



PERÚ

**Sector
Salud**

**Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 031-2021

**OSIMERTINIB EN TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO CON MUTACIÓN
POSITIVA DEL EGFR - T790M, TRAS PROGRESIÓN A UN
INHIBIDOR DE TIROSINA QUINASA.**



JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 16 de Noviembre del 2021

**PERÚ****Sector
Salud****Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:
Marina Janeth Egoavil Guerra

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa. Lima, noviembre de 2021.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadeparteshvirtualufets@inen.sld.pe





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	4
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	22
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	23
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	23
X.	DISCUSIÓN	24
XI.	CONCLUSIONES	25



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 031-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

1. El cáncer de pulmón se ubica entre las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. En el Perú, según Globocan, se ubica en la segunda causa de muerte por cáncer. Los registros del INEN ubican al cáncer de pulmón como la novena neoplasia más frecuente diagnosticada durante el año 2018.
2. Entre un 10 al 60% de pacientes con CPCNP presentan la mutación EGFR. Siendo el tratamiento dirigido con inhibidores de tirosin quinasa (ITK) anti EGFR, la piedra fundamental de manejo en los pacientes que presentan esta mutación.
3. Erlotinib, es un ITK de 1° generación empleado en nuestra institución para el tratamiento de pacientes con CPCNP EGFR mutado. Sin embargo, a los 10 a 12 meses de tratamiento, muchos de los pacientes desarrollan progresión de la enfermedad provocado principalmente por la presencia de la mutación T790M.
4. Osimertinib es un ITK de tercera generación empleado para el tratamiento de pacientes con CPCNP EGFR - T790M mutado y tiene como característica importante, su alta penetrancia en el SNC.
5. Resultados de un Ensayo clínicos aleatorizado (ECA) han demostrado la eficacia de osimertinib en la sobrevida libre de progresión (SLP) en pacientes con CPCNP EGFR -T790M mutado tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa y los eventos adversos (EA) reportados son manejables. Se demostró con el uso de osimertinib, una mejoría en la calidad de vida y un mayor tiempo al deterioro de la misma.
6. Existen evaluaciones de tecnologías sanitarias que han mostrado recomendaciones disímiles sobre esta tecnología. A nivel nacional, no hay recomendación de uso, basado principalmente por no haber obtenido hasta su fecha de revisión, data sobre la SG. Por el contrario, agencias internacionales se han mostrado a favor del empleo de osimertinib ya que se demostró su eficacia en SLP, calidad de vida y costo efectividad, siempre que se llegue a un acuerdo comercial con la industria farmacológica.
7. Osimertinib ha sido aprobada tanto por la FDA como EMA, para su uso en la práctica clínica y se encuentra en el mercado nacional.
8. El costo del tratamiento mensual con Osimertinib es de S/ 21 987.60.
9. La experiencia INEN ha mostrado resultados similares a los de la literatura en términos de eficacia y seguridad, en este escenario clínico.
10. Por lo expuesto, los miembros del panel de ETS, concluyen que osimertinib, es una alternativa de terapia en pacientes con CPCNP metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.



II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", realizamos esta revisión rápida.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Osimertinib
Indicación específica:	Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.
Población	7 casos al año*

*Proyectado por el área de Medicina oncológica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa (ITK), ¿Es eficaz y seguro osimertinib como tratamiento subsiguiente?

P	Pacientes con diagnóstico de CPCNP metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un ITK.
I	Osimertinib
C	Quimioterapia
O	Sobrevida Global Sobrevida Libre de Progresión Calidad de vida Tasa de respuesta Seguridad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)

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

Fuentes de información:



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta noviembre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
COCHRANE	(osimertinib) AND (no small lung cancer) AND (egfr mutation) AND (progression to first-line EGFR tyrosine kinase) AND (T790M) Fecha de búsqueda: noviembre 2021	9 estudios Seleccionados : 1
PUBMED	((osimertinib) AND (no small lung cancer)) AND (egfr mutation) AND (progression to first-line EGFR tyrosine kinase) Fecha de búsqueda: noviembre 2021	160 estudios Seleccionados : 1



V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer de pulmón es una de las principales neoplasias a nivel mundial y causante de una alta mortalidad con 1.8 millones de defunciones.¹ En el año 2020, Globocan estimó para el Perú 2888 nuevos casos de cáncer de pulmón y una mortalidad de 7.4%.² Según los datos de epidemiología del INEN, en el año 2017 y 2018 se reportaron 434 y 447 nuevos casos, respectivamente.³

¹ <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

³ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

El cáncer de pulmón generalmente se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad y la supervivencia a los 5 años sigue siendo menor al 10%⁴. La presencia de ciertas alteraciones moleculares que comandan la carcinogénesis en cáncer de pulmón, que involucran principalmente a mutaciones en el gen del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR) y rearrreglo del gen de la cinasa de Linfoma Anaplásico (ALK), han sentado la base del tratamiento personalizado en cáncer de pulmón.⁵

La positividad de las mutaciones del gen EGFR en la población de pacientes con cáncer de pulmón es variable en el mundo, siendo aproximadamente 10% en la población caucásica y hasta 60% en la población asiática. En el Perú la incidencia de mutaciones del EGFR se ha reportado en aproximadamente 40%⁶.

Se ha demostrado la superioridad de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) de primera y segunda generación sobre quimioterapia en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón EGFR mutado. Sin embargo, en un promedio de un año los pacientes en tratamiento con ITK desarrollan progresión de enfermedad^{7,8,9,10}. Se han documentado mecanismos de resistencia a los ITK (como erlotinib y gefitinib), como son la aparición de nuevas mutaciones o activación de rutas accesorias. Uno de los mecanismos más frecuente es la aparición de una mutación en el exón 20 del gen EGFR, denominada T790M, que es un cambio de aminoácido en la posición 790 del exón 20, sustitución de treonina por metionina, la cual es detectada en aproximadamente el 50% de los casos¹¹.

Osimertinib es un inhibidor oral, potente e irreversible de la tirosina quinasa de EGFR, selectivo para mutaciones de sensibilidad y la mutación de resistencia T790M. Osimertinib, en estudios con modelos murinos, tenía actividad antitumoral similar a la de afatinib, pero osimertinib fue significativamente más eficaz que afatinib en tumores que tenían una mutación T790M concurrente. Esto sugiere que osimertinib puede ser



⁴ Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14

⁵ Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, et al.. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine.. *Mod Pathol.* 2012;25:347-69.

⁶ Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res* 2015;5:2892-11.

⁷ Maemondo, M.; Inoue, A.; Kobayashi, K.; Sugawara, S.; Oizumi, S.; Isobe, H.; Gemma, A.; Harada, M.; Yoshizawa, H.; Kinoshita, I.; et al.. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 2380–2388.

⁸ Mitsudomi, T.; Morita, S.; Yatabe, Y.; Negoro, S.; Okamoto, I.; Tsurutani, J.; Seto, T.; Satouchi, M.; Tada, H.; Hirashima, T.; et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010, 11, 121–128.

⁹ Zhou, C.; Wu, Y.L.; Chen, G.; Feng, J.; Liu, X.Q.; Wang, C.; Zhang, S.; Wang, J.; Zhou, S.; Ren, S.; et al.. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 735–742.

¹⁰ Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 2009;28:S24–31.

¹¹ Sequist, L.V.; Waltman, B.A.; Dias-Santagata, D.; Digumarthy, S.; Turke, A.B.; Fidias, P.; Bergethson, K.; Shaw, A.T.; Gettinger, S.; Cosper, A.K.; et al.. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci. Transl. Med.* 2011, 3, 75ra26.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

eficaz en pacientes con CPCNP con mutación EGFR en los que se había desarrollado la resistencia a ITKs mediada por T790M.¹²

La presente ETS analizará la eficacia, efectividad y seguridad de osimertinib como tratamiento del CPCNP metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un ITK.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
IETSI (2019)	Osimertinib	Osimertinib para pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado irresecable o metastásico, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y progresión a una línea de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa del EGFR, positivos para la mutación T790M.	NO
SMC (2017)	Osimertinib	Osimertinib comprimidos recubiertos con película de 40 mg y 80 mg (Tagrisso®)	Sí
CADTH (2017)	Osimertinib	Recomendación final para osimertinib (Tagrisso) en pacientes con CPCNP con mutación T790M del EGFR localmente avanzado o metastásico que han progresado a la terapia con ITK - EGFR.	Sí
NICE (2020)	Osimertinib	Osimertinib para el tratamiento del CPCNP avanzado con mutación EGFR T790M positiva.	Sí



¹² https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_OSIMERTINIB.pdf



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

IETSI:

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - Perú), en el 2019 realizó un Dictamen preliminar sobre el uso de osimertinib como tratamiento para pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado, metastásico o irreseccable, con mutación del EGFR y progresión a una línea de tratamiento con ITKs del EGFR, positivos para la mutación T790M.¹³

Esta ETS fue realizada por un equipo redactor de cinco miembros, contó con un panel revisor. Fue financiado por el Seguro Social de Salud-EsSalud, y realizada a solicitud de 2 médicos en relación a su uso por fuera del Petitorio institucional de EsSalud. El equipo redactor e integrantes del Panel, realizaron su declaración de conflicto de interés, donde un miembro del Panel: RMSR declaró haber recibido financiamiento por concepto de viajes, alojamiento o gastos por parte de la empresa farmacéutica AstraZeneca. El resto del Equipo redactor y del Panel, no manifestó ningún conflicto de interés. El documento cuenta con resumen ejecutivo, está estructurado de manera ordenada y los autores presentan las referencias utilizadas.

En el desarrollo de la ETS, se especifica la pregunta PICO, la cual tuvo como población: Pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mutación EGFR, y progresión de enfermedad a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR de primera línea, positivos para la mutación T790M, la intervención fue Osimertinib, su comparador fue quimioterapia basada en platino y los *outcomes* fueron: Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión, Calidad de vida y Eventos adversos. Detallan los aspectos epidemiológicos y demográficos del CPCNP con mutaciones del EGFR - T790M. Especifican el uso propuesto de la tecnología en evaluación. Hacen una descripción tanto de la tecnología como de su comparador. Respecto a su metodología, se especifica la estrategia de búsqueda, así como sus criterios de inclusión/exclusión de los estudios en el informe. El ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III AURA3 fue el estudio que se consideró para su evaluación.

En los resultados de la evaluación, se logra responder la pregunta PICO de manera directa ya que el estudio principal en que se basan, tuvo como comparador a la quimioterapia. Los resultados fueron reportados con medidas de significancia estadística y medidas de asociación adecuadas, presentaron los datos de manera clara y objetiva, también utilizaron tablas y gráficos para presentar los resultados. Se incluyeron además de los estudios científicos, tres ETS realizadas por NICE, SMC y pCODR durante los años 2016 y 2017 que dan recomendación de uso de osimertinib en la población de interés, pero estas fueron previo a acuerdos comerciales con el laboratorio (AstraZeneca) ya que, con el precio ofertado, este no demostraba ser costo - efectivo en comparación a quimioterapia. Los autores revisaron 4 guías de práctica clínica que recomiendan el uso de osimertinib en este escenario clínico, basándose en los resultados de SLP y TRO del ECA AURA3. No se incluyó un análisis económico



¹³ IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de osimertinib para pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y progresión a una línea de tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa del EGFR, positivos para la mutación T790M. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 029-SDEPFYOTSDETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

propio, pero hacen un costeo de los medicamentos en comparación para EsSalud.

Dentro de su discusión, consideran que el estudio AURA3 no logra demostrar beneficio clínico de manera clara, sobre todo porque no tienen resultados de SG. Además, hacen referencia a las recomendaciones de las ETS que, si bien dan la aprobación de la tecnología, estas se dan en un contexto de acuerdo comercial y que no necesariamente pueden extrapolarse a la realidad de EsSalud.

Finalmente, su recomendación fue no aprobar el uso de osimertinib para el manejo de los pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico, irreseccable, con mutación de EGFR, y progresión a terapia de primera línea con ITK-EGFR, positivos para la mutación del gen T790M.

SMC:

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) realizó una ETS titulada "Osimertinib 40 mg and 80 mg film-coated tablets (Tagrisso®)" en el 2017. El objetivo fue evaluar la eficacia, seguridad, costos, perspectiva de los pacientes e impacto del medicamento en el sistema de salud escocés, para el tratamiento de los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico y mutación de EGFR que no habían respondido a una primera línea de tratamiento con ITK EGFR, y que presentaban la mutación T790M. El tratamiento estándar de segunda línea que cuenta dicho sistema de salud tras la progresión es quimioterapia.¹⁴

Un comité evaluador analizó los resultados de los ensayos clínicos de fase II (AURA y AURA2) y fase III (AURA3) de osimertinib. Para los evaluadores, el estudio AURA3 mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de osimertinib, en la SLP y TRO, en comparación a quimioterapia. Se evidenció en el brazo de la intervención, una reducción estadísticamente significativa de los síntomas de disnea, tos, dolor torácico, fatiga y pérdida de apetito. También mencionan que el estudio mostró una alta prevalencia de EA, tanto con osimertinib como con quimioterapia (98 % vs. 99 %), sin embargo, los EA serios fueron mayor en el brazo de quimioterapia. Se menciona que al existir un alto porcentaje de pacientes que recibieron terapia subsecuente con osimertinib en el grupo de quimioterapia, los datos futuros relacionados con la sobrevida global tendrían un efecto confusor.

En el desarrollo de esta ETS, se consideró el punto de vista de los representantes de los pacientes y especialistas. Los pacientes opinaron que los EA con osimertinib eran bien tolerados y fáciles de manejar. Los especialistas señalaron que osimertinib es un avance terapéutico con una alta tasa de respuesta.

Se realizó un análisis económico y no se pudo demostrar la costo-efectividad de osimertinib en comparación a quimioterapia. Por lo cual, realizaron un acuerdo comercial confidencial con la industria dentro de un esquema llamado *Patient Access Scheme* (PAS), el cual mejoró la costo efectividad del medicamento.

¹⁴ SMC. 2017. «Osimertinib (Tagrisso)». Scottish Medicine Consortium. 13 de febrero de 2017. <https://www.scottishmedicines.org.uk/dmedicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission121417/>

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Finalmente, con todo lo anterior, SMC aceptó el uso de osimertinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP con mutación EGFR que habían fallado a una línea de tratamiento con ITK EGFR, y que presentan la mutación T790M luego de una prueba genética validada.

CADTH:

En el 2017, la *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, por sus siglas en inglés) realizó el *“Final Recommendation for osimertinib (Tagrisso) for patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer who have progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy”*.¹⁵

El objetivo de la ETS fue evaluar la evidencia clínica, costo efectividad y perspectiva de los pacientes, sobre el uso de osimertinib en pacientes con CPCNP metastásico que habían progresado a un ITK EGFR, y mutación positiva para T790M. La revisión se basó en una búsqueda sistemática de la literatura y un análisis de costo efectividad, para evaluar el uso de osimertinib en el escenario clínico descrito. El comité concluyó, basado en el ECA AURA3, que osimertinib ofrecía un beneficio en la SLP y tenía un perfil de seguridad manejable y no afectaba la calidad de vida de los pacientes.

Por otro lado, al precio sugerido, osimertinib no resultaba ser una intervención costo efectiva en comparación a quimioterapia. Por lo tanto, el comité recomendó que se realicen acuerdos comerciales con el fabricante del medicamento para que se mejore la costo efectividad de osimertinib y pueda ser asequible para el sistema de salud de Canadá.

Finalmente, se dio aprobación de uso de osimertinib en este escenario clínico pero condicionado a un descuento sobre el precio del medicamento.

NICE

El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, por sus siglas en inglés), realizó la ETS “Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer” en el año 2016 y tuvo una actualización en el 2020.¹⁶

Como antecedente se tiene la aprobación de uso para osimertinib en este escenario clínico por NICE en el 2016, basándose en los resultados positivos de los estudios AURA y AURA2, así como de un acuerdo comercial con la industria farmacéutica. Se acordó que se realizaría una actualización de la información con resultados del AURA3, ya que para el año de la evaluación (2016) no estaban disponibles. En el 2020, se revisó la evidencia adicional recopilada por la empresa en resultados de eficacia de los estudios AURA2 y AURA3. Además, se recopilaron datos sobre el uso de osimertinib en el Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, a través del Fondo de Medicamentos

¹⁵ pCODR. 2016. «Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer — Details 1 CADTH.ca». 5 de julio de 2016. <https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details>.

¹⁶ Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA653]Published: 14 October 2020.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

contra el Cáncer utilizando la Base de datos de Terapia Sistémica Anticancerígena.

Hubo en la elaboración de la ETS, participación de pacientes y expertos clínicos, quienes manifestaron opiniones a favor de osimertinib en comparación a quimioterapia respecto a mejora de la calidad de vida y una menor afectación de su vida social.

Respecto a la efectividad clínica, adicional a los nuevos datos del ensayo AURA3, hubo nuevos datos de la Base de datos de Terapia Sistémica Anticancerígena (SACT, por sus siglas en inglés). Estos datos se recopilaban de 357 personas que recibieron osimertinib en el Fondo de Medicamentos contra el Cáncer entre octubre de 2016 y septiembre de 2018. Respecto al AURA3, el comité señaló que las estimaciones de supervivencia global del conjunto de datos SACT fueron considerablemente más bajas para los pacientes que recibieron osimertinib en comparación con los datos del ensayo AURA3. La mediana de SG de SACT fue de 13.9 meses (IC 95%: 12.1 a 17.6) en comparación con 26.8 meses para AURA3 (IC 95%: 23.49 - 31.54). El comité señaló que el HR en AURA3 no era estadísticamente significativo (0.87; IC 95%: 0.67 - 1.13) pero estaba consciente de que esta estimación no tenía en cuenta el cambio de tratamiento. El comité concluyó que la diferencia en las estimaciones significaba que había incertidumbre acerca de la posibilidad de generalizar los datos del ensayo a la práctica del NHS.



Sobre los resultados de rentabilidad, la razón de costo efectividad incremental (ICER) del caso base que presentó la empresa fue más alto de lo que NICE normalmente considera como un uso rentable de los recursos del NHS. El ICER del caso base de la compañía fue de £ 36.034 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Esta estimación incluyó el acuerdo comercial confidencial de la empresa.

Sobre su impacto al final de la vida, los autores comentaron que la esperanza de vida para las personas con CPCNP con mutación EGFR T790M positiva es de menos de 24 meses. En el estudio AURA3, se evidenció que osimertinib prolonga la vida al menos 3 meses. El paciente y los expertos clínicos explicaron que no se pueden subestimar el beneficio de supervivencia y la mejora de la calidad de vida que ofrece osimertinib. El experto en pacientes dijo que la SG mejoró con osimertinib y que debido a que a la mayoría de los pacientes se les diagnostica la enfermedad en etapa 4, el acceso a osimertinib puede cambiarles la vida. En la reunión, los pacientes y los expertos clínicos señalaron que había alguna variación regional en el acceso al osimertinib durante el período de recopilación de datos del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer. La empresa farmacéutica no destacó ningún beneficio adicional que no se hubiera reflejado en los cálculos de AVAC.

Como conclusión, el comité dió recomendación de uso y de financiación de osimertinib para los pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico, con mutación EGFR T790M, con progresión a primera línea con ITK EGFR. Este veredicto fue luego que la empresa farmacéutica proporcione osimertinib con un descuento por acuerdo comercial.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés)¹⁷:**
 - Las guías NCCN en su última versión: V6.2021, recomiendan el uso de osimertinib en CPCNP localmente avanzado, irresecable o metastásico con mutación del EGFR y progresión de enfermedad a ITK de EGFR de primera línea, positivos para la mutación de resistencia T790M. Así mismo también recomienda el uso de osimertinib en primera línea en pacientes con CPCNP con mutación EGFR (Categoría 1).
- **Guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO por sus siglas en inglés)¹⁸:**
 - La guía ESMO, publicada en septiembre de 2020, recomienda osimertinib como tratamiento subsecuente en pacientes CPCNP localmente avanzado, irresecable o metastásico con mutación del EGFR y progresión de enfermedad a ITK de EGFR de primera línea, positivos para la mutación de resistencia T790M (Categoría I-A, ESMO-MCBS v1.1 score: 4).
- **Documento técnico: “Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas” - INEN¹⁹:**
 - El DT elaborado por INEN en el 2019, en su apartado sobre “Tratamiento en pacientes con EGFR mutado” en la sección de “Tratamiento subsecuente”, recomiendan osimertinib en los pacientes con diagnóstico de CPCNP y mutación T790M positiva (Categoría 1 - NCCN; IA - ESMO y 2016, CCO).



6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

No se encontró referencias que respondieran a nuestra pregunta PICO.

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Se encontró 1 ensayo clínico aleatorizado que responde a la pregunta PICO de esta ETS, así como una actualización con datos maduros en cuanto a sobrevida global y 1 reporte de Resultados informados por el paciente. Se encontró 1 Evaluación económica:

¹⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

¹⁸ <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf>

¹⁹ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/09/RJ-341-2019.pdf>

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.		Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer  (Mok TS, et.al. - 2017) ²⁰	Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico. Objetivo: 1°: SLPi 2°: SLPc. TRO. DtR. TCE. SG. RRP. Seguridad y EA. Metodología: - Población: CPCNP EGFR - T790M. 419 ptes 2:1 279: 140 - ITK previo. No QT previo. - Osimertinib: 80mg QD vs - Quimioterapia (QT): PMT 500mg/m2 + CIS 75mg/m2 o CBP 5AUC cada 3 ss x 6 ciclos +/- mantenimiento: PMT Resultados: - SLP: 10.1 meses vs 4.4 meses. HR 0.30 (IC95%: 0.23–0.41; P<0.001). - TRO: 71% vs 31%. OR 5.38 (IC95%: 3.47 - 8.48; p< 0.001). - SNC: 8.5 vs 4.2 meses; HR: 0.32 (IC95%: 0.21 - 0.49). - EA > G3: 23% vs 47%. Conclusión: Osimertinib es superior en eficacia en comparación a quimioterapia.	Moderada
Osimertinib versus	Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico.	Moderada

²⁰ Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):629-640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27959700; PMCID: PMC6762027.



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 031-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. (Papadimitrakopoulou VA, et.al. - 2020)²¹	Objetivo: - SG Metodología: - AURA3 Resultados: • SG: Osimertinib: Mediana 26.8 meses vs 22.5; HR 0.87 (IC del 95%: 0.67 - 1.12; p=0.277). Conclusión: • Osimertinib no demostró beneficio en SG vs quimioterapia.	
Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. (Lee CK, et.al. - 2018)²²	Tipo de estudio: ECA Fase III, abierto, multicéntrico. Objetivo: • Resultados reportados por el paciente (PRO) - 6m. Metodología: • Resultados reportados por el paciente (PRO) - AURA3: EORTC QLQ-C30 y QLQ-LC13. (>/< 10 ptos) ◦ Tos, disnea y dolor torácico: EORTC QLQ-LC13 ◦ Fatiga e inapetencia: EORTC QLQ-C30. Resultados: • Tiempo hasta el deterioro > osimertinib vs QT - P: ◦ Tos (HR: 0.74; IC del 95%: 0.53 a 1.05) ◦ Dolor torácico (HR: 0.52; IC del	Moderada



²¹ Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, Kim SW, Shepherd FA, Laskin J, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Su WC, John T, Sebastian M, Mann H, Miranda M, Laus G, Rukazenzov Y, Wu YL. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1536-1544. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861806.

²² Lee CK, Novello S, Rydén A, Mann H, Mok T. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The AURA3 Trial. J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1853-1860. doi: 10.1200/JCO.2017.77.2293. Epub 2018 May 7. PMID: 29733770.

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 031-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

	95%: 0,37 a 0,73) - Disnea (HR: 0.42; IC del 95%: 0.31 a 0.58). - Pacientes sintomáticos con mejoría en el estado de salud/calidad de vida: > Osimertinib. 37% vs 22%, OR: 2.11; IC del 95%: 1.24 - 3.67; P = 0.007). - Apetito: OR: 2.50; IC 95%: 1.31 - 4.84) - Fatiga: OR: 1.96; IC 95%: 1.20 - 3.22). Conclusión: - El tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas fue más prolongado con osimertinib vs QT. - Mayor proporción de pacientes tuvo una mejora en el estado de salud global/calidad de vida.	
 Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. (Bertranou E, et.al. - 2018)²³	Tipo de estudio: Evaluación Económica Objetivo: - Evaluar costo-utilidad de osimertinib vs quimioterapia en pacientes con CPCNP con mutación EGFR T790M positiva que han progresado con la terapia del ITK EGFR. Metodología: - Costo - efectividad. Resultados: - Osimertinib se asoció con una ganancia de 1.541 años de vida ajustados por calidad (AVAC) a un costo incremental de 64.283 libras esterlinas frente a quimioterapia (relación coste-efectividad incremental [ICER]: 41.705 libras esterlinas/AVAC ganado).	Alta

²³ Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. J Med Econ. 2018 Feb;21(2):113-121. doi: 10.1080/13696998.2017.1377718. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28880737.



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	• Análisis de escenarios: Ninguno produjo un ICER superior a £ 44,000 por AVAC ganado, y los análisis de sensibilidad probabilísticos demostraron una probabilidad del 63.4% de que osimertinib será rentable con un umbral de disposición a pagar de 50.000 libras esterlinas. Conclusión: • Osimertinib puede considerarse una opción de tratamiento rentable en comparación con quimioterapia en el escenario de segunda línea en pacientes con CPCNP con mutación EGFR-T790M positiva desde la perspectiva del pagador del Reino Unido.	
--	--	--



a. Análisis de la evidencia

Mok TS, Et.al.,²⁰ publicaron en el 2017 los resultados de un ECA Fase III: AURA3. Este ensayo aleatorizado, internacional, abierto, asignó a 419 pacientes con CPCNP avanzado T790M positivo, que tenían progresión de la enfermedad después de la terapia de primera línea con ITK de EGFR, en una proporción de 2:1 para recibir osimertinib oral (80 mg una vez al día) o pemetrexed intravenoso (500 mg por metro cuadrado de superficie corporal) más carboplatino (5 AUC) o cisplatino (75 mg por metro cuadrado de superficie corporal) cada 3 semanas hasta seis ciclos, se permitió el mantenimiento de pemetrexed. En todos los pacientes, la enfermedad había progresado durante la terapia con ITK de EGFR de primera línea. El *outcome* principal fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

En el momento de la publicación, la mediana de duración de la SLP fue significativamente más prolongada con osimertinib que con la terapia con platino más pemetrexed, siendo de 10.1 meses frente a 4.4 meses; HR: 0.30, IC 95%: 0.23 - 0.41; $p < 0.001$). La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 71% frente a 31% en el brazo control, obteniendo un odds ratio de 5.39 (IC 95%: 3.47 - 8.48; $p < 0.001$). En el análisis se observó que entre los 144 pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC), la duración media de la SLP fue mayor entre los pacientes que recibieron la intervención frente al brazo control de quimioterapia (8.5 meses vs 4.2 meses; HR: 0.32, IC 95%: 0.21 - 0.49). Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron menores con osimertinib que con quimioterapia (23% y 47%, respectivamente).



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

En base a esos resultados, los autores concluyen que osimertinib tuvo una eficacia significativamente mayor que la terapia con platino más pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado T790M positivo (incluidos aquellos con metástasis en el SNC) en quienes la enfermedad había progresado durante la terapia de primera línea con ITK - EGFR.

Este ECA demostró que el beneficio de la SLP con osimertinib se observó en todos los subgrupos predefinidos, con HR de menos de 0.50, incluso en pacientes con metástasis asintomáticas en el SNC. En cinco síntomas pre especificados por el paciente, osimertinib tuvo mejores resultados que el brazo control, estos resultados fueron publicados también en un reporte independiente en el año 2018 y será discutido en esta ETS. Los resultados del AURA3, se corresponden con estudios previos como AURA y AURA2, tanto para su eficacia como toxicidad.

Con los datos del ECA AURA3, realizamos los cálculos para hallar el beneficio neto de la intervención. Teniendo en consideración un número de 140 eventos de progresión en 279 pacientes del brazo de intervención y de 110 eventos de progresión en 140 pacientes del brazo control, la reducción absoluta del riesgo (RAR) es 0.284 y el número necesario a tratar (NNT) es 4, es decir que osimertinib reduce un 28.4% la tasa de progresión y se necesita tratar a 4 pacientes para que 1 paciente no progrese. El incremento de riesgo absoluto (IRA) de eventos adversos con osimertinib en comparación a quimioterapia es -24%, por lo tanto, el número necesario para hacer daño (NND) es -5, lo cual quiere decir que osimertinib reduce el riesgo de eventos adversos en 24% y que luego de tratar a 5 pacientes con osimertinib, recién un paciente desarrolla un evento adverso. Por lo tanto, el beneficio neto (NNT/NND) de la intervención es -0.8, lo cual nos indica que el tratamiento es más beneficioso que perjudicial.

Consideramos que los resultados del ensayo son válidos ya que existe aleatorización, sin embargo, no hubo cegamiento lo cual podría generar sesgo. Así mismo, el análisis de la eficacia fue por intención a tratar y los grupos fueron muy similares al inicio del ensayo. Los resultados se presentaron con intervalos de confianza lo cual permitió dar las conclusiones sobre su efectividad en lo relacionado a SLP. Al tratarse de un ensayo multicéntrico, permite tomar las conclusiones del estudio a nuestros pacientes y al realizar nuestros cálculos de beneficio neto, se evidencia que la intervención es más beneficiosa en comparación a quimioterapia. Además, según lo reportado hubo mejoría de síntomas reportados por el paciente, lo cual es un resultado importante de valorar.

Papadimitrakopoulou VA y colaboradores, en el 2020 presentaron los datos de SG del AURA3.²¹ 279 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir osimertinib y 140 pacientes para recibir quimioterapia (136 recibieron tratamiento). Al corte de los datos, 15 de marzo de 2019, 188 pacientes (67%) que recibieron osimertinib versus 93 (66%) que recibieron quimioterapia habían fallecido. El HR para la SG fue 0.87 (IC 95%: 0.67 - 1.12; p = 0.277); la mediana de SG fue de 26.8 meses (IC 95%: 23.5 - 31.5) versus 22.5 meses (IC 95%: 20.2 - 28.8) para osimertinib y quimioterapia, respectivamente. La sobrevida estimada a los 24 y 36 meses fue del 55% frente al 43% y del 37% frente al 30%, respectivamente. El tiempo transcurrido hasta la primera terapia posterior o la



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

muerte, mostró una ventaja clínicamente significativa para osimertinib (HR 0.21; IC 95%: 0.16 - 0.28; $p < 0.001$). Al corte de los datos, 99 de 136 pacientes en el brazo de quimioterapia habían pasado a recibir osimertinib (73%), 66 de 99 de los cuales habían muerto (67%). Los eventos adversos más comunes posiblemente relacionados con el tratamiento fueron diarrea (32%; grado 3: 1%) y rash (32%; grado 3: <1%) en el grupo de osimertinib, versus náuseas (47%; grado 3: 3%) en el brazo de quimioterapia.

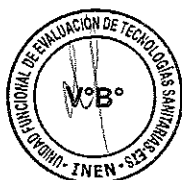
Los autores concluyen que en pacientes con CPCNP avanzado T790M, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la SG de osimertinib frente a quimioterapia, lo que posiblemente refleja la alta tasa de *crossover* de pacientes del brazo comparador a osimertinib.

Los resultados presentados de SG no se relacionan a los anteriormente presentados sobre el beneficio en SLP de osimertinib. La falta de beneficio en la SG se debe posiblemente a la alta proporción de pacientes (73%) que pasaron del brazo control a recibir osimertinib. La quimioterapia basada en platino fue la intervención más empleada en el brazo de osimertinib, luego de su progresión. Los pacientes del grupo de osimertinib informaron menos EA de grado 3 posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio, en comparación con quimioterapia, a pesar que los pacientes en tratamiento con osimertinib tienen una mayor duración de exposición total al tratamiento. No se reportaron nuevas toxicidades.

En conclusión, no se observó ningún beneficio estadísticamente significativo en la SG para osimertinib versus quimioterapia en AURA3, posiblemente como un reflejo de la alta tasa de cruzamiento de pacientes del brazo de control para recibir osimertinib. El perfil de seguridad tolerable, junto con una SLP superior, mejora en la calidad de vida del paciente y un mayor tiempo hasta el deterioro de los síntomas, en comparación con quimioterapia refuerza a osimertinib como tratamiento estándar de segunda línea para pacientes con CPCNP T790M avanzado y progresión de la enfermedad a un ITK de EGFR previo.

Lee CK, et al,²² en el 2018 presentaron un reporte de "Resultados informados por el paciente" (PRO, por sus siglas en inglés) del ECA AURA3. El objetivo fue obtener los datos acerca de los PRO, ya que esta información es importante para evaluar los beneficios clínicos de las nuevas terapias contra el cáncer. Los pacientes completaron el cuestionario de Calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer - Módulo de cáncer de pulmón de 13 ítems (EORTC QLQ-LC13) sobre síntomas específicos de la enfermedad y el Cuestionario Central de Calidad de Vida de 30 ítems de la EORTC (EORTC QLQ-C30) en síntomas generales del cáncer, funcionamiento, estado de salud global/calidad de vida. Evaluaron las diferencias entre osimertinib y quimioterapia en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas y las probabilidades de mejoría (un deterioro o mejoría se definió como un cambio en la puntuación desde el valor inicial de más o igual a 10). Hubo una estratificación por grupo étnico.

Los cuestionarios fueron completados por el 82% al 88% de los pacientes, y del 30% al 70% tenían síntomas claves para el paciente: tos, disnea, dolor torácico, fatiga y pérdida de apetito. El tiempo hasta el deterioro de estos síntomas fue más prolongado



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

con osimertinib que con quimioterapia: tos (HR: 0.74; IC 95%: 0.53 - 1.05), dolor torácico (HR: 0.52; IC 95%: 0.37 - 0.73) y disnea (HR: 0.42; IC 95%: 0.31 - 0.58). La proporción de pacientes sintomáticos con mejoría en el estado de salud global/calidad de vida, fue mayor con osimertinib (37%) frente a la quimioterapia (22%) resultando un OR de 2.11 (IC 95%: 1.24 - 3.67; $p = 0.007$). La mejoría en la pérdida de apetito (OR: 2.50; IC 95%: 1.31 - 4.84) y la fatiga (OR: 1.96; IC 95%: 1.20 - 3.22) también fueron mayores en los pacientes que recibieron osimertinib.

El reporte concluye que debido a que el tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas clave para el paciente, fue más prolongado con osimertinib que con quimioterapia y la mayor proporción de pacientes mejoró en el estado de salud global/calidad de vida, se demuestra la mejoría en calidad de vida en los pacientes que recibieron osimertinib.

A pesar de los resultados favorables, este reporte tiene algunas limitaciones. En primer lugar, entre el 82% y el 88% de los pacientes al inicio del estudio completaron los cuestionarios PRO. Las medias de las puntuaciones absolutas de los síntomas fueron más bajas al inicio del estudio con osimertinib que con el de brazo de quimioterapia, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El intervalo de tiempo de evaluación una vez cada 6 semanas de los cuestionarios QLQ-C30 podría ser demasiado largo para registrar el tiempo hasta el deterioro en comparación con los cuestionarios QLQ-LC13 que se evalúan una vez por semana durante las primeras 6 semanas. Sin embargo, existe un bajo potencial de sesgo porque el procedimiento para recopilar datos fue similar para ambos brazos de tratamiento y se demostraron efectos de tratamiento consistentes a pesar de las diferencias en los puntos de tiempo de evaluación. Finalmente, los factores culturales y de idioma podrían afectar los datos capturados por los PRO, sin embargo, AURA3 fue un gran estudio en el que el proceso de aleatorización resultó en una distribución entre los dos brazos de pacientes, similares en términos de sus antecedentes culturales y lingüísticos, además este ensayo se estratifica según la raza asiática o no asiática. Por lo tanto, las diferencias en estos factores no deberían afectar sustancialmente la conclusión en el análisis.

La evaluación prospectiva de los PRO es importante, principalmente en los ensayos clínicos que evalúan nuevas terapias en cánceres incurables. Con los costos crecientes de la atención médica, el valor de los nuevos tratamientos contra el cáncer se está analizando más de cerca. Un ejemplo de ello, es que la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha desarrollado y validado la Escala de Magnitud de Beneficios Clínicos de ESMO (ESMO - MCBS) para clasificar la magnitud de beneficio clínicamente significativo. Se ha demostrado que el osimertinib mejora los puntos finales indirectos de la actividad antitumoral, como la tasa de respuesta y la SLP, dicho beneficio se puntuaría como 3 de la puntuación máxima de 5 utilizando el ESMO-MCBS. Debido a que ESMO-MCBS también enfatiza el efecto de nuevos tratamientos en la calidad de vida global en cánceres incurables, la mejora en PRO aumenta la puntuación a 4. Los datos de PRO, proporcionan una clara contribución a la evaluación del beneficio clínico general.

La importancia de este estudio es que muestra resultados de calidad de vida, lo cual es importante en el escenario clínico de los pacientes con cáncer en estadios



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

avanzados/metastásicos. Sumado a los resultados previamente comentados sobre eficacia y seguridad, osimertinib se muestra como un nuevo estándar de tratamiento en este escenario clínico. Los datos informados respaldan la aprobación regulatoria y sobre todo ayudan a los médicos en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Bertranou E, et. al,²³ en el año 2018 realizaron un estudio de costo-efectividad con el objetivo de presentar su análisis para la ETS de NICE, de osimertinib frente a la quimioterapia doble basada en platino (PDC, por sus siglas en inglés) en pacientes con CPCNP con mutación EGFR-T790M positiva que han progresado a la terapia del ITK de EGFR. Para ello los autores desarrollaron un modelo de sobrevida dividido en tres estados de salud (sin progresión, progresión de enfermedad y muerte) desde la perspectiva del pagador del Reino Unido y durante toda la vida (15 años). Los costos directos incluyen el manejo de enfermedades, los relacionados con el tratamiento (adquisición, administración, monitoreo, eventos adversos) y los costos de las pruebas para la detección de la mutación T790M. Los datos de eficacia y seguridad se obtuvieron de los ensayos clínicos AURA y AURA2 para osimertinib e IMPRESS para PDC. Se aplicó una comparación de tratamiento indirecta ajustada para reducir el sesgo potencial en la comparación no aleatoria. Se utilizaron funciones paramétricas para extrapolar la sobrevida más allá del período observado. Los valores de utilidad del estado de salud se calcularon a partir de los datos de EQ-5D recopilados en los ensayos y se valoraron utilizando las tarifas del Reino Unido. El uso de recursos y los costos se basaron en fuentes publicadas.



Como resultados, osimertinib se asoció con una ganancia de 1.541 años de vida ajustados por calidad (AVAC) a un costo incremental de 64.283 libras esterlinas frente al PDC (relación coste-efectividad incremental [ICER]: 41.705 libras esterlinas / AVAC ganado). Los análisis de escenarios mostraron que ninguno de los escenarios plausibles produjo un ICER superior a £ 44.000 por AVAC ganado, y los análisis de sensibilidad probabilísticos demostraron una probabilidad del 63.4% de que osimertinib será rentable con un umbral de disposición a pagar de 50.000 libras esterlinas. Los autores refieren que el análisis está sujeto a cierto nivel de incertidumbre inherente a los datos de un solo brazo de fase 2 y a la inmadurez de los datos de sobrevida disponibles en el momento de la elaboración del estudio, para osimertinib.

Finalmente, los autores concluyen que osimertinib puede considerarse una opción de tratamiento rentable en comparación con el PDC en el entorno de segunda línea en pacientes con CPCNP con mutación EGFR-T790M positiva desde la perspectiva del pagador del Reino Unido.

Este estudio, demostró que el caso base a lo largo de un horizonte de por vida (15 años), el tratamiento con osimertinib se asocia con 2.841 AVAC frente a 1.300 AVAC para la quimioterapia, por lo cual se espera que osimertinib dé como resultado 1.541 AVAC ganados. Los costos por paciente asociados con el tratamiento con osimertinib son £ 87.441 en comparación con £ 23.159 para quimioterapia, lo que da un costo adicional de £ 64.283 por paciente. Por lo tanto, el costo incremental por AVAC ganado para osimertinib es de £ 41.705, este se encuentra dentro de lo que Reino Unido está dispuesto a pagar. En el estudio, mencionan que el análisis está sujeto a cierto nivel de incertidumbre debido a la aprobación acelerada de la EMA basada únicamente en datos de un solo brazo de estudios Fase 2. Para mitigar esto, se identificó un comparador

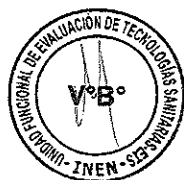


Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

sólido y clínicamente apropiado, que proporciona evidencia para un subgrupo de pacientes en el estudio IMPRESS que son positivos para la mutación T790M. Los resultados de una comparación de tratamiento indirecta ajustada para reducir el sesgo entre la extensión de AURA y AURA2 para osimertinib e IMPRESS para quimioterapia, fueron utilizados para modelar la eficacia a largo plazo en el análisis de costo efectividad. Por otro lado, al momento de la elaboración del estudio, los primeros resultados del ECA AURA3 basados en una mediana de seguimiento de 8.3 meses muestran que la duración de la SLP fue significativamente mayor en el grupo de osimertinib que en el grupo de PDC. Esta coherencia de los resultados de AURA3 con los informados en la comparación de tratamiento indirecta ajustada, sugiere que el grupo de control con mutación positiva T790M de IMPRESS es un comparador apropiado y es poco probable que haya sesgado los resultados del análisis de costo efectividad a favor de osimertinib.

Se realizaron análisis de sensibilidad para mostrar el impacto de diferentes ajustes a los resultados. Ninguno de los escenarios produjo ICER que superen el umbral de la relación de rentabilidad para los tratamientos al final de la vida en el Reino Unido, y el caso base representa una estimación bastante conservadora de la rentabilidad en comparación con otros escenarios.

Los valores de utilidad aplicados en el análisis, en particular para los pacientes sin progresión con osimertinib (0.805) en comparación con PDC (0.778), reflejan la mejora de la calidad de vida asociada con osimertinib debido a su buen perfil de tolerabilidad, mejoría de los síntomas, disminución de la carga tumoral, mejora de la tasa de respuesta y la vía de administración oral. A pesar de las incertidumbres inherentes a estudios de fase 2, la evidencia clínica y de rentabilidad es convincente, y es lo que permitió la recomendación de osimertinib para pacientes con CPCNP con mutación EGFR-T790M positiva. Como condición para la recomendación positiva, se acordó con NICE y NHS un acuerdo de actualización de los resultados para osimertinib. La actualización de la data a más largo plazo de los estudios AURA, AURA2 y AURA3, deben recopilarse para resolver las áreas de incertidumbre. Estos datos adicionales aumentarán la madurez de las estimaciones de eficacia comparativa a largo plazo y reducirá la incertidumbre en el análisis de rentabilidad, de este estudio.



VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Osimertinib tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Tagrisso 80 mg comprimido, el titular del producto es ASTRAZENECA PERU S.A. Su registro sanitario es EE05828 el cual se encuentra vigente hasta el 23/03/2023.²⁴

²⁴ <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

**PERÚ****Sector
Salud****Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas**

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 031-2021**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2021

Versión:
V.01

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
Osimertinib	Cápsula	80 mg	Vía oral	80 mg QD	S/ 732.92* (unidad)	Crónico	S/ 21 987.60
Pemetrexed Cisplatino **	Ampolla	500 mg 50mg	Endovenoso	500mg/m2: 02 Amp 75mg/m2: 03 Amp Cada 21 días.	S/ 165.00 S/ 9.95 (unidad): S/ 330.00 S/ 29.85	Crónico	S/ 359.85



* Costo proporcionado por el Área de Logística

** Paciente Peso: 60kg y Talla: 165 cm → SC: 1.65

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ²⁵	EMA ²⁶
Osimertinib	Tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP metastásico EGFR mutado.	Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con CPCNP en estadio IB-IIIa, EGFR mutado.

²⁵ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf

²⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf

Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico con mutación EGFR T790M positiva, detectado por una prueba aprobada por la FDA, cuya enfermedad ha progresado durante o después de la terapia con ITK EGFR.	Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutaciones del EGFR. Tratamiento de pacientes adultos con CPCNP localmente avanzado o metastásico con mutación EGFR T790M positiva.
--	--	--

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la *Health Technology Assessment International* (2018)²⁷ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La eficacia de osimertinib en el escenario clínico de la ETS realizada, se basa en el estudio AURA3. En este, la droga sí ha evidenciado resultados positivos y estadísticamente significativos en cuanto a SLP y Calidad de vida. Se cuenta con resultado no favorable sobre SG, pero este fue un *outcome* secundario.

La calidad de la evidencia es moderada. No se han encontrado metaanálisis ni revisiones sistemáticas. Se cuenta con un solo ECA Fase III: AURA3, en el cual su *outcome* principal fue SLP, mas no SG el cual se considera un resultado robusto en los ECA. Respecto a la validez interna del estudio, no hubo cegamiento lo cual podría ocasionar sesgo. Sin embargo, los resultados fueron analizados por intención a tratar y los grupos en comparación fueron similares al inicio del estudio. En los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en el grupo control, podían recibir la droga en estudio. Esto posiblemente sea el motivo de los resultados estadísticamente no significativos de SG en el grupo de la intervención con osimertinib, ya que más del 70% de los pacientes del grupo control, recibieron la droga de estudio. Las estimaciones realizadas permiten considerar los resultados de eficacia en SLP, debido a que estos fueron estadísticamente significativos. Por otro lado, en el análisis propio que realizamos sobre el Beneficio neto de osimertinib frente a quimioterapia, se evidenció un mayor beneficio clínico a pesar de sus posibles daños. Para la evaluación de Calidad de Vida, los instrumentos empleados se encuentran validados (EORTC -QLQ30 Y EORTC - QLQ



²⁷ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019).Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- LC13) y mostraron resultados positivos a favor de osimertinib. La validez externa del estudio nos permite extrapolar los resultados del estudio a nuestra realidad, debido a que es un estudio multicéntrico y que, si bien en el estudio hubo una estratificación por razas, hubo población no asiática.

Al momento, no contamos con estudios de Costo efectividad nacionales ni en la región. Solo se obtuvo una literatura del Reino Unido del año 2018, en el cual el análisis no se basó en datos de estudio Fase III, por lo cual los resultados deberían tomarse con consideración.

El Impacto económico de esta tecnología para el INEN pareciera no afectarse ya que la población es poca, sin embargo, sería necesario realizar un Impacto presupuestario para esclarecer este punto.

El área usuaria, presentó un informe de uso en el mes de agosto de 2021, donde se evidenció que se tienen 12 pacientes entre los años 2020 y 2021 (8 y 4, respectivamente) y se han registrado 5 respuestas parciales y 2 enfermedad estable, así mismo no registraron toxicidades de grado 3 a más. Nosotros hicimos una revisión de la base de datos hasta el mes de noviembre del presente año. Se tenían registrados 13 pacientes, de los cuales 8 pacientes tenían más de 12 meses en tratamiento con buena tolerancia. Siete pacientes se encontraban con enfermedad estable y el resto estaba pendiente de reevaluación. Los resultados se corresponden a los resultados del estudio pivotal.



Los miembros del panel de ETS, discutieron sobre la poca cantidad de estudios que responden a la pregunta PICO de la ETS. Se comentó sobre los resultados negativos en SG a pesar de los resultados a favor en SLP y Calidad de vida por parte de osimertinib; sobre este punto, tanto el área usuaria como el Equipo de la UFETS explicó el porqué de estos datos, además se comentaron los resultados de los pacientes en la institución. También se resaltó la importancia de realizar un Análisis de impacto presupuestario de esta intervención. Luego de la discusión, el panel concluye que osimertinib es una opción de tratamiento para pacientes con CPCNP metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

XI. CONCLUSIONES

1. Osimertinib es un ITK anti EGFR de 3° generación, selectivo para las mutaciones sensibles de EGFR y de la mutación de resistencia T790M que está indicado para el tratamiento de pacientes con CPCNP metastásico EGFR mutado con presencia de la mutación T790M y que han progresado a una terapia previa de ITK anti EGFR.
2. Osimertinib está aprobado por las principales agencias reguladoras de alta vigilancia: EMA - FDA, y su uso está recomendado por las principales Guías de práctica clínica oncológicas (NCCN - ESMO) y por el Documento técnico elaborado por INEN sobre el Manejo de Cáncer de Pulmón.



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



Revisión Rápida N° 031-2021. Osimertinib en tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.	Código: UFETS-INEN.RR N° 031-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

3. La evidencia disponible, no ha demostrado que Osimertinib mejore la SG como terapia subsecuente en pacientes con CPCNP metastásico EGFR mutado y que ha desarrollado la mutación de resistencia T790M, pero sí ha demostrado prolongar la SLP, favorecer el control de los síntomas relacionados con la enfermedad, retrasar la necesidad de líneas de quimioterapia posteriores, manteniendo o mejorando la calidad de vida.
4. Existe un análisis de costo efectividad de Reino Unido a favor de la tecnología. No tenemos estudios de costo efectividad en la región ni a nivel local. La elaboración de un Análisis de Impacto presupuestario en nuestra institución, es necesaria.
5. Existe discrepancia entre las ETS locales e internacionales respecto a las recomendaciones de uso de la tecnología.
6. Los pacientes tratados en nuestra institución presentan un perfil de eficacia y toxicidad similar a lo mencionado por la literatura.
7. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el panel de ETS, concluye que osimertinib es una opción de tratamiento para pacientes con CPCNP metastásico con mutación positiva del EGFR - T790M, tras progresión a un inhibidor de tirosina quinasa.

