplan-Meier. Además, se calcularon los HR con sus respectivos IC al 95 % para el análisis primario de SLP y para cada subgrupo preespecificado a través de los riesgos proporcionales de Cox. Así, el tamaño de la muestra se estableció en 530 pacientes, los cuales, con un total de 359 eventos de progresión o muerte, proporcionarían al estudio un poder del 90 % para detectar un HR de SLP de 0.71 con un alfa bilateral del 5 %. Así, establecieron la fecha de corte de

²⁶ Se definió a SLP como el tiempo desde aleatorización hasta el momento de progresión objetiva o muerte, sin considerar si el paciente dejó el estudio o recibió otra terapia anti neoplásica antes de progresión.

²⁷ *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Version 4.0. Publicado el 28 de mayo del 2009 por el *National Institutes of Health* y el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos de América. Accedido el 12 de noviembre del 2019 de la página web: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

²⁸ *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA); es un diccionario de terminología médica internacional clínicamente validado el cual fue desarrollado por la *International Conference on Harmonisation* (ICH), y es utilizado por las autoridades reguladoras en la industria farmacéutica. El MedDRA clasifica y define los eventos adversos de manera estandarizada.

los datos para el análisis primario de la SLP (y el primer análisis interino de la SG) el 12 de junio del 2017. Al respecto, es importante recalcar que la SLP no ha mostrado ser un desenlace subrogado válido de desenlaces clínicamente relevantes, como la SG o la calidad de vida, en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR (IETSI-EsSalud 2018). Por lo tanto, a pesar de que en el presente documento se ha presentado el análisis estadístico de la SLP que se muestra en el estudio, no se han incluido sus resultados en vista que no fue incluido en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.




Respecto a la SG, los autores indicaron que realizarían dos análisis preliminares o interinos en el ECA FLAURA. El primer análisis interino de SG se llevaría a cabo al momento del análisis primario de SLP y el segundo luego de alcanzar aproximadamente un 60 % de eventos de muerte. En ese sentido, pre especificaron una corrección del alfa con el método de Lan DeMets, que aproxima la función de pérdida de O'Brien y Fleming, con el objetivo de mantener un error tipo I bilateral de 5 % luego de los dos análisis interinos de SG. Así, para el primer análisis interino de SG (al corte de los datos del 12 de junio del 2017), los investigadores del ECA FLAURA establecieron la significancia estadística del valor del p menor a 0.0015. Posteriormente, luego de llevar a cabo el segundo análisis interino de SG, los investigadores del ECA FLAURA declararon la superioridad de osimertinib sobre la TE respecto a la SG y truncaron el estudio. En ese sentido, para el análisis final, los investigadores del ECA FLAURA establecieron la significancia estadística del valor del p menor a 0.0495. Cabe indicar que la SG se evaluó de forma similar a la SLP, es decir, usando la prueba *log-rank* estratificada por raza (asiática vs. no asiática) y por tipo de mEGFR (Ex19del vs. L858R), y con la prueba de Kaplan-Meier. Además, calcularon los HR con sus respectivos IC al 95 % para el primer análisis interino y para el análisis final a través de los riesgos proporcionales de Cox. Los autores indicaron que, para el análisis de SG, el tamaño de la muestra establecida en 530 pacientes proporcionaría al estudio un poder del 72 % para detectar un HR de SG < 0.75 con un alfa bilateral del 5 %.




El análisis de eficacia se realizó en la población por intención a tratar (ITT)²⁹ (279 pacientes en el grupo osimertinib y 277 en el grupo TE). Los EA fueron evaluados en los pacientes de la población ITT que habían recibido al menos una dosis del medicamento asignado (población de EA) (279 pacientes en el grupo osimertinib y 277 pacientes en el grupo TE). Los EA fueron graduados según *el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0* y monitorizados continuamente durante el período del tratamiento y un período de seguimiento de 28 días luego de la última dosis.

²⁹ Pacientes que fueron aleatorizados a cada medicamento al inicio del estudio.


Resultados



En total, se incluyeron 279 pacientes en el grupo osimertinib y 277 en el grupo TE (erlotinib o gefitinib), con un total de 556 pacientes en la población ITT. En general, al momento de la aleatorización, las características de los pacientes estuvieron balanceadas entre los grupos osimertinib y TE, tanto en relación a las características basales epidemiológicas (e. g. edad y sexo) como a las tumorales (e. g. estadio tumoral, metástasis al SNC, tipo de mEGFR). Cabe indicar que, al momento de la aleatorización, el 63 % (349/556) del total de pacientes del estudio fueron incluidos en el subgrupo de pacientes de la mEGFR Ex19del, y el 37 % (207/556) al subgrupo de pacientes de la mEGFR L858R. No obstante, los autores indicaron que las pruebas de mEGFR a nivel central (es decir, en el laboratorio central que utilizaron los investigadores para respaldar los resultados de las pruebas genéticas de cada sitio de investigación), los resultados mostraron que el 56 % (313/556) presentaba la mEGFR Ex19del, el 34 % (187/556) presentaba la mEGFR L858R, mientras que en un 10 % (56/556) de pacientes no se detectó ninguna de aquellas dos mEGFR, o presentaron pruebas inválidas o muestras inadecuadas. Es decir, hasta en un 9 % (24/279) y 12 % (32/277) de pacientes de los grupos osimertinib y TE, respectivamente, no se pudo confirmar ninguna de las dos mEGFR antes mencionadas. Adicionalmente, los autores indicaron que cuatro pacientes del grupo osimertinib y un paciente del grupo TE habían presentado la mEGFR T790M en el momento de la aleatorización.



Asimismo, es de relevancia indicar que existieron algunas diferencias de interés para el presente dictamen, respecto al uso de terapias subsecuentes luego de progresión tumoral entre los grupos osimertinib y TE. Por un lado, un total de 48 pacientes asignados al grupo TE cruzó al brazo osimertinib luego de progresión tumoral (17 %). Asimismo, del total de pacientes asignados al grupo TE, 53 de ellos (19 %) recibieron quimioterapia luego de progresión tumoral (quimioterapia basada en platino o quimioterapia sin platino), 97 (35 %) recibieron otro medicamento TKI-EGFR distinto al que recibió inicialmente y el resto recibió otro tipo de tratamiento, como inmunoterapia o terapia anti-angiogénica. Por otro lado, del total de pacientes asignados a osimertinib, la gran mayoría recibió quimioterapia luego de progresión tumoral (n=98 [35 %], quimioterapia basada en platino o quimioterapia sin platino), mientras que sólo un reducido porcentaje recibió otro TKI-EGFR como terapia subsecuente luego de progresión tumoral (n=29 [10 %]).



Es importante resaltar que la publicación de Soria et al., 2017 corresponde a los resultados del análisis primario del desenlace SLP, en la cual, los autores no mostraron el período de seguimiento de los pacientes del estudio. En su lugar indicaron que el reclutamiento de los pacientes del ECA FLAURA ocurrió entre diciembre del 2014 y marzo del 2016, mientras que el corte de los datos del análisis primario del desenlace SLP que se presentó en dicha publicación fue en junio del 2017. A ese punto, la madurez de los datos de mortalidad se

encontraba al 25 % de la pre-especificada para el análisis final (i. e. primer análisis interino de SG).

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos los de eficacia (SG) y los de seguridad (EA), evaluados en la población total del estudio (ITT). Cabe indicar que los autores del ECA FLAURA no reportaron los resultados de manera diferenciada por cada EGFR-TKI usado en el grupo comparador TE. En consecuencia, no ha sido posible establecer una comparación directa entre osimertinib y erlotinib, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Sobrevida global (SG)

Al momento del análisis primario llevado a cabo en junio del 2017, publicado por Soria et al., 2017, no se pudo calcular la mediana de SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Así, los autores calcularon la tasa de mortalidad de los grupos osimertinib y TE a los 18 meses de seguimiento (tasa de SG grupo osimertinib: 83 %, IC 95 % 78 – 87; tasa de SG grupo TE 71 %, IC 95 % 65 - 76). Asimismo, indicaron que, a dicho corte de los datos, las diferencias en la mortalidad entre los grupos osimertinib (58 muertes, 21 %) y el grupo TE (83 muertes, 30 %) no fueron estadísticamente significativas (HR 0.63, IC 95 % 0.45 – 0.88, $p = 0.007$), según el alfa ajustado para el primer análisis interino (i. e. valor estadísticamente significativo del $p < 0.0015$).

Eventos adversos (EA)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la prevalencia de EA serios³⁰ (60/279, 22 % vs. 70/277, 25 %), EA totales (273/279, 98 % vs. 271/277, 98 %), EA fatales (6/279, 2 % vs. 10/277, 4 %)³¹, ni en la tasa de discontinuación del tratamiento por EA (37/279, 13 % vs. 49/277, 18 %)³². Entre los EA serios más frecuentes en el grupo osimertinib, se destacan neumonía (3 %), enfermedad pulmonar intersticial (1 %), y efusión pleural (1 %). Mientras que los EA serios más frecuentes del grupo TE fueron neumonía (3 %), vómitos (2 %), y diarrea (1 %).

³⁰ EA que resulta en muerte, o amenaza de muerte, o que requiere hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resulta en una incapacidad significativa o persistente o que interfiere sustancialmente con las funciones normales de la vida cotidiana, o que causa trastornos congénitos o defectos del nacimiento.

³¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 6 10 273 267, level (95), exact. RR 1.02, IC 95 % 0.22 – 1.62, p = 0.324.`

³² Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 37 49 242 228, level (95), exact. RR 0.75, IC 95 % 0.51 – 1.11, p = 0.160.`

En relación a la severidad de los EA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que reportaron EA de grado 3 o mayor³³ entre los grupos osimertinib y TE, a favor del grupo osimertinib (95/279, 34 % vs. 125/277, 45 %)³⁴. Al analizar a profundidad el conjunto de EA de grado 3 o más, se evidenció que el grupo TE, respecto al grupo osimertinib, presentó una mayor prevalencia de los EA de grado 3 exantema cutáneo y acné (1 % vs. 7 %), aumento del aspartato aminotransferasa (1 % vs. 4 %) y aumento de la alanina aminotransferasa (< 1 % vs. 7 %). Dichas prevalencias fueron las que contribuyeron principalmente a las diferencias estadísticas en el reporte de EA de grado 3 o mayor, a favor de osimertinib. El reporte de dichos EA de grado 3 en el grupo TE divergió del reporte de los EA serios dermatitis acneiforme (0 % vs. 1 %), aumento del aspartato aminotransferasa (< 1 % vs. 0.4 %) y aumento de la alanina aminotransferasa (< 1 % vs. 1%). Es decir, las diferencias encontradas en el reporte del total de EA de grado 3 o más entre los grupos osimertinib y TE se dieron principalmente a razón de tres EA de grado 3, los cuales no llegaron a presentar la gravedad para también producir las mismas diferencias en los EA serios, por lo que serían EA tolerables y manejables. Teniendo en cuenta que, la definición de un EA de grado 3 corresponde a aquellos EA médicamente significativos pero que no ponen en peligro la vida. Mientras que, los EA serios son aquellos que resultan en muerte, o amenaza de muerte, o que requieren hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria por más de 24 horas, o que resultan en una incapacidad significativa o persistente. En consecuencia, las diferencias en los EA de grado 3 del tipo exantema cutáneo y transaminasemia³⁵ no conllevarían a un mayor riesgo clínicamente relevante con el uso de TE, en comparación con el uso de osimertinib, en la población total del ECA FLAURA.

De este modo, con los datos reportados por Soria et al., 2018 respecto a la seguridad, no es posible determinar si existe una diferencia neta de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente entre los dos grupos de tratamiento respecto a los EA.

El presente estudio será analizado en conjunto con la siguiente publicación debido a que este último contiene los resultados finales de SG y de seguridad del ECA FLAURA.

³³ EA grado 3: EA severo o médicamente significativo pero que no pone en peligro la vida, EA grado 4: EA que tiene consecuencias que pondrían en peligro la vida, por lo que se requiere alguna intervención de urgencia.

³⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 95 125 184 152, level (95), exact. RR 0.76, IC95 % 0.61 – 0.93, p = 0.009.

³⁵ Elevación en sangre de las enzimas hepáticas alanina y aspartato aminotransferasas.

Ramalingam et al., 2020. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC.(Ramalingam et al. 2020)

La publicación de Ramalingam et al., (2020) corresponde a los resultados finales de SG, con un corte de evaluación junio del 2019, el cual contiene una madurez de los datos de mortalidad al 58 %. Inicialmente, los autores habían programado dos análisis interinos previos al análisis final de SG. No obstante, el estudio ha sido truncado luego del segundo análisis interino, luego de una mediana de seguimiento de 35.8 meses en el grupo osimertinib, y 27.0 meses en el grupo TE.

Cabe indicar que los autores del ECA FLAURA usaron el método de Lan DeMets para el ajuste por múltiples comparaciones, el cual aproxima la función de pérdida de O'Brien y Fleming con el objetivo mantener un error tipo I bilateral de 5 %. Así, los investigadores establecieron el alfa en 0.0495 como punto de corte de la significancia estadística para el desenlace de SG en el presente análisis final (ECA truncado).

Sobrevida global (SG)


Los resultados finales del ECA FLAURA muestran una diferencia de 6.8 meses entre las medianas de SG de los grupos osimertinib (mediana de SG 38.6 meses; IC 95 % 34.5 – 41.8) y TE (mediana de SG 31.8 meses; IC 95 % 26.6 – 36.0). Los autores reportaron que la diferencia en el HR de SG resultó estadísticamente significativa (HR 0.80; IC 95 % 0.64 – 1.00; $p = 0.0462$), a favor de osimertinib, según el alfa ajustado para el análisis final (i. e. valor del $p < 0.0495$).

Asimismo, considerando que el ECA FLAURA fue truncado, el Equipo Técnico del IETSI calculó el riesgo relativo (RR) de muerte entre los grupos de tratamiento, con el objetivo de ajustar por sobrestimación (Bassler et al. 2010). Así, con los datos proporcionados por los investigadores del ECA FLAURA³⁶, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos osimertinib (155 eventos totales de muerte; 56 %) y TE (166 eventos totales de muerte; 60 %) (RR de muerte 0.93; IC 95 % 0.80 – 1.07; $p = 0.304$)³⁷, por lo que no se pudo llevar a cabo el ajuste por sobrestimación.

³⁶ Publicado en la página web <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2019-Congress/Osimertinib-vs-comparator-EGFR-TKI-as-first-line-treatment-for-EGFRm-advanced-NSCLC-FLAURA-Final-overall-survival-analysis>. Ingresado el 15 de enero del 2020.

³⁷ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: `csi 155 166 124 111, level (95), exact`.


Eventos adversos (EA)




Los autores reportaron que, en el análisis final, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a las prevalencias de los EA de grado 3 o más (42 % vs. 47 %; $p = 0.2366$)³⁸, en los EA serios (27 % vs. 27 %), ni en la discontinuación del tratamiento por EA (15 % vs. 18 %). Es decir, los resultados finales presentados por Ramalingam et al., 2020 indican que osimertinib no ofrecería un beneficio adicional a la TE respecto a los EA en la población total del estudio.

El presente estudio será analizado en conjunto con la siguiente publicación debido a que este último contiene los resultados de calidad de vida del ECA FLAURA.

Leighl et al., 2020. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer.(Leighl et al. 2020)



En relación a la calidad de vida, según el protocolo del ECA FLAURA³⁹, los autores planearon la evaluación de los cambios en cinco síntomas pre-especificados (i. e. desenlaces reportados por los pacientes [DRP]): disnea, tos, dolor torácico, fatiga e inapetencia. Los cinco DRP se midieron a través de las escalas European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items (EORTC QLQ-C30) y EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items (EORTC QLQ-LC13). Dichas escalas miden también otros síntomas y otros dominios relacionados a la calidad de vida, tal como el dominio de estado de salud global o dominios de funcionamiento, pero éstos no fueron considerados como DRP.



La escala EORTC QLQ-C30 se evaluó cada seis semanas antes y luego de progresión, mientras que la EORTC QLQ-LC13 se evaluó semanalmente por las primeras seis semanas, y luego cada tres semanas, antes y luego de progresión. Los síntomas de tos, disnea y dolor torácico se midieron con la escala EORTC QLQ-LC13, mientras que los síntomas de fatiga e inapetencia con la escala EORTC QLQ-C30.

Para la interpretación de los resultados de calidad de vida, se reportaron los cambios para los primeros nueve meses de tratamiento luego de la aleatorización. Éstos fueron evaluados usando un modelo mixto de análisis para mediciones repetidas del cambio desde el basal, siendo el análisis primario de calidad de vida el promedio de las diferencias de los DRP entre los grupos de tratamiento. Los autores consideraron, según el protocolo del ECA

³⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETS. Sintaxis de STATA: `csi 117 130 162 147, level (95), exact`.

³⁹ Disponible en la página web https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl_file/nejmoa1713137_protocol.pdf.
Ingresado el 21 de noviembre del 2019.

FLAURA, como mejoría de relevancia clínica de cada síntoma o dominio evaluado con la escala EORTC QLQ-C30 cuando las diferencias entre los grupos de tratamiento eran menores o iguales a - 10 puntos, empeoramiento cuando las diferencias eran mayores o iguales a + 10 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre - 10 a + 10 puntos. En el caso de los síntomas o dominios evaluados con la escala EORTC QLQ-LC13, se consideraron como mejoría de relevancia clínica cuando las diferencias entre los grupos de tratamiento eran menores o iguales a - 5 puntos, empeoramiento cuando las diferencias eran mayores o iguales a + 5 puntos, y sin cambios cuando las diferencias se valoraban entre - 5 a + 5 puntos.

Resultados

En el basal, los cuestionarios fueron completados por más del 90 % de los pacientes del estudio en cada grupo. Asimismo, en el basal, los puntajes de los DRP (tos 32.8 vs. 33.5; disnea 22.5 vs. 25.0; dolor torácico 19.5 vs. 20.8; inapetencia 22.7 vs. 25.6; y fatiga 32.2 vs. 35.8) y de los otros dominios de síntomas y de funcionamiento de las escalas EORTC QLQ-LC13 Y EORTC QLQ-C30 fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Calidad de vida

Luego de aproximadamente nueve meses de tratamiento (mediana de seguimiento de 16.2 meses en el grupo osimertinib, y de 11.5 meses en el grupo TE), los resultados de las diferencias medias estimadas de los DRP evaluados con las escalas EORTC QLQC30 y EORTC QLQ-LC13 no mostraron alguna diferencia de relevancia clínica ni estadísticamente significativa en los cambios desde el basal entre los grupos osimertinib y TE. Dichos resultados se muestran a continuación en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de las diferencias medias estimadas de los cinco DRP mostrados en Leighl et al., 2018, según el modelo mixto de análisis para mediciones repetidas.


Síntoma	Grupo	Medias de mínimos cuadrados ajustados (IC 95 %)	Diferencia media estimada (IC 95 %)
Tos	Osimertinib	-10.14 (-12.12, -8.16)	-1.96 (-4.83, 0.91)
	TE	-8.18 (-10.25, -6.10)	
Disnea	Osimertinib	-3.19 (-4.92, -1.47)	-1.99 (-4.45, 0.47)
	TE	-1.20 (-2.95, 0.54)	
Dolor torácico	Osimertinib	-6.84 (-8.58, -5.10)	-2.96 (-5.47, -0.45)
	TE	-3.88 (-5.69, -2.07)	
Inapetencia	Osimertinib	-5.81 (-8.24, -3.39)	-1.46 (-5.08, 2.15)
	TE	-4.35 (-7.04, -1.66)	
Fatiga	Osimertinib	-3.30 (-5.45, -1.16)	0.01 (-3.22, 3.25)
	TE	-3.32 (-5.68, -0.95)	

Es decir, todas las diferencias medias estimadas de los puntajes de los síntomas tos, disnea y dolor torácico (los cuales fueron evaluados con la escala EORTC QLQ-LC13) y de los síntomas inapetencia y fatiga (los cuales fueron evaluados con la escala EORTC QLQ-C30) se localizaron en el área de "sin cambios" (i. e. entre - 5 a + 5 puntos para la escala QLQ-LC13 y entre - 10 a + 10 puntos para la escala QLQ-C30), por lo que no alcanzaron los umbrales de relevancia clínica pre-establecidos en el protocolo. Dichos resultados tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Adicionalmente, los autores indicaron que tampoco se presentaron diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas en el dominio estado de salud global evaluado con la escala EORTC QLQ-C30 (diferencia media estimada de 2.06, IC 95 % -0.85, 4.98) luego de nueve meses de tratamiento.


Análisis crítico

El ECA FLAURA corresponde a evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Ello porque, si bien la población que fue incluida en el estudio corresponde de manera exacta a la población de la pregunta PICO (i. e. los pacientes con CPCNP avanzado con mEGFR sin tratamiento sistémico previo). No obstante, el comparador del ECA FLAURA incluyó el análisis combinado de dos TKI-EGFR (i. e. erlotinib y gefitinib), de los cuales sólo erlotinib es el comparador de interés del presente dictamen preliminar. Así, sólo el 34 % de los pacientes asignados al grupo TE del ECA FLAURA recibió erlotinib como primera línea de tratamiento del CPCNP avanzado con mEGFR. Al respecto, es importante recalcar que el IETSI, en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015) estableció que todos los TKI-EGFR (e. g. afatinib, gefitinib y erlotinib) desarrollados previos a osimertinib presentaban una similar eficacia, motivo por el cual las GPC internacionales no habían realizado recomendaciones específicas que favorezcan algunos TKI-EGFR sobre otros. En ese sentido, se ha considerado que los resultados comparativos del ECA FLAURA entre los grupos osimertinib vs. TE pueden ser interpretados para la comparación osimertinib vs. erlotinib para efectos del presente dictamen preliminar.


En la evaluación de los resultados del ECA FLAURA no se ha podido evidenciar un beneficio clínico neto con osimertinib, en comparación con la TE, respecto a los desenlaces de interés de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, como son los desenlaces de SG, de la calidad de vida, y de seguridad. Respecto a la SG, si bien los autores de dicho estudio proclamaron que existía una diferencia estadísticamente significativa de 6.8 meses entre osimertinib y TE, a favor de osimertinib, en las medianas de SG (38.6 meses vs. 31.8 meses), existen una serie de amenazas a la validez interna del ECA FLAURA que limitan la interpretación de dichos resultados.



En primer lugar, en el ECA FLAURA hubo considerables diferencias respecto al uso de terapias subsecuentes luego de progresión tumoral entre los grupos osimertinib y TE. Así, mientras que un pequeño grupo de pacientes asignados al brazo TE cruzaron al brazo osimertinib (17 %) o recibieron quimioterapia (19 %), un gran número de pacientes de dicho grupo recibió otro tipo de TKI-EGFR (35 %) luego de progresión tumoral. Por otro lado, la gran mayoría de pacientes asignados al grupo osimertinib recibió quimioterapia (35 %) luego de progresión tumoral. Al respecto, es importante tener en cuenta que, a pesar que los cálculos mostrados fueron llevados a cabo en la población ITT, se evidencia una diferencia sustancial respecto al uso de quimioterapia entre los grupos de tratamiento, y llama la atención que los autores no hayan llevado a cabo un análisis con ajustes estadísticos de los resultados teniendo en cuenta a las distintas terapias subsecuentes como factores de confusión. En ese sentido, se desconoce si las diferencias mostradas en las medianas de SG entre osimertinib y TE se deben a una verdadera diferencia entre dichos tratamientos, o podrían ser consecuencia de las disímiles terapias subsecuentes utilizadas por los investigadores del ECA FLAURA luego de progresión tumoral.




En segundo lugar, es importante resaltar que los intervalos de confianza del HR de SG (HR 0.80; IC 95 % 0.64 – 0.10) alcanzan el punto de no diferencia estadística, lo que se refleja en el valor del p (0.0462), el cual es marginal al alfa ajustado establecido en 0.0495 para el análisis final de SG. De forma similar, se puede evidenciar que los intervalos de confianza de las medianas de SG de los grupos osimertinib (IC 95 % 34.5 – 41.8) y TE (IC 95 % 26.6 – 36.0) se superponen. Todo ello crea incertidumbre sobre la existencia de una verdadera diferencia en las medianas de SG entre osimertinib y TE en la población total del ECA FLAURA. Asimismo, es importante tener en cuenta que, al llevar a cabo los cálculos para proceder con el ajuste de sobrestimación por ECA truncado (Bassler et al. 2010), el Equipo Técnico del IETSI encontró que, sin necesidad de realizar el ajuste, el RR de mortalidad no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (RR 0.93; IC 95 % 0.80 – 1.07; valor del p = 0.304). Además, tampoco se evidenciaron diferencias entre los grupos de tratamiento luego del ajuste por sobreestimación (RR ajustado [RRa] 1.31, IC 95 % 1.13 – 1.51). En consecuencia, no es posible determinar que exista alguna ventaja respecto a la SG o la mortalidad con osimertinib, en comparación con erlotinib, en pacientes de la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.




En relación a la calidad de vida, los resultados publicados del ECA FLAURA muestran que, luego de nueve meses de tratamiento, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en los cinco DRP ni el dominio de estado de salud global, evaluados con las escalas QLQ-C30 y QLQ-LC13, entre los grupos osimertinib y TE. En ese sentido, no se cuenta con evidencia que muestre alguna ventaja con osimertinib, en

comparación con erlotinib, respecto a la calidad de vida de la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



En relación a los EA, los resultados finales del ECA FLAURA no han mostrado que osimertinib tenga un mejor perfil de seguridad que TE en la población total del estudio. Ello porque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto a los desenlaces clave de seguridad como son los EA serios (27 % vs. 27 %) y la tasa de discontinuación del tratamiento por EA (15 % vs. 18 %). Si bien inicialmente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre osimertinib y TE en la presentación de EA de grado 3 o mayor (34 % vs. 45 %; $p = 0.009$), los resultados finales presentados por Ramalingam et al., (2020) no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a este desenlace entre los grupos de tratamiento (42 % vs. 47 %, $p = 0.2366$).




En resumen, el ECA FLAURA no ha mostrado alguna ventaja adicional con osimertinib, en comparación con la TE, respecto a los desenlaces de eficacia de relevancia clínica como lo son la SG, la mortalidad, y la calidad de vida en la población total del estudio. El ECA FLAURA tampoco ha mostrado diferencias entre osimertinib y TE respecto a los desenlaces clave de seguridad, tales como los EA serios, discontinuación del tratamiento por EA y los EA de grado 3 o más. Por lo tanto, con los datos disponibles a la fecha de dicho estudio, no es posible determinar un beneficio neto con osimertinib, en comparación con erlotinib, en la población de interés del presente dictamen preliminar.




F. CASTAÑO
GERENTE

V. DISCUSIÓN


Comentarios sobre la evidencia




El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib, en comparación con erlotinib, como primera línea de tratamiento sistémico de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, la cual permitió la identificación de cuatro GPC, tres ETS y un ECA de fase III (FLAURA) que aportan información de relevancia en relación a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen preliminar.




El ECA FLAURA es un estudio de fase III, de doble ciego, multicéntrico, y financiado por el fabricante de osimertinib, *AstraZeneca*, que evaluó la eficacia y seguridad de osimertinib comparado con la TE (uso de erlotinib o gefitinib en monoterapia) en los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, que presentaron las mEGFR Ex19del y L858R. Dicha población es similar a la población planteada en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, ya que si bien en este estudio solo se incluyen ambas mutaciones de EGFR específicas, estas son las mutaciones de EGFR más frecuentes. De hecho, en el Perú, hasta un 66 % y 28 % de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR presentarían las mutaciones Ex19del y L858R, respectivamente (Gómez, Soto, y Gómez 2019). Por otro lado, el comparador del ECA FLAURA, terapia estándar (TE), incluyó el análisis combinado de dos medicamentos TKI-EGFR (erlotinib o gefitinib) en monoterapia, de los cuales sólo erlotinib es comparador de interés planteado en la pregunta PICO. Así, el 34 % de los pacientes asignados al grupo comparador TE recibió erlotinib como primera línea de tratamiento sistémico para el CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR. Cabe indicar que los autores del ECA FLAURA no llevaron a cabo análisis adicionales o por subgrupos con el objetivo de realizar una comparación directa entre osimertinib y erlotinib, tal como se planteó en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. No obstante, es importante recalcar que el IETSI, en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015) estableció que todos los TKI-EGFR (entre ellos erlotinib y gefitinib) desarrollados previo a osimertinib presentarían una similar eficacia, motivo por el cual las GPC internacionales no habían realizado recomendaciones específicas que favorezcan algunos TKI-EGFR sobre otros. En consecuencia, para efectos del presente dictamen preliminar, se estableció que era posible la interpretación de los resultados de la comparación de los grupos osimertinib vs. TE del ECA FLAURA para la comparación planteada en la pregunta PICO (osimertinib vs. erlotinib).




Los resultados finales de SG del ECA FLAURA, los cuales fueron evaluados en población ITT luego de unas medianas de seguimiento de 35.8 meses en grupo osimertinib y 27.0



meses en el grupo TE, corresponden a un análisis truncado luego del segundo análisis interino y luego de alcanzar una madurez de los datos de mortalidad pre-especificada para el análisis final del 58 %. Al respecto, es conocido que los ECA truncados sobrestiman los resultados en un 29 % (Bassler et al. 2010). Así, los autores proclamaron una diferencia estadísticamente significativa de 6.8 meses en las medianas de SG entre ambos grupos de tratamiento, a favor de osimertinib (medianas de SG 38.6 meses vs. 31.8 meses; HR 0.80; IC 95 % 0.64 – 0.10; $p = 0.0462$). No obstante, al realizar los cálculos para proceder con el ajuste de sobrestimación por ECA truncado, el análisis del RR no mostró diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes tratados con osimertinib en comparación con TE sin necesidad de realizar el ajuste (56 % vs. 60 %, RR 0.93, $p = 0.304$) consecuentemente, tampoco se presentaron diferencias entre los grupos de tratamiento luego del ajuste por sobreestimación (RRa 1.31, IC 95 % 1.13 – 1.51). Por otro lado, los resultados de calidad de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes entre osimertinib y TE en los cinco DRP evaluados o en el dominio de estado de salud global luego de nueve meses de tratamiento. En cuanto a la evaluación de los EA, los resultados finales no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos osimertinib y TE respecto a los desenlaces clave de seguridad, como lo son los EA serios, discontinuación debido a EA, los EA de grado 3 o mayor (EA severos).



Así, para interpretar los resultados finales del ECA FLAURA de SG, reportados por los autores como estadísticamente significativos, cabe tener en cuenta las limitaciones que generan incertidumbre sobre su validez. En primer lugar, los autores del estudio proclamaron una diferencia estadísticamente significativa respecto al HR de SG en favor de osimertinib (medianas de SG 38.6 meses vs. 31.8 meses; HR 0.80; IC 95 % 0.64 – 0.10; $p = 0.0462$). No obstante, es importante tener en cuenta que los intervalos de confianza del HR alcanzaron el punto de no diferencia estadística, y el valor de p resultante fue marginalmente significativo respecto al alfa corregido para el análisis final de SG (0.0495). En ese sentido, existe el riesgo de que dichas diferencias correspondan a un error tipo I, todo lo cual reduce la confiabilidad de los resultados de SG del ECA FLAURA.




Asimismo, se tiene que los pacientes del estudio que presentaron progresión tumoral recibieron terapias subsecuentes de manera diferenciada, según el criterio del investigador, lo que introduce un riesgo de sesgo de realización y de detección en los resultados del ECA FLAURA. Es decir, luego de que se confirmó la progresión tumoral, se rompió el ciego de la asignación del tratamiento inicial, y los pacientes del grupo TE cruzaron al brazo osimertinib o recibieron otras terapias subsecuentes tales como quimioterapia y otros medicamentos TKI-EGFR. Mientras que, los pacientes asignados al grupo osimertinib recibieron principalmente quimioterapia como terapia subsecuente, y sólo un mínimo de pacientes recibió otro medicamento TKI-EGFR. Así, los resultados mostraron que existieron diferencias marcadas respecto la elección de quimioterapia como tratamiento subsecuente

por parte de los investigadores, en vista que el 35 % y el 19 % del total de pacientes de los grupos osimertinib y TE recibieron quimioterapia basada en platino o sin platino luego de progresión tumoral. Al respecto, es importante tener en cuenta que, a pesar de que dichos cálculos fueron llevados a cabo en la población ITT, se evidencia una diferencia sustancial respecto al uso de quimioterapia entre los grupos de tratamiento y llama la atención que los autores no hayan llevado a cabo un análisis con ajustes estadísticos de los resultados teniendo en cuenta a las distintas terapias subsecuentes como factores de confusión. Dichas discrepancias en la elección de terapia subsecuente por parte de los investigadores introducen un potencial riesgo de sesgo de realización y de detección, lo cual incrementa la incertidumbre en relación a la existencia de una verdadera diferencia en la SG de los grupos osimertinib y TE en la población total del ECA FLAURA.



A esto se le suma que los resultados de SG mostrados como resultados finales corresponden a los resultados truncados del ECA FLAURA luego del segundo análisis interino, respecto a lo cual es conocido que los estudios truncados suelen sobreestimar los resultados hasta en un 29 % (Bassler et al. 2010). Como se mencionó anteriormente, los resultados ajustados no mostraron diferencias respecto a la mortalidad entre los grupos de tratamiento (RRa 1.31, IC 95 % 1.13 – 1.51). En consecuencia, luego de analizar los resultados truncados del ECA FLAURA, no es posible determinar un beneficio adicional con osimertinib, en comparación con erlotinib, en la SG o en la mortalidad de los pacientes de la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

En lo que es específico a la calidad de vida, el ECA FLAURA evaluó los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13 durante los primeros nueve meses de tratamiento. Los resultados publicados por Leigh et al., 2020 no mostraron una diferencia clínicamente relevante ni estadísticamente significativa entre osimertinib y TE respecto a los cinco DRP ni en el dominio de estado de salud global en la población total del estudio. En ese sentido, no es posible afirmar que osimertinib otorga un beneficio clínico adicional relevante respecto a la calidad de vida (i. e. en los cinco DRP y en el estado de salud global), en comparación con la TE, en la población la población total del ECA FLAURA. En consecuencia, no habría diferencias entre osimertinib y erlotinib respecto a las mejoras en la calidad de vida de la población de la pregunta PICO.

La evaluación final de los EA del ECA FLAURA mostró que osimertinib presenta un similar perfil de seguridad que la TE en la población total del estudio. Es decir, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento respecto a los desenlaces clave de seguridad tales como los EA serios, discontinuación del tratamiento asignado debido a EA y los EA de grado 3 o mayor. En consecuencia, no se ha podido determinar que osimertinib ofrezca ventajas sobre erlotinib, respecto a los EA, en la población de interés del presente dictamen preliminar.



En relación con las cuatro GPC incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la NCCN de Estados Unidos, la ESMO de Europa, la SEOM de España, y la ASCO de Estados Unidos, todas recomiendan a erlotinib como el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mEGFR. En relación a osimertinib, tres GPC de NCCN, ESMO y SEOM también lo recomiendan para el tratamiento de la población de la pregunta PICO, siendo que dos de ellas (las GPC de la NCCN y la ESMO) la colocan como tratamiento de preferencia. Las tres GPC mencionadas (NCCN, ESMO y SEOM) basaron sus recomendaciones en los resultados preliminares del ECA FLAURA, los cuales mostraron las ventajas que ofrecería osimertinib, en comparación con la TE, en el desenlace intermedio de SLP. Sólo la GPC de la ESMO resaltó la ventaja que tendría osimertinib sobre la TE respecto a la SG, aunque no realizaron ningún análisis crítico sobre las limitaciones que tendría la evaluación de este desenlace en el ECA FLAURA, como por ejemplo las diferencias en las terapias subsecuentes usadas por los investigadores luego de progresión, que el HR de SG presentado alcanzaba el punto de no significancia estadística o la inmadurez de los datos de SG. Y respecto a la SLP, es importante recalcar que este desenlace intermedio aún no ha mostrado ser un desenlace subrogado válido de los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como la SG y la calidad de vida. De hecho, el IETSI ha encontrado que la SLP (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017) a la fecha, no ha demostrado ser un desenlace subrogado o sustituto de desenlaces clínicos⁴⁰, como la SG y la calidad de vida, que predigan el efecto del tratamiento en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR. En consecuencia, las recomendaciones de las GPC deben ser interpretadas con precaución, luego de considerar que los resultados finales de SG del ECA FLAURA no han mostrado alguna ventaja con osimertinib, sobre la TE, respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como los son la SG y la calidad de vida.



Con respecto a las tres ETS incluidas, ninguna aprobó el uso de osimertinib para el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mEGFR (población que corresponde de manera exacta a la población de interés del presente dictamen). En vista que, los análisis económicos llevados a cabo por los comités de las tres agencias evaluadoras mostraron que osimertinib, en comparación con los tres TKI-EGFR disponibles en sus respectivos sistemas sanitarios (entre los que se incluye erlotinib), no resultaba ser costo-efectivo, debido principalmente a la incertidumbre en relación a la SG (los datos incluidos correspondían al primer análisis interino del ECA FLAURA) y por el elevado precio de lista de osimertinib. Es más, a pesar de que el comité de la SMC consideró a osimertinib como droga ultra-huérfana y como tratamiento al final de

⁴⁰ No se encontró evidencia que permita evaluar si se cumplen los criterios sugeridos por *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG) para validar a la SLP como desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, lo que requiere de una fuerte correlación (límite inferior del IC 95% ≥ 0.85) tanto a nivel individual como de ensayo clínico.

la vida- lo cual permite una mayor incertidumbre dentro de los análisis económicos- dicho comité indicó que osimertinib no presentaba un perfil de costo-efectividad favorable. Por otro lado, el comité de la CADTH indicó que la recomendación de reembolso de osimertinib en el sistema de salud canadiense sería condicional a la presentación de un mejor análisis de costo-efectividad por parte de la empresa farmacéutica que lo manufactura, el cual debería incluir un descuento en el precio de lista. Por último, la ETS elaborada por el comité de NICE aún se encuentra en un proceso de reconsideración luego de la apelación presentada por parte del laboratorio que manufactura osimertinib (*AstraZeneca*). Ello porque el comité de NICE no recomendó la financiación de osimertinib por parte del NHS (sistema de salud inglés) debido a los análisis económicos desfavorables. Es importante considerar que estos resultados se deben interpretar considerando cada contexto, dadas las diferencias en términos de características económicas de los sistemas de salud y de las normativas entre dichos países y el Perú.



Comentarios finales del IETSI

En resumen, los resultados finales del ECA *pivotal* FLAURA no ha mostrado un beneficio neto con osimertinib, en comparación con erlotinib, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Es decir, los resultados del ECA truncado FLAURA no mostraron un beneficio adicional en la SG o en la mortalidad con osimertinib, comparado con la TE, en la población total del estudio. Los resultados de los cuestionarios de calidad de vida evaluados en el ECA FLAURA no mostraron que osimertinib otorgue un beneficio adicional de relevancia clínica respecto a los cinco DRP y al dominio estado de salud global, en comparación con la TE, en la población la población total del estudio. Por otro lado, no hubo diferencias entre osimertinib y TE respecto a los desenlaces clave de seguridad, tales como los EA serios, la discontinuación del tratamiento por EA y los EA de grado 3, en la población total del estudio.



Cabe resaltar que las GPC internacionales incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen preliminar recomiendan, en general, a erlotinib y osimertinib como tratamientos alternativos de la población de la pregunta PICO. Erlotinib se encuentra disponible en EsSalud y está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud. Además, cuenta con amplia experiencia de uso por parte de los especialistas de la institución. En ese sentido, considerando que existiría un balance riesgo beneficio similar entre osimertinib y erlotinib respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, no es posible justificar técnicamente el financiamiento de un TKI-EGFR que ofrece un beneficio neto similar al actualmente aprobado en la institución, pero cuyo costo es aproximadamente 100 veces mayor (erlotinib tiene un costo aproximado de S/ 3,577.00 anuales por paciente, mientras que osimertinib tiene un costo aproximado de S/ 345,976.80 anuales por paciente). Dicha decisión no sería



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE OSIMERTINIB COMO PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO, CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

costo-oportuna para un sistema público de salud, como es EsSalud, en vista que podría poner en riesgo la estabilidad financiera de la institución y el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados. De hecho, las agencias gubernamentales de otros países, como la SMC de Escocia, la CADTH de Canadá y la NICE del Reino Unido, basados en evidencia con la que se cuenta actualmente, no han aprobado la financiación de osimertinib para su uso en un contexto similar al del presente dictamen preliminar, debido a los resultados desfavorables en los análisis de costo-efectividad en sus respectivos sistemas sanitarios.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo la evaluación de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de osimertinib, comparado con erlotinib, como primera línea de tratamiento de los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR.
- En general, las recomendaciones a favor de osimertinib por parte de las GPC en nuestra población de interés están basadas principalmente en ganancias respecto al desenlace intermedio SLP, el cual no ha demostrado ser un predictor de los desenlaces clínicos de alta relevancia clínica como la SG y la calidad de vida en los pacientes con CPCNP metastásico con mEGFR.
- Las ETS incluidas no aprobaron el financiamiento de osimertinib como tratamiento de una población similar a la población de la pregunta PICO, debido a que los análisis económicos mostraron que osimertinib no era una intervención costo-efectiva, en comparación con erlotinib, en sus respectivos sistemas sanitarios. En general, todas las GPC y ETS basaron sus recomendaciones, respecto a osimertinib, en torno a los resultados preliminares del ECA FLAURA, el cual se incluyó como evidencia indirecta para el presente dictamen.
- La evidencia procedente del ECA FLAURA no muestra una ventaja adicional con osimertinib en comparación con erlotinib, respecto a desenlaces clínicamente relevantes, como la SG, la calidad de vida o los desenlaces clave de seguridad, en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Es decir, al realizar el ajuste por ECA truncado, con una madurez de los datos de mortalidad del 58 %, los cálculos realizados por el Equipo Técnico del IETSI no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto al RR de muerte ni antes de realizar el ajuste (RR 0.93; $p = 0.304$), consecuentemente, ni después del ajuste (RRa 1.31). Además, se presentaron una serie de limitaciones en la validez del estudio que dificultan la interpretación de los resultados de SG para efectos del presente dictamen.
- Asimismo, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes respecto a los cinco DRP ni el dominio estado de salud global (calidad de vida), entre los grupos osimertinib y TE, en la población total del estudio.
- En cuanto a los EA, los resultados finales del ECA FLAURA no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las



tasas de EA serios, discontinuación del tratamiento por EA, y EA de grado 3 o mayor.

- En ese sentido, considerando que la evidencia científica procedente del ECA truncado FLAURA muestra un balance riesgo beneficio similar entre osimertinib y erlotinib en la población de la pregunta PICO, no es posible justificar la financiación de osimertinib, considerando la gran diferencia de costos entre ambas alternativas (costo anual por paciente de S/ 345,976.80 vs. S/ 3,577.00). Asimismo, erlotinib se encuentra actualmente disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y cuenta con amplia experiencia de uso por parte de los especialistas.
- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de osimertinib como primera línea de tratamiento de los pacientes adultos con CPCNP metastásico con mEGFR.




VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y que son recomendadas también en las GPC internacionales.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



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

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


AstraZeneca. 2019. «Tagrisso Significantly Improves Overall Survival in the Phase III FLAURA Trial for 1st-Line EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer». 9 de agosto de 2019. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2019/tagrisso-significantly-improves-overall-survival-in-the-phase-iii-flaura-trial-for-1st-line-egfr-mutated-non-small-cell-lung-cancer-09082019.html>.



Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

CADTH. 2018. «Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer (First Line)». CADTH.Ca. 18 de abril de 2018. <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details>.

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



DIGEMID. 2019. «Ficha Técnica: Información para el profesional. TAGRISSO 40 mg comprimidos recubiertos con película. TAGRISSO 80 mg comprimidos recubiertos con película.» 1 de enero de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx>.
EMA. 2018. «Tagrisso». 1 de junio de 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_es.pdf.

FDA. 2018. «TAGRISSO safely and effectively.» 1 de abril de 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf.

Franek, Jacob, Joseph C Cappelleri, Kelly A Larkin-Kaiser, Keith D Wilner, y Rickard Sandin. 2019. «Systematic Review and Network Meta-Analysis of First-Line Therapy for Advanced EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer». *Future Oncology (London, England)* 15 (24): 2857-71. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0270>.

Gill, Jennifer, y Vinay Prasad. 2019. «A Reality Check of the Accelerated Approval of Immune-Checkpoint Inhibitors». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 16 (11): 656-58. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0260-y>.



Gómez, Ximena E, Alonso Soto, y Marco A Gómez. 2019. «Survival and prognostic factors in non-small cell lung cancer patients with mutation of the EGFR gene treated with tyrosine kinase inhibitors in a peruvian hospital». *American Journal of Cancer Research* 9 (5): 1009-16.

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

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



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

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



Leighl, Natasha B., Nina Karaseva, Kazuhiko Nakagawa, Byoung-Chul Cho, Jhanelle E. Gray, Tina Hovey, Andrew Walding, Anna Rydén, y Silvia Novello. 2020. «Patient-Reported Outcomes from FLAURA: Osimertinib versus Erlotinib or Gefitinib in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 125 (enero): 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.006>.

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

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

NCCN. 2019. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2020». 6 de noviembre de 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

NICE. 2019. «Osimertinib for Untreated EGFR-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer [ID1302].» 5 de junio de 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255/documents>.

Planchard, D., S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, T. S. Mok, et al. 2018. «Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Suppl 4): iv192-237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.

Planchard, D, S Popat, K Kerr, S Novello, E.F Smit, C Faivre-Finn, M Reck, et al. 2019. «Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer». *European Society for Medical Oncology*, septiembre, 64.

Ramalingam, Suresh S., Johan Vansteenkiste, David Planchard, Byoung Chul Cho, Jhanelle E. Gray, Yuichiro Ohe, Caicun Zhou, et al. 2020. «Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC». *The New England Journal of Medicine* 382 (1): 41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.

SMC. 2019. «Osimertinib (Tagrisso)». Scottish Medicine Consortium. 9 de septiembre de 2019. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-full-smc2171/>.

Soria, J. C., Y. Ohe, J. Vansteenkiste, T. Reungwetwattana, B. Chewaskulyong, K. H. Lee, A. Dechaphunkul, et al. 2018. «Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer». *New England journal of medicine* 378 (2): 113-125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.

Wieseler, Beate, Natalie McGauran, y Thomas Kaiser. 2019. «New Drugs: Where Did We Go Wrong and What Can We Do Better?» *BMJ (Clinical Research Ed.)* 366 (julio): l4340. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4340>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2019	Resultados
Estrategia	#1 Search (Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [TIAB] OR Carcinoma* Non Small Cell Lung [tiab] OR Carcinoma* Non-Small-Cell Lung [TIAB] Nonsmall Cell Lung Cancer* [tiab] OR Non-small Cell Lung Cancer* [TIAB] OR Non small Cell Lung Cancer* [TIAB])	53,866
	#2 Search: osimertinib [tiab] OR Tagrisso [TIAB] OR AZD9291[TIAB]	834
	#3 Search: Erlotinib[tiab] OR Tarceva[tiab]	5,858
	#4 Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])	541,921
	#5 Search Search systematic [sb]	97,480
	#6 Search (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti])	267,698
	#7 Search (Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab])	16,079
	#8 #1 AND #2 AND #3	148
	#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7	906,472
	#10 #8 AND #9	6

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2019.	Resultados
Estrategia	#1 ((carcinoma, non-small-cell lung) OR (carcinoma* non small cell lung) OR (carcinoma* non-small-cell lung) OR (nonsmall cell lung cancer*) OR (non-small cell lung cancer*) OR (non small cell lung cancer*)):ti,ab,kw	12651
	#2 ((osimertinib) OR (tagrisso) OR (AZD9291)):ti,ab,kw	185
	#3 ((Erlotinib) OR (Tarceva)):ti,ab,kw	1598
	#4 ((first line*) OR (untreated*) OR (first-line*)):ti,ab,kw	45811
	#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	40

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 21 de noviembre del 2019.	Resultados
Estrategia #1	tw:((tw:((carcinoma, non-small-cell lung) OR (carcinoma* non small cell lung) OR (carcinoma* non-small-cell lung) OR (nonsmall cell lung cancer*) OR (non-small cell lung cancer*) OR (non small cell lung cancer*))) AND (tw:(osimertinib OR tagrisso OR azd9291)) AND (tw:(erlotinib OR tarceva)))	0

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Clinicaltrials.gov

Base de datos	Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) Fecha de búsqueda: 11 de enero del 2019.	Resultados
Estrategia #1	((osimertinib) OR (tagrisso) OR (AZD9291)) AND ((Erlotinib) OR (Tarceva)) AND (lung cancer*)	17

