

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Ramucirumab (Cyramza®) en combinación con erlotinib (Tarceva®) en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación EGFR

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. No obstante, alrededor del 25% de los CP se desarrolla en nunca fumadores. Entre los factores de riesgo en no fumadores se incluyen la exposición al tabaco (ambiental, ocupacional o doméstica), a ciertos carcinógenos (asbesto o radón), factores hormonales, genéticos o la dieta (2,3).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, el carcinoma microcítico de pulmón o de célula pequeña (CPM), aproximadamente un 15-20% de los CP, y carcinoma no microcítico de pulmón o de célula no pequeña (CPNM), que representa el 80-85% de los CP (4, 5). Los CPNM se dividen en distintos subtipos histológicos, siendo los más frecuentes el adenocarcinoma (37-47%), el carcinoma escamoso o epidermoide (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). La caracterización histológica del tumor es fundamental por sus implicaciones en el pronóstico, las alteraciones moleculares y en el tratamiento de la enfermedad.

En el adenocarcinoma de pulmón se han descrito múltiples alteraciones genéticas como tributarias de un dirigido. Estas terapias dirigidas han conseguido mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes (4,5). La mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está presente en aproximadamente un 10% de los pacientes con CPNM en población caucásica y en 30% población asiática. Las mutaciones activadoras de EGFR más comunes son la delección del exón 19 (Ex19del) y mutación del exón 21 (L858R), que representan el 85-90%, que son más frecuentes en mujeres, en no fumadores, e histología adenocarcinoma. Estas mutaciones son altamente sensibles a los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITK) asociadas con EGFR (ITK-EGFR). El 25-40% de los pacientes con CPNM con mutaciones de EGFR presentan metástasis cerebrales (6).

Los objetivos del abordaje del CPNM avanzado son: aumentar la SG, el control de síntomas y la mejoría de la calidad de vida. La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, el estado funcional, así como las comorbilidades y las preferencias del paciente. Las guías de tratamiento recomiendan la realización de test moleculares para priorizar las terapias dirigidas antes de iniciar algún tratamiento, especialmente en pacientes no fumadores (4,5,7,8).

Existen varios ITK-EGFR aprobados en España y Europa para el tratamiento de los pacientes con CPNM avanzado con mutaciones activadoras de EGFR: erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib (9-13). Por otro lado, las terapias antiangiogénicas inactivan la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y con ello producen una regresión de la vascularización de los tumores, inhibiendo su crecimiento. Varios estudios han evaluado el papel de la combinación de un ITK-EGFR y un antiangiogénico con beneficio en SLP pero sin impacto en la SG (14-16) si bien no están financiados en España.

Ramucirumab en combinación con erlotinib está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación activadora del EGFR (17-19).

2. TÍTULO:

Informe SEOM de evaluación de Ramucirumab (Cyramza®) en combinación con erlotinib (Tarceva®) en el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación EGFR.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: enero de 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Ficha técnica de Ramucirumab:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf

Ficha técnica de Erlotinib:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_es.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico (20).

Escala ESMO (v 1.1) aplicada:

- Escala 2b para terapias sin intención curativa con objetivo principal de supervivencia libre de progresión.
- Expectativa de supervivencia libre de progresión > 12 m.

Resultados estudio RELAY

- PFS rama control: 12.4 m
- PFS rama ramucirumab + erlotinib: 19,4 m
- Ganancia de PFS: 7 meses
- HR: 0.59 (0.46-0.76)

Aplicación de escala ESMO: 3

5.2. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA METODOLOGÍA Y RESULTADOS DE LOS ENSAYOS Y DE OTROS ESTUDIOS DISPONIBLES:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La eficacia de ramucirumab en combinación con erlotinib en el tratamiento de pacientes con CPNM metastásico con mutación activadora de EGFR, como tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica procede de la parte B del ensayo clínico de fase Ib/III, I4T-MC-JVCY (RELAY) (19).

La Parte B del ensayo clínico RELAY de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparó la eficacia y la seguridad de ramucirumab en combinación con erlotinib frente a placebo y erlotinib. Se incluyeron pacientes adultos con CPNM metastásico en estadio IV o recurrente (intervalo mínimo de 12 meses sin enfermedad entre la finalización de la terapia sistémica y la recurrencia), con mutaciones activadoras del EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R en el exón 21), sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica, con estado funcional 0-1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y una función orgánica adecuada. Los pacientes debían ser aptos para recibir tratamiento con erlotinib y tener al menos una o más lesiones medibles según "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" versión 1.1. Los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeníngicas, compresión medular no controlada/inestable o presencia de la mutación T790M conocida en el exón 20 de EGFR no fueron elegibles para el estudio. También se excluyeron pacientes con alto riesgo de sangrado, riesgo cardiovascular o eventos tromboembólicos arteriales en los 6 meses previos, pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada, pacientes con insuficiencia hepática (cirrosis hepática Child-Pugh B o superior), pacientes con antecedentes hepatorrenales, pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, fibrosis pulmonar idiopática, neumonitis por radiación o neumonía inducida por fármacos. Tampoco se

incluyeron pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios (se permitió hasta 325 mg/día de ácido acetilsalicílico).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir ramucirumab (10 mg/Kg cada semana) y erlotinib (150 mg/día) o placebo y erlotinib (150 mg/día). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad clínica o radiológica, inicio de un nuevo tratamiento, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, muerte o a decisión del investigador. La valoración de respuesta se realizó de acuerdo con los criterios RECIST v1.1. Los pacientes se estratificaron según género, región (Este asiático vs. otros) y el tipo de mutación de EGFR (deleción del exón 19 frente a la mutación L858R en el exón 21).

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (SLP-INV) según criterios RECIST v1.1, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiográfica o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera antes. El objetivo principal se evaluó en la población por intención de tratar (ITT), que incluye todos los pacientes aleatorizados, independientemente de si recibieron o no la medicación en estudio. Los objetivos secundarios clave fueron la supervivencia global (SG) definida como el tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa, la tasa de respuesta objetiva (TRO) definida como el porcentaje de pacientes que alcanza respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP), la tasa de control de la enfermedad (TCE) definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan RC, RP o enfermedad estable (EE) y la duración de la respuesta (DR). Además, se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante resultados informados por los pacientes con los cuestionarios LCSS (escala de síntomas de cáncer de pulmón) y EQ-5D-5L (cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles). Los objetivos exploratorios incluyeron la supervivencia libre de progresión tras el siguiente tratamiento (SLP2), el tiempo de deterioro (TTD), el tiempo hasta el diagnóstico de metástasis cerebrales y en pacientes que recibieron osimertinib después de la progresión de la enfermedad, la SLP2 y SG, y estudio de biomarcadores.

Se aleatorizaron 449 pacientes, 224 en la rama de ramucirumab+erlotinib y 225 en la rama de placebo+erlotinib. Las características de los pacientes estaban bien balanceadas entre los dos brazos del estudio. El 77% de los pacientes eran asiáticos y el 22% caucásicos. El 51,9% de los pacientes eran ≥ 65 años y el 12,9% ≥ 75 años. Respecto a las características de la enfermedad, el 96,4% presentaban histología de adenocarcinoma y el 85,5% presentaba enfermedad metastásica (tabla 1).

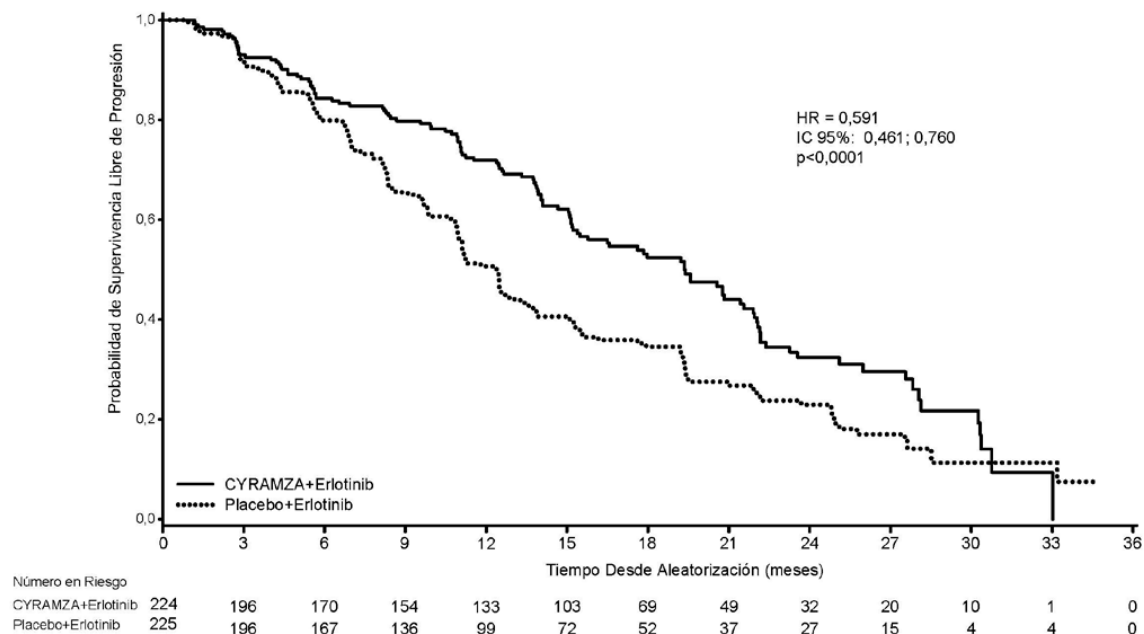
Tabla 1. Características de los pacientes

n (%)	RAM+ERL (N=224)	PBO+ERL (N=225)
-------	--------------------	--------------------

Sex	Female	141 (63)	142 (63)
Age	Median (Min-Max), years	65 (27-86)	64 (23-89)
Race ^a	Asian	172 (77)	174 (77)
	Caucasian	52 (23)	48 (21)
Smoking history	Never	134 (60)	139 (62)
ECOG performance status	0	116 (52)	119 (53)
Disease classification	Primary metastatic	195 (87)	191 (85)
	Recurrent metastatic	29 (13)	34 (15)
EGFR mutation type ^b	Exon 19 deletion	123 (55)	121 (54)
	Exon 21 (L858R) mutation	101 (45)	104 (46)
EGFR testing method ^b	therascreen® and cobas®	96 (43)	101 (45)
	Other ^c	127 (57)	124 (55)

Los resultados del objetivo principal del estudio (SLP-INV) con una mediana de seguimiento de 20,7 meses (rango, 0,1-35,4) y habiéndose producido el 54,5% de los eventos en el brazo de ramucirumab+erlotinib y el 70,2% en el brazo de placebo+erlotinib, mostraron una beneficio significativo en SLP a favor del brazo de ramucirumab+erlotinib: la mediana de SLP fue de 19,4 meses (IC 95%: 15,38 – 21,55) y 12,4 meses (IC 95%: 10,97-13,50) en la rama de placebo+ erlotinib, HR 0,591 (IC 95%: 0,461 – 0,760); $p < 0,0001$. Las tasas de SLP a los 12, 24 y 30 meses en el brazo de ramucirumab+erlotinib fueron del 71,9%, 32,4% y 21,7%, y en el brazo de placebo+erlotinib del 50,7%, 22,9% y 11,3% (Figura 1).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión de ramucirumab y erlotinib frente a placebo+erlotinib



Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos incluidos el tipo de mutación de EGFR, sexo, edad o hábito tabáquico (tabla 2).

Tabla 2. Análisis de la SLP por subgrupos

Category	Subgroup	RAM + ERL		PBO +ERL		Hazard Ratio	HR (95% CI)
		N	Events	N	Events		
Overall		224	122	225	158		0.640 (0.505, 0.812)
Gender	Male	83	43	83	64		0.505 (0.342, 0.747)
	Female	141	79	142	94		0.731 (0.541, 0.988)
Age	<65	102	57	114	92		0.534 (0.382, 0.745)
	≥65	122	65	111	66		0.771 (0.547, 1.088)
Geographical Region	East Asia	166	94	170	124		0.636 (0.485, 0.833)
	Other	58	28	55	34		0.605 (0.362, 1.010)
ECOG PS at Baseline	0	116	51	119	77		0.584 (0.409, 0.833)
	1	108	71	106	81		0.671 (0.487, 0.925)
Smoking History	Ever	64	32	73	55		0.579 (0.373, 0.899)
	Never	134	74	139	91		0.694 (0.510, 0.946)
	Unknown	26	16	13	12		0.237 (0.099, 0.565)
Disease Stage at Diagnosis	Stage IV	195	111	189	135		0.622 (0.483, 0.801)
	Other	29	11	34	21		0.735 (0.351, 1.540)
Liver Metastases at Baseline	Yes	21	12	24	17		0.480 (0.226, 1.020)
	No	203	110	201	141		0.652 (0.508, 0.838)
EGFR Mutation	Exon 19 deletion	123	64	120	84		0.651 (0.469, 0.903)
	Exon 21 mutation	99	58	105	74		0.618 (0.437, 0.874)
EGFR Testing Method	therascreen®/cobas®	96	46	101	74		0.397 (0.271, 0.581)
	Other	128	76	124	84		0.873 (0.639, 1.192)

<--Favors RAM+ERL Favors PBO+ERL-->

El análisis de SLP realizado por Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE), previamente especificado, fue consistente con la SLP-INV. La mediana de

SLP evaluada por RCIE fue de 16,5 meses el brazo de ramucirumab+erlotinib y de 11,1 meses en el brazo de placebo+erlotinib, con un HR estratificado de 0,671 (IC 95%: 0,518-0,869) similar al del primer análisis evaluado por el investigador. En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia del estudio RELAY para la población ITT.

Tabla 3: Resumen de los datos de eficacia del estudio RELAY en la población por intención de tratar (ITT).

	Cyramza y erlotinib N=224	Placebo y erlotinib N=225
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Número de eventos (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Mediana – meses (IC 95%)	19,4 (15,38; 21,55)	12,4 (10,97; 13,50)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,591 (0,461; 0,760)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0 <0,0001	
Análisis intermedio de supervivencia global		
Número de fallecimientos (%)	37 (16,5)	42 (18,7)
Mediana – meses (IC 95%)	NA	NA
Hazard Ratio (IC 95%)	0,832 (0,532; 1,303)	
Valor de p estratificado (Log-rank)	0,4209	
Tasa de respuesta objetiva (Respuesta Completa + Respuesta Parcial)		
Ratio – porcentaje (IC 95%)	76 (70,8; 81,9)	75 (69,0; 80,3)
RC, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
RP, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Duración de la respuesta		
	N = 171	N = 168
Número de acontecimientos (%)	101 (59,1)	128 (76,2,1)
Mediana – meses (IC 95%)	18,0 (13,86; 19,78)	11,1 (9,69; 12,29)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,619 (0,477; 0,805)	
Valor de p no estratificado (Log-rank)	0,0003	

Datos basados en la fecha de corte de datos del 23 de enero de 2019.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, NA= no alcanzado, RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; N = número total; SG = supervivencia global.

Para la evaluación de la SG se utilizó un diseño jerárquico: solo se evaluaba la SG si la SLP era significativa. Los datos de SG eran inmaduros en el momento del análisis final de la SLP (370 [82%] de los 449 pacientes censurados), y la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los brazos de tratamiento, (HR 0,832; IC 95%: 0,532-1,303; p=0,4206).

La tasa de respuesta (TR) fue similar en ambos brazos de tratamiento (76% y 75%), y la mediana de duración de respuesta (DR) fue superior en el brazo de ramucirumab+erlotinib (18,0 meses (IC 95%: 13,9-19,8) frente a 11,1 meses (IC 95%: 9,7-12,3); HR: 0,619 (IC 95%: 0,477-0,805; p = 0,0003). La tasa de control de la enfermedad fue similar en ambos brazos de tratamiento (95,1% vs. 95,6%, p=1,000). No hubo diferencias en el tiempo hasta la respuesta objetiva entre ambos brazos de tratamiento (mediana de 1,4 meses (rango: 0,9 a 21,9 meses).

En una actualización de datos posterior de septiembre de 2019, la mediana de SLP2 (variable exploratoria preespecificada) para ramucirumab+Erlotinib fue de 35,98 meses (IC 95%: 31,21 - NA) y de 29,17 meses (IC 95%: 24,77 - 37,82) para placebo+erlotinib (HR 0,755 (IC 95%: ,567-1,006), p= 0,0536). A fecha del corte de datos de 23-enero-2019, un 53,6% de los pacientes en el brazo de ramucirumab+erlotinib y un 69,3% en el brazo de placebo+erlotinib recibieron al menos una línea de tratamiento posterior. El tipo de tratamiento de la primera línea posterior fue similar en los dos brazos: un 24% de los pacientes recibieron quimioterapia (22,5% y 25,6% en los brazos de ramucirumab+erlotinib y placebo+erlotinib, respectivamente, principalmente quimioterapia basada en platino, y el 73% recibió un TKI-EGFR (74,2% vs. 72,4%), principalmente erlotinib (50,8% vs. 35,3%), osimertinib (15% vs. 22,4%) y gefitinib (6,7% vs. 5,8%). Un 3,3% vs. 1,9% recibieron inmunoterapia, respectivamente. El 28,1% de los pacientes del brazo de ramucirumab+erlotinib y el 33,8% del brazo placebo+erlotinib, recibieron una segunda terapia posterior, principalmente quimioterapia (42,9% y 56,6%, respectivamente) y un 54% vs. 31,6% recibió un TKI-EGFR, siendo osimertinib el más frecuente (41,3% vs. 25%, respectivamente). El tratamiento de la tercera línea posterior más frecuente fue osimertinib (41,3%) en el brazo de ramucirumab+erlotinib, mientras que en el brazo de placebo+erlotinib fue la quimioterapia (56,6%).

Utilizar erlotinib como brazo comparador se considera aceptable ya que, cuando se diseñó el estudio, era uno de los tratamientos estándar en esta población de pacientes. Con los datos actuales disponibles del estudio FLAURA, hubiera sido deseable utilizar como brazo comparador osimertinib (13). También existen datos a favor de la combinación de erlotinib + bevacizumab, que está autorizado pero no financiado en España.

Por otro lado, el estudio RELAY no permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales o con ECOG performance status de 2, condiciones frecuentes en CPNM con mutación de EGFR. Todavía no se disponen de datos de SG ya que en el momento del análisis final de la SLP los datos de SG eran todavía inmaduros.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

La cumplimentación de los cuestionarios de calidad de vida LCSS y EQ-5D-5L en ambos brazos de tratamiento fue alto, 96,4% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y 96,9% en el brazo de placebo+erlotinib para el cuestionario LCSS y del 97,6% para el cuestionario EQ-5D-5L en ambos brazos.

No se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta el deterioro (TTD) en las puntuaciones individuales de los ítems del cuestionario LCSS, excepto para la hemoptisis (HR 1,987 [IC 95%: 1,206-3,275]), ni en el tiempo hasta el deterioro en la puntuación total de LCSS (HR 0,962 [IC 95%: 0,690-1,343]). Tampoco se observaron diferencias significativas en el índice promedio de carga de síntomas (ASBI, por sus siglas en inglés, Average Symptom Burden Index), con HR 1,012 [IC 95%: 0,732-1,400]). En relación a la modificación del estado general de salud medido por el cuestionario EQ-5D-5L, se obtuvieron resultados similares en ambos brazos de tratamiento, sin ningún cambio estadísticamente significativo con respecto a la situación basal en la calidad de vida (21).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Metanálisis de Chen (22): incluye 7 artículos de 5 estudios con 1226 pacientes tratados con erlotinib + bevacizumab (4 estudios) o ramucirumab (1 estudio), y erlotinib +/- placebo. La combinación de erlotinib + antiangiogenico mejoró la SLP [HR = 0.59, IC 95%: 0.51–0.69, $P = 0.000$]; sin diferencias en TR, DR o SG. Sin embargo, se observó una mayor toxicidad grado 3-5, especialmente diarrea, rash, HTA y proteinuria

Metanálisis de Conforti (23): incluye los mismos estudios y obtiene las mismas conclusiones. Además se realizó un *Network meta-analysis* en el que se comparaba de forma indirecta la eficacia y toxicidad de Erlotinib + antangiogenico, ITK-EGFR de primera generación + quimioterapia y ITK-EGFR de segunda o tercera (dacomitinib o osimertinib). Si bien los 3 tipos de tratamiento demostraron un beneficio significativo frente a ITK-EGFR de primera generación, ninguno de los 3 demostró un beneficio en SLP en las comparaciones indirectas.

5.3. BIOMARCADORES: INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE SU VALOR Y DE LA DEFINICIÓN DE GRUPOS CON DISTINTO NIVEL DE BENEFICIO DE ACUERDO A ELLOS.

El estudio RELAY incluye pacientes con mutación activadora de EGFR en el exón 19 (delección) o 21 (Leu858Arg) detectada a nivel local. En ESMO 2020 se presentó una actualización de los datos de eficacia en función del subtipo de mutación, con un beneficio significativo en términos de PFS a favor de ramucirumab + erlotinib y con un beneficio similar en ambos subgrupos. El

beneficio observado en pacientes con mutación del exón 21 es superior al observado con la ITK-EGFR en monoterapia u otras combinaciones.

No se han identificado biomarcadores que permitan seleccionar el grupo de pacientes que puede conseguir un mayor beneficio con ramucirumab+erlotinib.

5.4. POSICIONAMIENTO DEL FÁRMACO Y SU INDICACIÓN A LO LARGO DE LA TRAYECTORIA DE LA ENFERMEDAD, ESPECIALMENTE EN LOS CASOS EN LOS QUE PUEDA TENER VARIAS INDICACIONES.

Ramucirumab en combinación con erlotinib está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutación activadora de EGFR, en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Este tratamiento desplazaría el uso de ITK-EGFR en monoterapia de primera y segunda generación, y reservaría el tratamiento con osimertinib a la progresión de ramucirumab y Erlotinib en los pacientes que presentaran la mutación de resistencia T790M.

5.5. POSICIONAMIENTO SEGÚN AGENCIAS REGULADORAS Y GUÍAS INTERNACIONALES.

a. Aprobaciones FDA y EMA

El 29 de mayo de 2020, la FD aprobó ramucirumab en combinación con erlotinib para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación de EGFR en el exón 19 (deleciones) o en el exón 21 (L858R).

El 12 de diciembre de 2019, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba un cambio en los términos de la autorización de comercialización del medicamento ramucirumab (Cytamza) y adoptar como nueva indicación la combinación de ramucirumab y erlotinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

b. Guías de práctica clínica internacionales

ESMO: En la actualización publicada el 15 de septiembre de 2020 de la guía ESMO de CPNM metastásico, publicado originalmente en 2018, se incluye que la combinación de ramucirumab y erlotinib se asocia con una mejoría de la SLP en comparación con erlotinib y placebo en el primer análisis intermedio, pero los datos aún son inmaduros (Puntuación ESMO-MCBS v1.1:3) (4).

NCCN: La guía NCCN v2.2021 de CPNM recomiendan el uso de ramucirumab+Erlotinib para el tratamiento del CPNM con mutación de EGFR de sensibilidad con un nivel de evidencia 2-A. El tratamiento recomendado para esta indicación es osimertinib (<https://www.nccn.org>)(7).

NICE: No ha sido evaluado por el NICE (a fecha del 30.06.2020)

c. Guía SEOM más reciente

No existe ninguna recomendación sobre la combinación de ramucirumab y erlotinib (cuando se redactó no disponían de los resultados del estudio RELAY) (5).

5.6. COSTE-OPORTUNIDAD DESDE UNA VERTIENTE CLÍNICA, DEFINIDO POR LA COMISIÓN COMO “QUÉ PIERDEN LOS PACIENTES QUE NO LO RECIBEN” Y ADICIONALMENTE “QUÉ CUESTA PARA LOS QUE LO RECIBEN”:

a. Coste-oportunidad general

Recibir esta combinación supone un beneficio en SLP respecto a los ITK-EGFR de primera generación, si bien a costa de una mayor toxicidad y la necesidad de un tratamiento endovenoso cada 2 semanas, si bien estas limitaciones no impactan en la calidad de vida de los pacientes según los datos del estudio RELAY.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

En el estudio RELAY la incidencia de eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 fue mayor en el grupo de ramucirumab+erlotinib que en el grupo de placebo+erlotinib (71,9% frente a 53,8%), así como los EA grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento (58,8% vs. 41,8%), EA graves (EAG) de cualquier grado (29,4% frente a 20,9%), EAG relacionados con el tratamiento (15,4% frente a 11,6%), o los abandonos del tratamiento por EA y EAG (13,1% vs. 10,7% y 4,5% vs. 4%, respectivamente) (19).

Los EA grado 3 más frecuentes en el grupo de ramucirumab+erlotinib fueron: hipertensión (23,5% vs. 5,3%), dermatitis acneiforme (14,9% vs. 8,9%) y diarrea (7,2% vs. 1,3%), y los EA grado 4 más frecuentes fueron aumento de ALT (0,9% vs. 1,3%) y alteraciones de la función hepática (0,9% vs. 0,9%) (Tabla 4).

Los EA de especial interés (EAEI) con ramucirumab reportados fueron la mayoría leves a excepción de la HTA y la toxicidad hepática. La HTA fue superior en el brazo de ramucirumab+erlotinib en comparación con el brazo de placebo+erlotinib (HTA cualquier grado: 45,2% vs. 12,0%; HTA grado ≥ 3 : 23,5% vs. 5,3%,

respectivamente), no hubo HTA grado 4 ó 5, aunque sí retrasos en la administración de dosis de ramucirumab por HTA (12%) y omisiones de dosis (1,0%). La proteinuria de cualquier grado fue más frecuente en el brazo de ramucirumab+erlotinib (34,4%) que en el brazo de placebo+erlotinib (8,4%), siendo principalmente de grado 1-2, en el 2,7% fue de grado 3 y sólo en el brazo de ramucirumab+erlotinib. En el brazo de ramucirumab+erlotinib, 19 pacientes (8,6%), incluidos todos los pacientes con proteinuria de grado 3 (proteína urinaria $\geq 3,5$ g/24 horas), interrumpieron el tratamiento con ramucirumab solo y continuaron el tratamiento con erlotinib y ningún paciente interrumpió el placebo o erlotinib solo debido a proteinuria.

La incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales de cualquier grado fue del 0,9% en el brazo de ramucirumab+erlotinib y no se comunicó en el brazo placebo+erlotinib, y hubo un infarto de miocardio grado 3 en el brazo de ramucirumab+erlotinib. Los acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) de cualquier grado ocurrieron en el 3,2% de los pacientes en el brazo de ramucirumab+erlotinib vs el 4,0% en el grupo de placebo+erlotinib, siendo de grado ≥ 3 en el 1,4% y 2,2%, respectivamente. También en el brazo de ramucirumab+erlotinib hubo una mayor incidencia de acontecimientos hemorrágicos (54,8% vs. 26,2%), no observándose diferencias en los acontecimientos hemorrágicos de grado ≥ 3 entre los brazos de tratamiento (1,8% en ambos brazos). La incidencia de hemorragia pulmonar grado ≥ 3 fue baja y similar entre los brazos de tratamiento (0,5% frente a 0,4%). También se observó una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal de cualquier grado en el brazo de ramucirumab+erlotinib vs el brazo de placebo+erlotinib (10,4% vs. 2,7%), siendo similar la hemorragia gastrointestinal grado ≥ 3 (1,4% vs. 0,4%) y se precisó ajustar la dosis en el 5,0% vs. 1,8%, respectivamente. Un paciente (0,5%) en el brazo de ramucirumab+erlotinib tuvo una perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento. La incidencia de complicaciones de cicatrización de heridas fue similar en ambos brazos de tratamiento (0,9% vs. 0,4%). La incidencia de insuficiencia hepática/lesión hepática de cualquier grado, fue mayor en el brazo de ramucirumab+erlotinib que en el brazo de placebo+erlotinib (63,3% vs. 53,3%, respectivamente) y AET relacionados con el laboratorio (61,5% frente a 49,3%, respectivamente), principalmente debido al aumento de las enzimas ALT y AST, que fueron de grado ≥ 3 , en el 14% y 12,4%, respectivamente (tabla 4).

La incidencia de neutropenia fue similar en ambos brazos de tratamiento (cualquier grado: 12,7% frente a 8,0%; grado ≥ 3 : 2,7% vs 1,3%, respectivamente) y no se comunicaron EAG, ni asociación entre la neutropenia o la neutropenia febril e infecciones.

Tabla 4. Eventos adversos del tratamiento, de cualquier causa, y eventos adversos de especial interés (ramucirumab) en la población de seguridad.

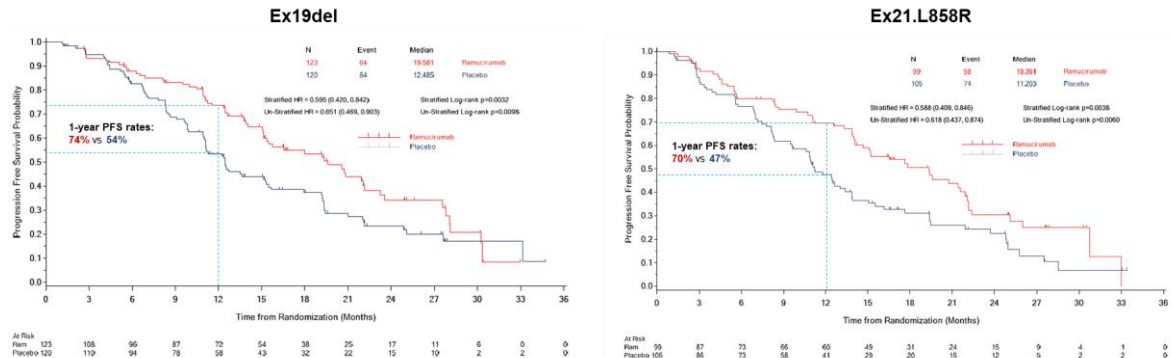
	Ramucirumab plus erlotinib group (n=221)			Placebo plus erlotinib group (n=225)		
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4
Treatment-emergent adverse events occurring in at least 20% of participants*						
Diarrhoea	139 (63%)	16 (7%)	0	157 (70%)	3 (1%)	0
Dermatitis acneiform	116 (52%)	33 (15%)	0	133 (59%)	20 (9%)	0
Paronychia	109 (49%)	9 (4%)	0	107 (48%)	7 (3%)	0
Hypertension	48 (22%)	52 (24%)	0	15 (7%)	12 (5%)	0
Alanine aminotransferase increased	75 (34%)	17 (8%)	2 (1%)	53 (24%)	14 (6%)	3 (1%)
Stomatitis	88 (40%)	4 (2%)	0	79 (35%)	3 (1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	81 (37%)	11 (5%)	0	48 (21%)	9 (4%)	1 (<1%)
Dry skin	82 (37%)	1 (<1%)	0	86 (38%)	5 (2%)	0
Alopecia	75 (34%)	0	0	44 (20%)	0	0
Proteinuria	69 (31%)	6 (3%)	0	19 (8%)	0	0
Epistaxis	74 (33%)	0	0	27 (12%)	0	0
Blood bilirubin increased	65 (29%)	3 (1%)	0	68 (30%)	2 (1%)	0
Decreased appetite	51 (23%)	6 (3%)	0	43 (19%)	4 (2%)	0
Nausea	55 (25%)	2 (1%)	0	42 (19%)	2 (1%)	0
Pruritus	49 (22%)	2 (1%)	0	64 (28%)	2 (1%)	0
Oedema peripheral	48 (22%)	2 (1%)	0	10 (4%)	0	0
Cough	47 (21%)	1 (<1%)	0	35 (16%)	0	0
Pyrexia	47 (21%)	0	0	27 (12%)	1 (<1%)	0
Rash	37 (17%)	2 (1%)	0	49 (22%)	5 (2%)	0
Treatment-emergent adverse events of special interest†						
Bleeding or haemorrhage events	117 (53%)	2 (1%)	1 (<1%)	55 (24%)	4 (2%)	0
Epistaxis	74 (33%)	0	0	27 (12%)	0	0
Gum bleeding	19 (9%)	0	0	3 (1%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage events	20 (9%)	2 (1%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Anal haemorrhage	6 (3%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	5 (2%)	0	0	4 (2%)	0	0
Pulmonary haemorrhage events	14 (6%)	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0
Haemoptysis	12 (5%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Hypertension	48 (22%)	52 (24%)	0	15 (7%)	12 (5%)	0
Proteinuria	70 (32%)	6 (3%)	0	19 (8%)	0	0
Venous thromboembolic events	4 (2%)	3 (1%)	0	4 (2%)	5 (2%)	0
Congestive heart failure	2 (1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
Fistula	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Healing complications	2 (1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Arterial thromboembolic events	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Liver failure, injury, or infection events	109 (49%)	27 (12%)	4 (2%)	92 (41%)	21 (9%)	7 (3%)
Alanine aminotransferase increased	75 (34%)	17 (8%)	2 (1%)	53 (24%)	14 (6%)	3 (1%)
Aspartate aminotransferase increased	81 (37%)	11 (5%)	0	48 (21%)	9 (4%)	1 (<1%)
Infusion-related reactions‡	6 (3%)	0	0	4 (2%)	0	0
Other treatment-emergent adverse events of interest						
Interstitial lung disease or pneumonitis§	3 (1%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

Todos los subgrupos se benefician del tratamiento con ramucirumab+erlotinib vs placebo+Erlotinib en el estudio RELAY. Concretamente, existe beneficio para los 2

subtipos de mutaciones activadoras, según los datos presentados en el congreso ESMO 2020 (24), (Figura 2):

Figura 2: SLP por subtipo de mutación de EGFR en el estudio RELAY



A diferencia de la combinación ramucirumab+ erlotinib, la alternativa osimertinib, un ITK-EGFR de tercera generación, ha demostrado un beneficio significativo en términos de SG además de SLP frente a los ITK-EGFR de primera generación en el ensayo clínico FLAURA, en todos los subgrupos, incluidos los 2 subtipos de mutación de EGFR. El perfil de toxicidad también fue favorable para osimertinib frente al brazo control (13).

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Aunque en el estudio RELAY los datos de calidad de vida son similares en ambas ramas de tratamiento, recibir este tratamiento supone para los pacientes tener que acudir al hospital cada 15 días para control y recibir un tratamiento intravenoso, además de una mayor toxicidad con la combinación.

En ocasiones, los pacientes acuden acompañados de sus cuidadores a las visitas y a los tratamientos, debiendo dejar posponer sus actividades laborales.

b. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

Para el sistema sanitario, el esquema ramucirumab+erlotinib supone un mayor número de visitas, analíticas, preparación del fármaco intravenoso, ocupación de hospital de día, así como un mayor gasto sanitario de las potenciales toxicidades derivadas del tratamiento.

c. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

No todos los pacientes con mutación de EGFR candidatos a recibir un tratamiento de primera línea son candidatos a recibir la combinación de ramucirumab + erlotinib. Debido a sus contraindicaciones, muchos pacientes con HTA, cardiopatía, eventos tromboembólicos o hemorrágicos, o que reciban tratamiento anticoagulante, no son tributarios de recibir ramucirumab.

En España se estimaron 29.638 casos en el año 2020, de los que aproximadamente 18000 (un 60%) presentan un estadio avanzado (25). Alrededor de 650 presentarán una mutación de EGFR, que en la mayoría de casos se trata de una mutación activadora (aproximadamente unos 575 pacientes). De estos pacientes, un porcentaje no despreciable puede presentar contraindicaciones para el tratamiento con ramucirumab.

En este estudio no se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales ni con ECOG ≥ 2 , por lo los pacientes con estas características, que son bastante habituales en pacientes con CPNM con mutación de EGFR, tampoco serían candidatos a recibir la combinación de ramucirumab + erlotinib.

5.8. ASPECTOS EN LOS QUE ES NECESARIA MÁS INFORMACIÓN, TANTO EN CUANTO A SU POSICIONAMIENTO, COMO A TOXICIDAD/CALIDAD DE VIDA O BIOMARCADORES, INCLUYENDO PROPUESTA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES RELEVANTES.

La única evidencia disponible de la combinación de ramucirumab+erlotinib proviene del estudio RELAY. En este estudio no se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales ni con ECOG ≥ 2 . Estas 2 condiciones son bastante frecuentes en pacientes con CPNM con mutación de EGFR por lo que sería interesante disponer de datos en estos subgrupos de pacientes, tanto de eficacia como de seguridad.

Todavía no se disponen de datos de SG ya que en el momento del análisis final de la SLP los datos de SG eran todavía inmaduros, el análisis final de SG se presentará en un futuro.

6. CONCLUSIONES

- **Categorización y breve resumen con un balance de los apartados anteriores**

En base a los resultados de la parte B del estudio de fase III RELAY, la combinación de ramucirumab+erlotinib en pacientes adultos con CPNM metastásico con mutaciones activadoras del EGFR sin tratamiento previo, ha

demostrado una mejoría en la mediana de SLP (variable principal del estudio) en 7 meses con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 41% respecto al comparador placebo+erlotinib (mediana de SLP-INV de 19,4 meses vs. 12,4 meses, HR 0,591; IC 95%: 0,461-0,760, $p < 0,0001$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la TRO entre ambos grupos de tratamiento (76,3% ramucirumab+erlotinib vs. 75% erlotinib, $p = 0,7413$), si bien la DR fue mayor en los pacientes tratados con ramucirumab+erlotinib en comparación con placebo+erlotinib (18 vs. 11,1 meses). Por el momento, no se dispone de resultados que confirmen la eficacia en términos de SG debido a la inmadurez de los resultados.

El análisis de subgrupos para SLP mostró resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados, excepto en pacientes mayores de 70 años. El beneficio fue significativo en los 2 tipos de mutaciones activadoras (del exón 19 o mutación exón 21). No se han identificado biomarcadores que permitan seleccionar el grupo de pacientes que puede conseguir un mayor beneficio con ramucirumab+erlotinib. No existen datos en pacientes con ECOG ≥ 2 ni en pacientes con metástasis cerebrales.

En referencia a la seguridad y toxicidad, la combinación de ramucirumab+erlotinib presentó una mayor toxicidad que placebo+erlotinib, con un mayor % de EAG y EA de grado ≥ 3 así como suspensiones del tratamiento por toxicidad, sin impactar en la calidad de vida de los pacientes. Los EA relacionados con ramucirumab y erlotinib más frecuentes fueron la hipertensión, proteinuria, infecciones y hemorragias.

No se dispone de una comparación directa de la combinación de ramucirumab+erlotinib en pacientes con CPNM metastásico y mutaciones activadoras de EGFR con los ITK-EGFR de segunda generación o con osimertinib, que es el tratamiento recomendado en esta indicación. Osimertinib es la opción preferente en primera línea de tratamiento de pacientes con CPNM metastásico y mutaciones activadoras de EGFR con los ITK-EGFR ya que ha demostrado un beneficio en supervivencia global, con una menor toxicidad que ramucirumab+erlotinib y una mejor conveniencia al no precisar un tratamiento intravenoso quincenal. Por otro lado, no disponemos de datos para el uso de la combinación de ramucirumab+erlotinib en pacientes con metástasis cerebrales, mientras que osimertinib ha demostrado actividad tanto en la prevención como control de las metástasis cerebrales (13).

7. RECOMENDACIONES FINALES

Con los datos disponibles de la combinación de ramucirumab+erlotinib y de las alternativas de tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico y mutaciones activadoras de EGFR, y en espera de datos de supervivencia global, la combinación de ramucirumab+erlotinib es una alternativa terapéutica como primera línea de tratamiento a los ITK-EGFR de primera generación en pacientes

con CPNM avanzado con mutaciones activadoras del EGFR, habiendo demostrado un mayor beneficio en supervivencia libre de progresión pero con peor perfil de toxicidad. No obstante, en este escenario, osimertinib se considera el tratamiento preferente al haber demostrado un beneficio en supervivencia global y con un perfil de seguridad más favorable.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'nonsmoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):287-93.
3. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers-A review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-311.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee
5. Majem M et al, SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019 Jan;21(1):3-17
6. Preusser M, Winkler F, Valiente M, Manegold C, Moyal E, Widhalm G, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open* 2018;3:e000262.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
8. Garrido P et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology *Clin Transl Oncol* (2020) 22:989–1003
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutationpositive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239-46.
10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-34.
11. Mok TS1, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (10): 947-57.
12. Yi-Long Wu, MD , Ying Cheng, MD, Xiangdong Zhou, MD, Ki Hyeong Lee, MD, Kazuhiko Nakagawa, MD, Seiji Niho, MD et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-

- small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017, 18 (11), 1454- 1466.
13. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382:41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
 14. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 20, Issue 5, 625 – 635. Published: April 08, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30035-X)
 15. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236–1244.
 16. Rosell R, Dafni U, Felip E, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):435–444.
 17. Ficha técnica de Cymraza® (ramucirumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf .
 18. Informe público de evaluación (European Public Assessment Report, EPAR) de Cymraza® (ramucirumab). Procedimiento: EMEA/H/C/002829/II/0033. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cyramza-h-c-2829-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 19. Nakagawa K et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1655-1669
 20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366.
 21. Kiyotaka Yoh, et al. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Current Medical Research and Opinion*, 36:10, 1667-1675
 22. Chen F et al. Efficacy and Safety of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors Plus Antiangiogenic Agents as First-Line Treatments for Patients With Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 904.
 23. Conforti F, et al. ConEGFR-TKI Plus Anti-Angiogenic Drugs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Dec; 4(6): pkaa064.

24. Nakawaga, ESMO 2020. RELAY, Erlotinib Plus Ramucirumab in Previously Untreated, EGFR-Mutated, Metastatic NSCLC: Outcomes by EGFR Mutation Type.
25. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, MSD, Pierre Fabre y Roche. Ha participado como consultor para Boehringer Ingelheim, BMS, Sanofi, Novartis, MSD, Roche y Takeda. Ha sido investigador en los estudios EURTAC, ARCHER, BELIEF y FLAURA.