

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**FLAURA: Supervivencia global y libre de progresión en 15-39 meses con Osimertinib frente a Gefitinib o Erlotinib en Cáncer de pulmón no microcítico, avanzado, con mutación en receptor tirosín kinasa del EGFR.**

- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, on behalf of the FLAURA Investigators. osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, on behalf of the FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020 Jan 2;382:41-50

**Abreviaturas:** **CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico; **EGFR:** receptor de membrana del factor de crecimiento epidérmico; **TK:** tirosín kinasa; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**NOTA:** Cuando a la derecha de una estimación puntual informamos entre paréntesis los intervalos de confianza, éstos son para un nivel del 95% de confianza.

**INTRODUCCIÓN:** De todas las alteraciones genéticas conocidas en los pacientes de raza blanca con Cáncer de Pulmón no Microcítico (CPNM), aproximadamente un 11% corresponden a mutaciones activadoras del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), siendo las más estudiadas las que se producen en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen EGFR.

Entre las mutaciones activadoras habituales se encuentran la delección del marco de lectura en el exón 19 y la mutación puntual Leu858Arg en el exón 21 (L858R), las cuales son sensibles a tratamientos con inhibidores de la tirosín kinasa (iTK) del EGFR: como el bloqueante irreversible afatinib, y los reversibles gefitinib y erlotinib, que han sido autorizados hace pocos años para el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado con estas mutaciones. Sin embargo, los ensayos clínicos mostraron que, a pesar de la eficacia de estos inhibidores, alrededor del 50% de los pacientes en los que progresó la enfermedad expresaba la mutación Thr790Met en el exón 20 del gen EGFR, que cambia en el receptor tirosin kinasa del interior de membrana una treonina (polar y pequeña) por una metionina (apolar y grande). Este cambio vuelve a activar toda la cadena de señalización de crecimiento celular, y por tanto genera resistencia a éstos fármacos. Osimertinib, un inhibidor irreversible de la tirosín kinasa de tercera generación, se postula como más eficaz al vencer, además, la resistencia intrínseca a la mutación Thr790Met.

**OBJETIVO:** Comparar los beneficios (Supervivencia global y Progresión libre de enfermedad) y daños en pacientes con Cáncer de Pulmón No Microcítico, avanzado, con mutación activadora en receptor tirosín kinasa (del EGFR), a los que se trata en primera línea con osimertinib frente a gefitinib o erlotinib.

**MÉTODOS:** Ensayo aleatorizado controlado, multicéntrico, doble ciego. Se incluyó a pacientes no tratados previamente, con cáncer de pulmón no microcítico, avanzado, con mutación activadora EGFR positiva (por delección del exón 19 o L858R del exón 21) para recibir, en una proporción 1:1, osimertinib (a una dosis de 80 mg una vez al día) o un EGFR-TKI estándar: gefitinib (a una dosis de 250 mg una vez al día) o erlotinib (a una dosis de 150 mg una vez al día). La variable primaria (end-point) fue la supervivencia libre de progresión.

**RESULTADOS:** En una media de seguimiento de 15 meses para el end point y hasta los 39 meses para la supervivencia global, se evaluaron 279 pacientes con osimertinib frente a 277 con gefitinib (183) o erlotinib (81). Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio

(baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

**1º Mortalidad global [en 39 meses]:** En 39 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 50,04% (42,6%-57,96%) con osimertinib frente al 58% con gefitinib o erlotinib; 0,80 (0,64-1,00); **NNT 13 (6 a 2743) en 39 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 39 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 27 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **3,3 meses (102 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (Pts)** gracias a la intervención; y **c)** 8,7 meses de *tiempo de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 13, encontramos que, de cada 13 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 39 meses si los trece se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 17 meses si los trece se tratan con el control; **b)** 6 no tendrán el evento muerte en 39 meses ni siquiera con el control; y **c)** 6 tendrán el evento muerte tras 20 meses con la intervención, y tras 16,5 meses con el control.

Si hacemos la misma operación con los límites inferior y superior del intervalo de confianza al 95% del NNT (LI: 6 y LS: 2743), obtendremos los rendimientos correspondientes, que aquí no mostramos por la limitación de espacio que nos exigimos para una VIÑETA.

**2º Progresión de enfermedad o muerte [en 15 meses]:** En 15 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 46,54% (39,57%-53,98%) de eventos con osimertinib frente al 74,37% con gefitinib o erlotinib; HR 0,46 (0,37-0,57); **NNT 4 (3 a 5) en 15 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 15 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 9,8 meses de *tiempo medio de Supervivencia libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **2,4 meses (73 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 2,8 meses de *tiempo con evento*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 4, encontramos que, de cada 4 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 15 meses si los cuatro se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 8 meses si los cuatro se tratan con el control; **b)** 1 no tendrá el evento en 15 meses ni siquiera con el control; y **c)** 2 tendrán el evento tras 9,5 meses con la intervención, y tras 8 meses con el control.

### **3º Efectos adversos:**

En los efectos adversos grado 3 ó 4 se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el 32% con osimertinib frente al 41% con gefitinib o erlotinib. El grado 3 (30% vs 37%) y el grado 4 (2% vs 4%) por separado no alcanzan el nivel de significación estadística. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

**CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos:** En pacientes de 64 años [26-93] con Cáncer de Pulmón No Microcítico, avanzado, con mutación activadora del receptor tirosín kinasa del EFGR, a los que se trata en primera línea con osimertinib vs gefitinib o erlotinib, después de 15 a 39 meses de seguimiento:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de osimertinib frente a gefitinib o erlotinib en:

**a) Mortalidad global**, con un **NNT 13 (6 a 2743) en 39 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de **102 días en 39 meses** [Validez alta].

**b) Progresión de enfermedad o muerte**, con un **NNT 4 (3 a 5) en 15 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **73 días en 15 meses**. [Validez Alta-Moderada].

**c) Efectos adversos de grado 3 ó 4**, con un 32% vs un 41%. [Validez Alta-Moderada].

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

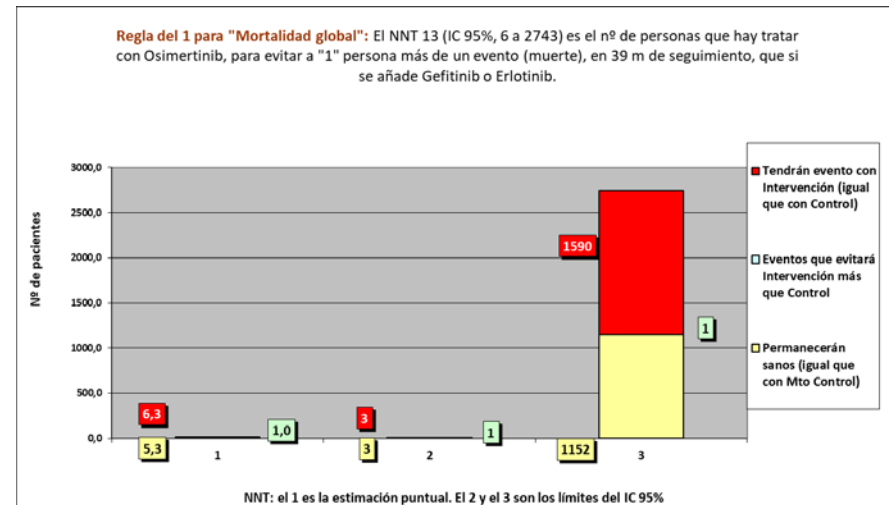
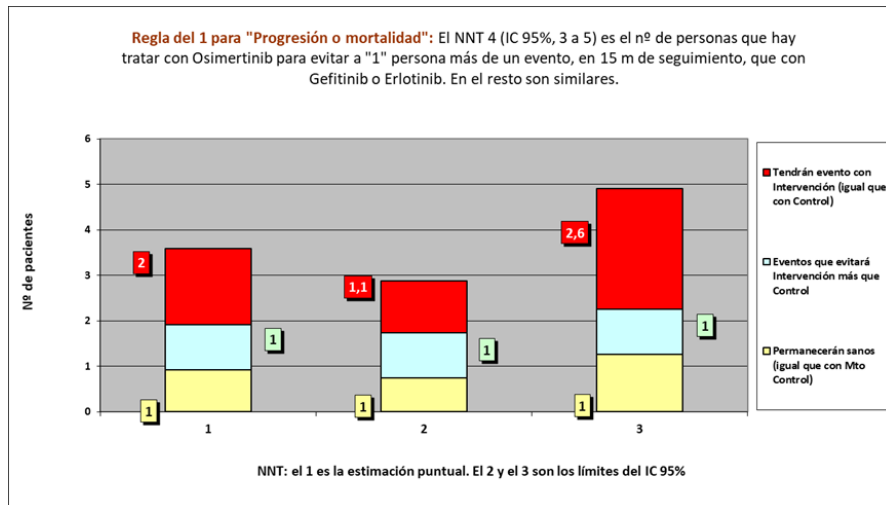
Tabla nnt-1a y 1b: Paciente de 64 años [26-93] con Cáncer de Pulmón No Microcítico, avanzado, con mutación en receptor tirosín kinasa (del EFGR), no tratados previamente, a los que se trata con Osimertinib vs Gefitinib o Erlotinib.						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
ECA FLAURA, Seguimiento 15-42 meses	Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores			Nº de pacientes con evento en 15 meses por cada 100 tratados con	
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Intervención	Control

**Progresión de enfermedad o muerte**

A los 15 meses	46,54% (39,57%-53,98%)	74,37%	0,46 (0,37-0,57)	27,83% (20,39% a 34,8%)	4 (3 a 5)	47	74
----------------	------------------------	--------	------------------	-------------------------	-----------	----	----

**Mortalidad global**

A los 15 meses	20,1% (14,81%-26,9%)	29,96%	0,63 (0,45-0,88)	9,87% (3,06% a 15,16%)	10 (7 a 33)	20	30
A los 36 meses	48,15% (40,87%-55,96%)	56%	0,8 (0,64-1)	7,85% (0,04% a 15,13%)	13 (7 a 2767)	48	56
A los 39 meses [corte cálculo HR]	50,04% (42,6%-57,96%)	58%	0,8 (0,64-1)	7,96% (0,04% a 15,4%)	13 (6 a 2743)	50	58
A los 42 meses	54,37% (46,62%-62,46%)	62,50%	0,8 (0,64-1)	8,13% (0,04% a 15,88%)	12 (6 a 2717)	54	63



**Tabla nnt-2a: Paciente de 64 años [26-93] con Cáncer de Pulmón No Microcítico, avanzado, con mutación en receptor tirosín kinasa (del EFGR), no tratados previamente, a los que se trata con Osimertinib vs Gefitinib o Erlotinib.**

ECA FLAURA, Mediana de seguimiento 15 meses	Osimertinib, n= 279 nº Eventos crudos (%)	Gefitinib o Erlotinib; n= 277 nº Eventos crudos (%)	Calculos por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Tasa de respuestas objetivas	223/279 (80%)	211/277 (76%)	1,05 (0,96-1,15)	-4% (2,86% a -10,89%)	-25 (-9 a 35)	20,57%
Progresión de enfermedad o muerte	136/279 (48,75%)	206/277 (74,37%)	0,66 (0,57-0,75)	25,62% (33,61% a 18,1%)	4 (6 a 3)	100%
<i>Progresión con metástasis en SNC</i>	17/279 (6,09%)	42/277 (15,16%)	0,4 (0,23-0,69)	9,07% (14,16% a 3,86%)	11 (26 a 7)	93,47%
<i>Progresión sin metástasis en SNC (restando)</i>	119/279 (42,65%)	164/277 (59,21%)	0,72 (0,61-0,85)	16,55% (24,85% a 8,57%)	6 (12 a 4)	97,40%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de pacientes con evento en 15 meses por cada 100 tratados con	
Intervención	Control
78	78
49	74
6	15
43	59

**Efectos adversos (EA), en grados de 1 (asintomático o síntomas leves) a 5 (muerte relacionada con algún EA)**

EA grado 3 ó 4 (*)	89/279 (31,9%)	114/277 (41,16%)	0,78 (0,62-0,97)	9,26% (1,41% a 17,26%)	11 (6 a 71)	62,04%
EA grado 3 (*)	83/279 (29,75%)	103/277 (37,18%)	0,8 (0,63-1,01)	7,44% (-0,28% a 15,28%)	13 (7 a -351)	45,93%
EA grado 4 (*)	6/279 (2,15%)	11/277 (3,97%)	0,54 (0,2-1,44)	1,82% (-1,4% a 4,83%)	55 (21 a -72)	23,78%

32	41
----	----

(\*) Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama.

(\*\*) Grado 4: Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada.

**Tabla t-2a [PFS, 15m]:** Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento"(tSLEv) por las áreas bajo las curvas

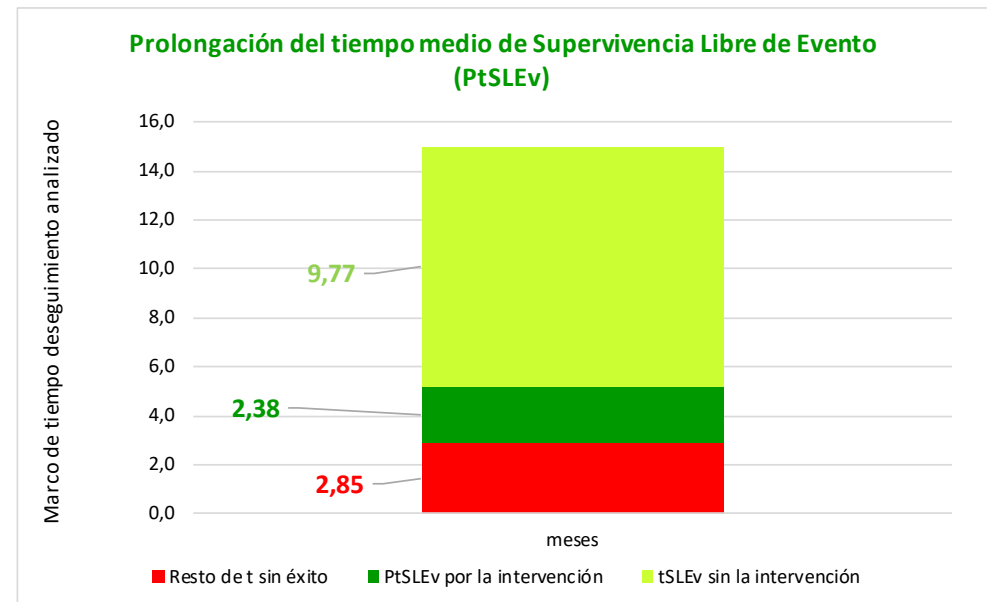
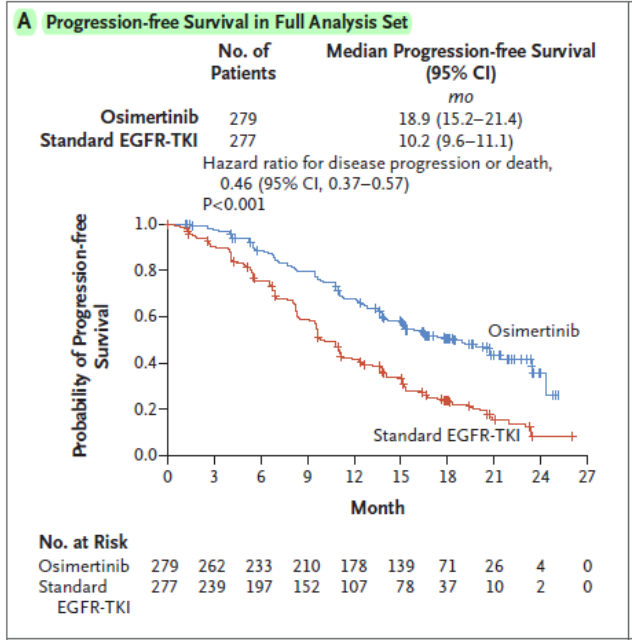
En un área de: 15 meses	Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (*)	12,15	9,77	2,38	72,5

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

(\*) Recurrencia de tumor criterios RECIST o Mortalidad por cualquier causa.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
18,9	10,2	8,7

	meses		días
Resto de t sin éxito	2,8	19,0%	87
PtSLEv por la intervención	2,4	15,9%	73
tSLEv sin la intervención	9,8	65,1%	297
	<b>15,00</b>		<b>457</b>



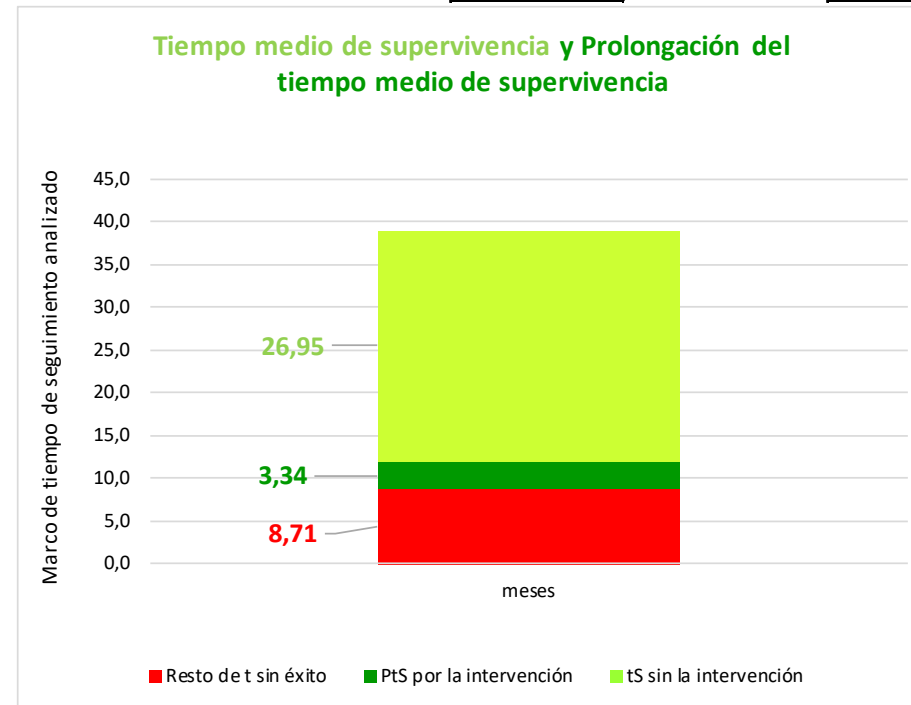
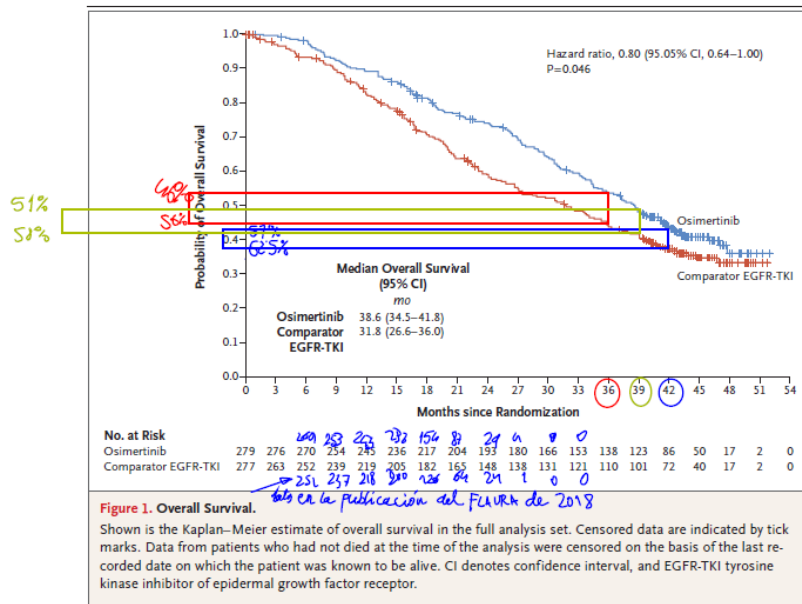
**Tabla t-1b [OS, 36-36m] : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas**

En un área de:	Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277		
	Media tS, meses	Media tS; meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
39 meses				
Supervivencia global	30,3	27,0	3,3	102

**Abreviaturas:** tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

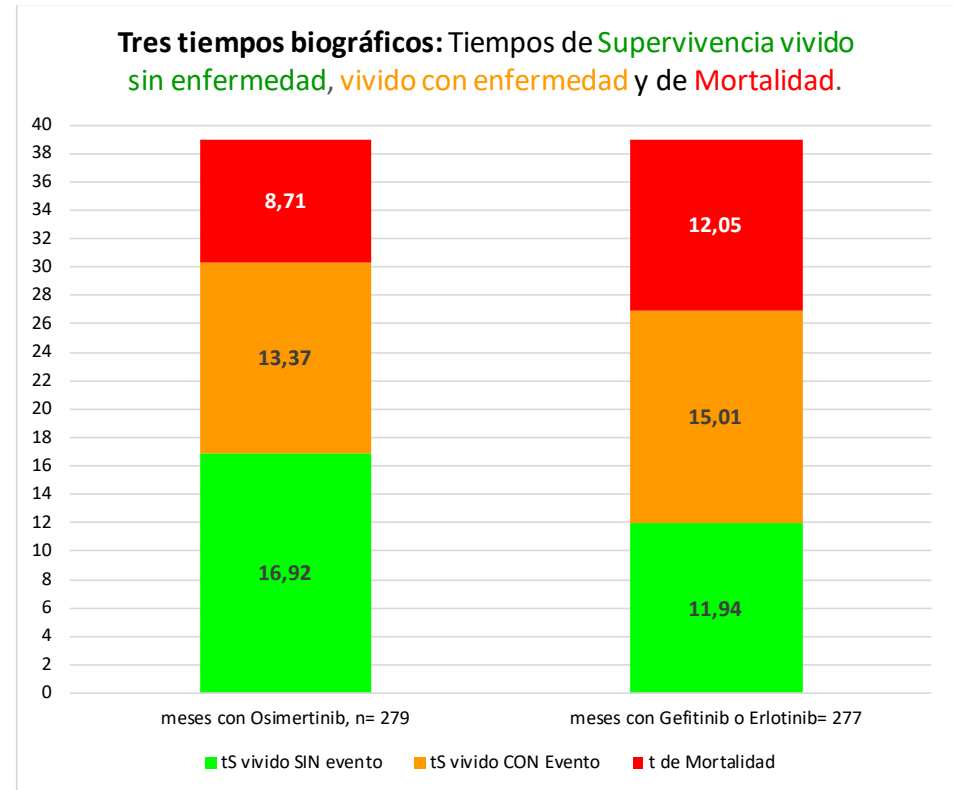
MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
38,6	33,8	4,8

	meses		días
Resto de t sin éxito	8,7	22,3%	265
PtS por la intervención	3,3	8,6%	102
tS sin la intervención	27,0	69,1%	820
	<b>39,00</b>		<b>1187</b>



**Tabla t-3b [PFS-OS, 39m]: Diferencias entre ambos grupos en la distribución de los Tres tiempos biográficos: "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"**

En un área de: 39 meses		Osimertinib, n= 279	Gefitinib o Erlotinib= 277
		Media, meses con Osimertinib, n= 279	Media, meses con Gefitinib o Erlotinib= 277
	tS vivido SIN evento	16,92	11,94
	tS vivido CON Evento	13,37	15,01
	t de Mortalidad	8,71	12,05
	Total t analizado	39,0	39,0





**Gráfico g-2a [PFSxRg1, 15m]: Cruce de la PtSLEv x Rg 1 en Progresión o muerte**

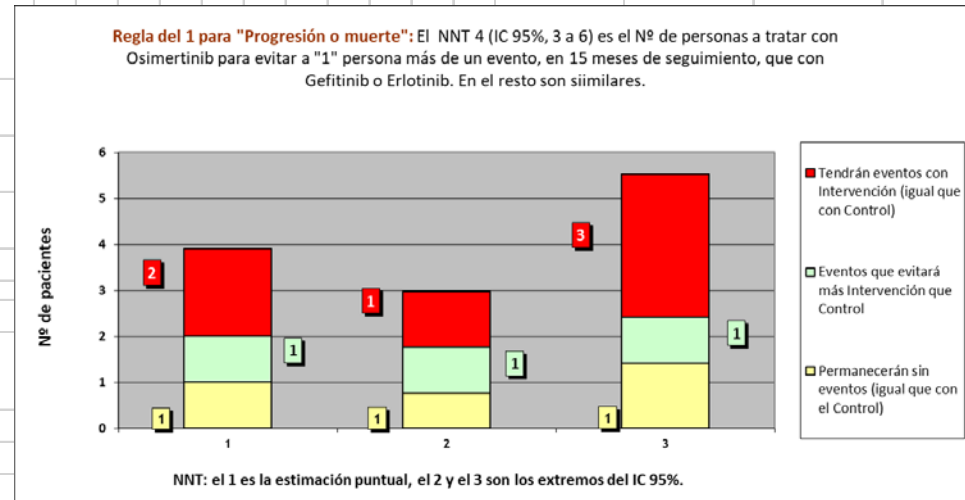
NNT 4,0 2 1 1

20180111-ECA Flaura 15m, CaPu-NoMic-met egrMut [Osi vs Erlo], +S SLE. Soria

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, on behalf of the FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGF

	meses	meses de los 4 del grupo Interv	meses de los 4 del grupo Contr
Resto de t sin éxito	2,85	11	21
PtSLEv por la intervención	2,38	49	39
tSLEv sin la intervención	9,77	60	60
	15,00	60	60
		30	15
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	18,6	24,1	

NOTA:  
 puede representarse llegando los 4 pacientes, a los 15 meses



**Progresión o muerte**

Osimertinib, n= 279

Gefitinib o Erlotinib= 277

En 15 meses por HR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
46,54%	74,37%	28%	3,6
destinos NNT	1,7	1,0	0,92

