

## Antecedents

- El càncer de pulmó (CP) és un dels càncers més freqüentment diagnosticats a nivell mundial. A l'Estat espanyol la incidència estimada de nous casos de CP per a l'any 2019 va ser de 29.503 casos. El CP continua sent la primera causa de mort per càncer a Espanya en els dos sexes, amb una supervivència a cinc anys global del 13 %, que disminueix fins a l'1 % en l'estadi metastàtic.(1)
- El càncer de pulmó no microcític (CPNM) representa aproximadament el 80 % - 90 % de tots els CP i es classifica segons la histologia en adenocarcinoma (≈ 40 %), carcinoma de cèl·lules grans (15 %) i carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoide (≈ 25-30 %).(2)
- La freqüència de mutacions en el receptor del factor de creixement epidèrmic humà (EGFR) és d'aproximadament el 10-14 % en la població.(3)
- Els ITK es poden classificar segons que es tracti d'inhibidors reversibles o irreversibles. Els ITK d'EGFR són el tractament d'elecció en aquells pacients amb un CPNM metastàtic o localment avançat i amb expressió de mutacions activadores de l'EGFR determinades mitjançant un test validat. (4), (5)
- Els ITK d'EGFR de primera generació, gefitinib i erlotinib, van ser autoritzats per l'Agència Europea del Medicament (EMA) el juliol del 2009 i l'abril del 2011, respectivament. Posteriorment, l'octubre del 2013, es va autoritzar afatinib, un ITK de segona generació.
- Les dades d'eficàcia i seguretat per a gefitinib es basen en l'assaig clínic IPASS(6), un estudi de fase III, obert i de no inferioritat respecte un esquema de quimioteràpia (QT) basat en un doblet de platí. La variable principal va ser la supervivència lliure de progressió (SLP).
- En la població amb mutacions EGFR positives especificada en l'anàlisi de subgrups, gefitinib va obtenir una mediana de SLP de 9,5 mesos, i la QT, una mediana de 6,3 mesos, amb un HR: 0,48 (IC 95 %: 0,36-0,64; p < 0,001).
- L'aprovació d'erlotinib es basa en dades de l'assaig clínic EURTAC(7), un estudi de fase iii, obert i de superioritat respecte QT de doblet de platí. La variable principal de l'estudi va ser la SLP, amb una mediana de 9,7 (8,4-12,3) mesos vs. 5,2 (4,5-5,8) mesos per a la QT (HR: 0,37; IC 95%: 0,25-0,54; p < 0,0001).
- Per a afatinib, les dades provenen de l'assaig clínic LUX-LUNG3(8), de fase iii, obert i de superioritat respecte QT de doblet de platí. La variable principal també va ser la SLP, en la qual afatinib va obtenir una mediana d'11,1 mesos vs. 6,9 mesos per a la combinació de QT (HR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,78; p < 0,001).
- El març del 2014, la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA) va avaluar els tres ITK d'EGFR per al tractament del CPNM localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR en pacients que no haguessin rebut tractament previ amb un ITK d'EGFR, i en va emetre recomanacions clíniques d'ús consistents en la presència de la mutació EGFR, un ECOG d'entre 0 i 2, i no haver rebut tractament previ amb un ITK d'EGFR per a la malaltia metastàtica o localment avançada.(9)
- Osimertinib i dacomitinib també han estat avaluats en primera línia. L'avaluació d'aquests tractaments per part del CAMH i la CFT-SISCAT s'ha realitzat molt recentment en el context de l'elaboració de les pautes d'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic (5) i, per tant, no se n'han pogut avaluar els resultats en salut segons els nous criteris d'ús recomanats.

## Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients amb CPNM avançat o metastàtic EGFR+ tractats amb erlotinib, gefitinib o afatinib en monoteràpia en l'àmbit del SISCAT i que estiguessin inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2011 i l'1 de juliol de 2020. S'han dut a terme les anàlisis següents:
- L'anàlisi de les característiques demogràfiques (edat i sexe) i clíniques (ECOG) a l'inici del tractament. S'hi han inclòs els pacients que disposaven de dades clíniques a l'inici del tractament.
- L'anàlisi del compliment dels criteris d'ús establerts per la CFT-SISCAT per a cada fàrmac i indicació avaluats en el PHF. S'han considerat tractaments avaluables per compliment dels criteris aquells iniciats amb posterioritat a la publicació i amb variables clíniques.
- L'anàlisi de resultats en salut ha comprès:
  - La resposta al tractament mitjançant la taxa de resposta global (TRG), que comprèn els pacients que assolixen una resposta completa i una resposta parcial com a millor resposta al tractament, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i els pacients amb malaltia estable com a millor resposta al tractament, segons el criteri clínic indicat a l'RPT.
  - La SLP des de la data d'inici del tractament fins a la data notificada del primer seguiment informat com a progressió, defunció o discontinuïtat per progressió, o fins a la data de l'extracció mitjançant el mètode de Kaplan-Meier (K-M).
  - La SG des de l'inici del tractament amb els fàrmacs objecte d'estudi fins a la data d'extracció o defunció mitjançant el mètode K-M. S'ha fet una vinculació de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, si és el cas, la data de defunció. S'ha calculat la SG acumulada a l'any i als dos anys

- L'SLP acumulada i la SG acumulada a un i dos anys, calculades mitjançant el mètode actuarial.
- La durada del tractament, calculada a partir de les dades de facturació.
- S'han exclòs de l'anàlisi de resultats els pacients sense dades de seguiment, aquells amb seguiment inferior a dos

mesos per ser avaluats i els que havien discontinuat el tractament per algun dels motius següents: trasllat de centre, inclusió en un assaig clínic, intervenció quirúrgica, comorbiditat o interacció amb altres fàrmacs.

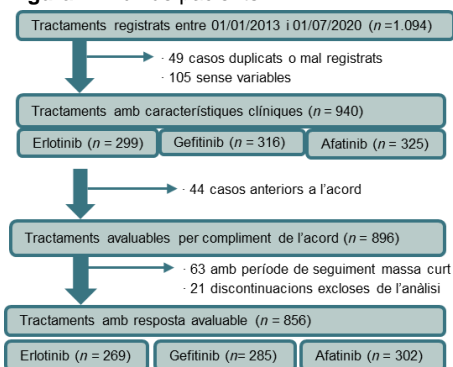
- L'anàlisi de la despesa dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades de facturació des de l'inici de la vinculació amb facturació (gener del 2011) fins al 31 de desembre de 2019.

## Resultats

- Durant el període d'estudi s'han registrat 1.094 tractaments, dels quals s'han descartat 49 registres per tractar-se de casos mal registrats i 105 tractaments per no tenir registrades variables, per la qual cosa han estat inclosos a l'anàlisi 940 tractaments. A la figura 1 es mostra el flux de pacients.

- S'han pogut avaluar els criteris clínics d'inici per a 940 pacients, i el compliment de l'acord i els resultats en salut per a 856 pacients. S'han exclòs del seguiment 84 pacients per no comptar amb prou temps de seguiment o presentar informació incompleta.

**Figura 1.** Flux de pacients.



- La taula 1 mostra les característiques clíniques a l'inici del tractament segons el fàrmac prescrit i el total.

**Taula 1.** Característiques clíniques dels pacients amb tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

	Afatinib (n = 325)	Erlotinib (n = 299)	Gefitinib (n = 316)	Total (n = 940)	
Sexe	Homes - n (%)	133 (40,9)	98 (32,8)	99 (31,3)	330 (35,1)
	Dones - n (%)	192 (59,1)	201 (67,2)	217 (68,7)	610 (64,9)
Edat	Mitjana (DE) anys	63,8 (11,5)	69,7 (10,8)	73 (11)	68,8 (11,8)
	Mediana (P25-P75)	65,1 (56,2-71,9)	71,3 (61,9-78)	75,6 (65,7-81,9)	70 (60,8-78,5)
	18 a 44 anys - n (%)	20 (6,2)	4 (1,3)	3 (0,9)	27 (2,9)
	45 a 54 anys - n (%)	54 (16,6)	28 (9,4)	21 (6,6)	103 (11)
	55 a 64 anys - n (%)	87 (26,8)	62 (20,7)	50 (15,8)	199 (21,2)
	65 a 74 anys - n (%)	112 (34,5)	101 (33,8)	76 (24,1)	289 (30,7)
	75 a 84 anys - n (%)	48 (14,8)	88 (29,4)	135 (42,7)	271 (28,8)
> = 85 anys - n (%)	4 (1,2)	16 (5,4)	31 (9,8)	51 (5,4)	
ECOG PS	0 - n (%)	114 (35,1)	71 (23,7)	68 (21,5)	253 (26,9)
	1 - n (%)	173 (53,2)	160 (53,5)	166 (52,5)	499 (53,1)
	2 - n (%)	33 (10,2)	56 (18,7)	69 (21,8)	158 (16,8)
≥ 3 - n (%)	5 (1,5)	12 (4)	13 (4,1)	30 (3,2)	

- En els tres tractaments, les dones representen entre el 60 % i el 70 % dels casos, cosa que resulta en el 64,9 % (n = 610) del total de pacients tractats. L'edat mitjana (DE) per al conjunt dels tractaments ha estat de 68,8 (11,8) anys, i l'edat mediana (P25-P75), de 70,1 (60,8-78,5) anys. Per rangs d'edat, els intervals d'entre 65 i 84 anys agrupen el 59,5 % dels pacients.
- Per al conjunt dels tractaments, l'ECOG PS basal ha estat de 0 per a 253 pacients (26,9 %) i d'1 per a 499 pacients (53,1%).

## Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- El compliment dels criteris clínics d'inici acordats per als 896 tractaments avaluable ha estat del 96,8 % (n = 867). Per a 37 pacients (3,2 %), el motiu d'incompliment d'aquests criteris ha estat presentar un ECOG > 2. Cap pacient havia rebut un ITK-EGFR previ i tots presentaven mutació activadora d'EGFR.

Per als fàrmacs, 280 pacients (95,9 %) tractats amb afatinib, 269 pacients (95,7 %) tractats amb erlotinib i 318 pacients (98,5 %) tractats amb gefitinib han complert les recomanacions clíniques d'ús de l'acord.

## Dades de seguiment i resultats en salut

- S'ha pogut avaluar la resposta de 856 tractaments, dels quals 302 han estat amb afatinib, 269 amb erlotinib i 285 amb gefitinib.

- La mediana (IQR) de seguiment dels pacients ha estat de 15,8 (7,9-29,8) mesos. Segons el tractament assignat, la mediana (IQR) de seguiment ha estat de 17,1 (8,6-31,4) mesos, 15 (7,4-31,3) mesos i 15,1 (7,8-27,2) mesos per als pacients tractats amb erlotinib, gefitinib i afatinib, respectivament.

- Per al conjunt dels tractaments, la mediana de SLP (IC 95 %) ha estat d'11,1 (10,2-12,2) mesos per als 856 pacients. Per als fàrmacs, afatinib, erlotinib i gefitinib han obtingut una mediana de SLP (IC 95 %) d'11,5 (9,8-13,3) mesos per a 302 pacients, 13,2 (11-15,5) mesos per a 269 pacients i 9,8 (8,4-11,1) mesos per a 285 pacients, respectivament.

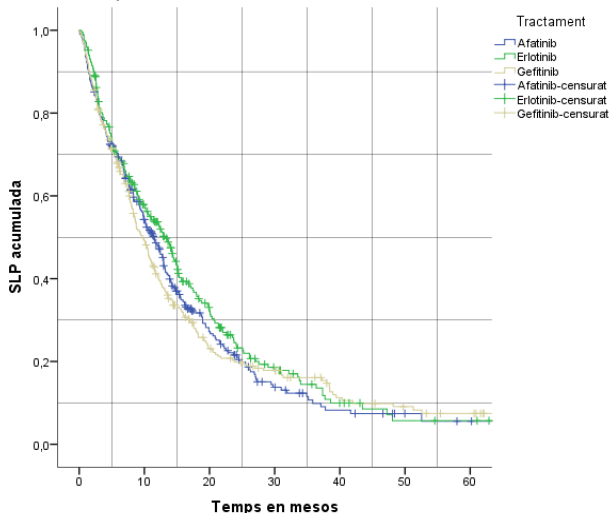
- A la taula 2 es mostren les dades analitzades amb relació a la SLP i a la figura 2 es mostra l'estimació de la SLP segons la corba de Kaplan-Meier (K-M).

**Taula 2.** SLP dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

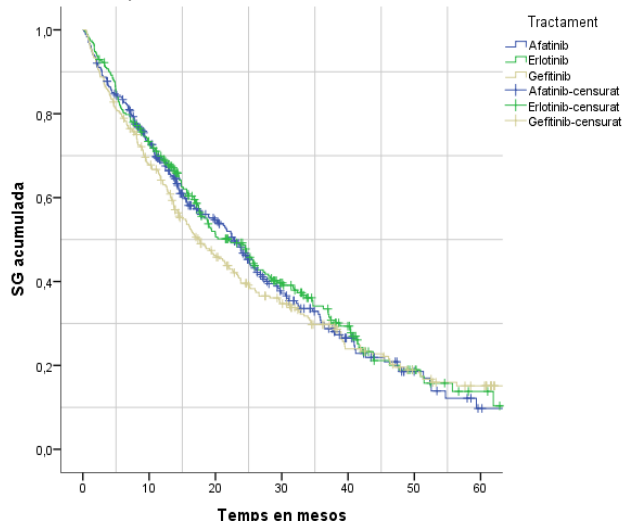
	Afatinib (n = 302)	Erlotinib (n = 269)	Gefitinib (n = 285)	Total (n = 856)
Sense informació - n (%)	-	-	-	-
Pacients avaluats - n (%)	302 (100)	269 (100)	285 (100)	856 (100)
Defuncions (%)	233 (77,2)	201 (74,7)	231 (81,1)	665 (77,7)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	11,5 (9,8-13,3)	13,2 (11-15,5)	9,8 (8,4-11,1)	11,1 (10-12,2)
P25-P75 de SG en mesos	4,2-21,5	4,9-23,7	4,2-19,2	4,4-21,4
SLP acumulada a 1 any - % (EE)	22 (2,6)	25,3 (2,9)	20,2 (2,5)	22,5 (1,6)
SLP acumulada a 2 anys - % (EE)	10,5 (2,3)	15 (2,7)	16,5 (2,4)	14,2 (1,4)

SLP: supervivència lliure de progressió; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard.

**Figura 2.** Corba de K-M de la SLP dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia.



**Figura 3.** Corba K-M de la SG dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia



**Taula 4.** SG dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

	Afatinib (n = 302)	Erlotinib (n = 269)	Gefitinib (n = 285)	Total (n = 856)
Sense informació - n (%)	-	-	-	-
Pacients avaluats - n (%)	302	269	285	856
Defuncions (%)	191 (63,2)	178 (66,2)	211 (74)	580 (67,8)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	22,8 (19,4-26,2)	22,1 (17,6-26,5)	17,6 (13,8-21,4)	20,4 (18,1- 22,8)
P25-P75 de SG en mesos	9,3-40,9	8,9-41,6	8,1-39,5	8,7-41,2
SG acumulada a un any - % (EE)	46,5 (3,1)	48,8 (3,2)	39,7 (3)	44,8 (1,8)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	30,3 (3,1)	33,9 (3,2)	29,9 (2,9)	31,4 (1,8)

SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard.

La millor resposta obtinguda al tractament segons el criteri de resposta informat pel clínic es mostra a la taula 3. El 2,3 % (n = 20) dels tractaments no s'han pogut avaluar per no tenir informada aquesta variable.

La TRG obtinguda pel conjunt dels tractaments ha estat de 65,8 % (n = 550), i la TBC, del 84,8 % (n = 709). Les TRG han estat similars entre els tres ITK d'EGFR: 69,3 % per a afatinib, 66,2 % per a erlotinib i 61,8 % per a gefitinib.

**Taula 3.** Resposta informada i taxes de resposta dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

	Afatinib (n = 302)	Erlotinib (n = 269)	Gefitinib (n = 285)	Total (n = 856)
No enregistrat % (n)	12 (4)	3 (1,1)	5 (1,8)	20 (2,3)
Avaluables % (n)	290 (96)	266 (98,9)	280 (98,2)	836 (97,7)
Resposta completa % (n)	20 (6,9)	20 (7,5)	25 (8,9)	65 (7,8)
Resposta parcial % (n)	181 (62,4)	156 (58,7)	148 (52,9)	485 (58)
Malaltia estable % (n)	46 (15,9)	52 (19,6)	61 (21,8)	159 (19)
Malaltia en progressió % (n)	32 (11)	28 (10,5)	26 (9,3)	86 (10,3)
No avaluable % (n)	11 (3,8)	10 (3,8)	20 (7,1)	41 (4,9)
Taxa de resposta % (n)	201 (69,3)	176 (66,2)	173 (61,8)	550 (65,8)
Taxa de benefici clínic % (n)	247 (85,2)	228 (85,7)	234 (83,6)	709 (84,8)

La SG s'ha avaluat en 856 pacients. La mediana de SG (IC 95 %) en aquests pacients ha estat de 20,4 (18,1-22,8) mesos. En els pacients tractats amb afatinib, erlotinib i gefitinib, la mediana de SG (IC 95 %) obtinguda ha estat de 22,8 (19,4-26,2) mesos; 22,1 (17,6-26,5) mesos, i 17,6 (13,8-21,4) mesos, respectivament. A la taula 4 es descriuen les dades principals de les SG obtingudes i la figura 3 mostra l'estimació de la SG segons la corba de K-M.

## Resultats en salut segons compliment de l'acord

S'han avaluat els resultats en salut per a 827 pacients segons el compliment de les recomanacions de l'acord. Per als 790 pacients que complien les recomanacions de l'acord, la mediana (IC 95 %) de SLP s'ha situat en 11 (9,9-12,1) mesos, mentre que la mediana (IC 95 %) de SG ha estat de 21,1 (18,8-23,4) mesos, la taxa de resposta ha estat de 66,8 % (n = 520), i la taxa de benefici clínic, del 76,2 % (n = 668).

Per als 37 pacients no complidors, la mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 6,2 (2,6-9,7) mesos; la mediana de SG (IC 95 %) de 6,3 (3,4-9,8) mesos; la taxa de resposta, de 36,8 % (n = 7), i la taxa de benefici clínic, del 73,7 % (n = 14).

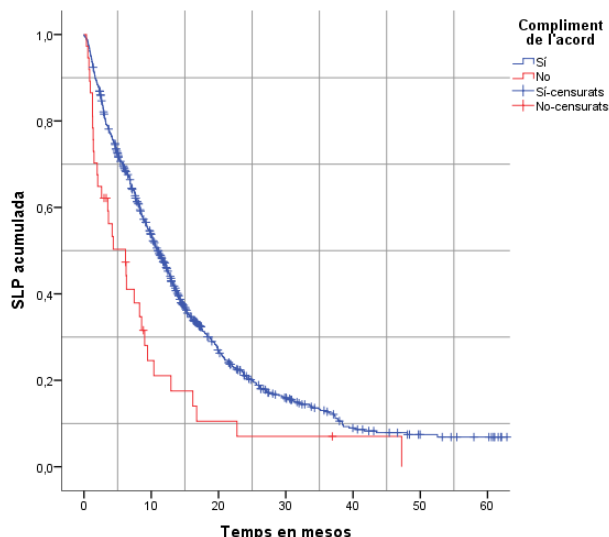
A la taula 5 es mostren els principals resultats d'ambdós grups i a les figures 4 i 5 es mostra la corba de K-M per a la SLP i la SG, respectivament.

**Taula 5.** Resultats en salut segons el compliment de l'acord dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

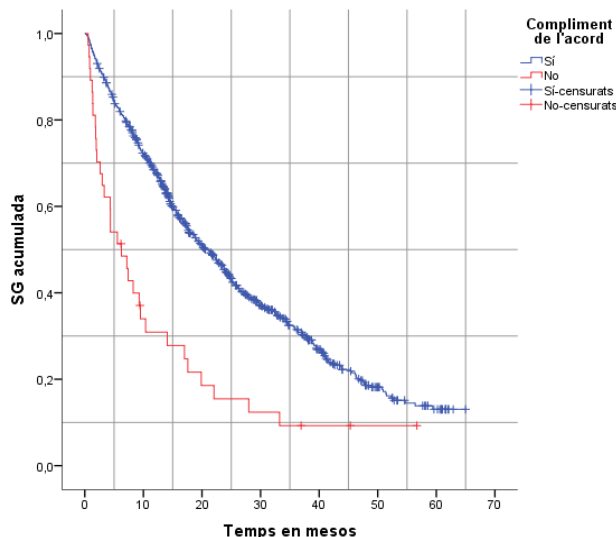
	Complex (n = 790)	No complex (n = 37)	Total (n = 827)
<b>SLP</b>			
Sense informació - n (%)	-	-	-
Pacients avaluats - n (%)	790 (100)	37 (100)	827 (100)
Defuncions (%)	611 (77,3)	32 (86,5)	643 (77,8)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	11 (9,9 - 12,1)	6,2 (2,6 - 9,7)	10,6 (9,6 - 11,7)
P25-P75 de SG en mesos	4,5 - 20,9	1,4 - 9,5	4,2 - 20,6
SLP acumulada a 1 any - % (EE)	22 (2)	8 (5)	21 (2)
SLP acumulada a 2 anys - % (EE)	13 (1)	8 (5)	13 (1)
<b>SG</b>			
Pacients avaluats - n (%)	790 (100)	37 (100)	827 (100)
Defuncions (%)	66,1	86,5	67
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	21,1 (18,8-23,4)	6,3 (3,2-9,8)	19,7 (17-22)
P25-P75 de SG en mesos	9-41,1	2 - 17	8,3-40,9
SG acumulada a 1 any - % (EE)	45 (1,9)	15,2 (6,2)	43,7 (1,8)
SG acumulada a 2 anys - % (EE)	31,9 (1,9)	9,2 (5)	30,9 (1,8)
<b>Resposta clínica</b>			
Pacients avaluats - n (%)	790 (100)	19 (51,4)	809 (97,8)
Millor TRG - n (%)	520 (66,8)	7 (36,8)	527 (66,1)
Millor TBC - n (%)	668 (76,2)	14 (73,7)	682 (85,6)

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard.

**Figura 4.** Estimació de K-M de la SLP dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia segons compliment de l'acord



**Figura 5.** Corba de K-M de la SG dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia segons compliment de l'acord



- S'han avaluat els resultats en salut per a 827 pacients segons el compliment de les recomanacions de l'acord. Per als 790 pacients que complien les recomanacions de l'acord, la mediana (IC 95 %) de SLP s'ha situat en 11 (9,9-12,1) mesos, mentre que la mediana (IC 95 %) de SG ha estat de 21,1 (18,8-23,4) mesos, la taxa de resposta ha estat de 66,8 % (n = 520), i la taxa de benefici clínic, del 76,2 % (n = 668).
- Per als 37 pacients no complidors, la mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 6,2 (2,6-9,7) mesos; la mediana de SG (IC 95 %), de 6,3 (3,4-9,8) mesos; la taxa de resposta, de 36,8 % (n = 7), i la taxa de benefici clínic, del 73,7 % (n = 14).
- A la taula 5 es mostren els principals resultats d'ambdós grups i a les figures 4 i 5 es mostra la corba de K-M per a la SLP i la SG, respectivament.

## Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (P25-P75) de tractament en mesos per als pacients que complien els criteris de seguiment ha estat de 10,6 (5,1-18,2) mesos. Per a erlotinib, la mediana de tractament ha estat d'11,4 (5,7-19) mesos; per a afatinib, d'11,1 (4,7-18,1) mesos, i per a gefitinib, de 9,6 (4,6-17) mesos.
- Un total de 134 tractaments eren actius en el moment de l'extracció, mentre que 806 tractaments restaven inactius.
- D'aquests últims, en 554 (68,7 %) es va informar sobre el motiu de discontinuació.
- El motiu principal va ser la progressió de la malaltia (62,8 %), seguit de la defunció (24,7 %), l'empitjorament de l'ECOG (19,9 %) i els efectes adversos (13,5 %). Afatinib va registrar una proporció de discontinuacions per efectes adversos superior a erlotinib i gefitinib (18,1 % vs. 9,4 % i 12,7 %, respectivament).

## Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 25 centres (des d'un fins a 184 pacients). Vuit centres han agrupat 704 pacients (el 69,6 %), mentre que set centres han tractat menys de deu pacients.
- A la taula 6 es mostren les dades desglossades sobre l'adequació dels criteris d'inici i els resultats en salut segons l'agrupació dels centres per nivells assistencials (major nivell assistencial [monogràfic [M], 6 i 5] o menor nivell assistencial [4, 3, 2 i altres] ≤ 4).
- La interpretació dels diferents valors observats en els centres s'ha de fer amb cautela, atès que l'anàlisi no té en compte dades relacionades amb la gravetat, la complexitat i les comorbiditats dels casos tractats en cada centre.

**Taula 6.** Compliment de l'acord i dels resultats en salut per agrupació de nivells assistencials

Indicadors	Agrupació de nivell assistencial			
	M, 6 i 5		≤ 4	
	Pacients	Mediana (P25-P75)	Pacients	Mediana (P25-P75)
Compliment de l'acord	698	93,9 % (90,1-96)	198	100 % (90,6-100)
SLP en mesos	684	10,6 (9-11,8)	172	9,5 (8,3-14,2)
Millor TRG (%)	668	60,6 % (50-67,3)	168	66,7 % (51,0-85,2)
SG en mesos	668	20,4 (15,4-24,4)	172	19 (14,8-27,7)

TRG: taxa de resposta global; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25-percentil 75.

## Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de pacients amb dades de facturació és de 1.048. La despesa estimada per a les indicacions avaluades des del gener del 2011 fins al desembre del 2019 ha estat de 21.390.276 euros.
- S'ha estimat un cost en els tractaments en primera línia de 6.677.483 euros per als 325 pacients als quals s'ha prescrit afatinib, de 6.751.345 euros per als 386 pacients als quals s'ha prescrit erlotinib i de 7.961.477 euros per als 337 pacients als quals s'ha prescrit gefitinib. (Taula 7)

**Taula 7.** Cost econòmic dels tractaments per al CPNM EGFR+ en primera línia

	Pacients	Cost (€)	Cost mitjà/pacient (€)
2013	56	686.217,01	12.253,88
2014	130	1.370.360,49	10.541,23
2015	256	2.942.376,15	11.493,66
2016	348	3.811.676,91	10.953,09
2017	369	4.177.417,96	11.320,92
2018	349	4.193.383,06	12.015,42
2019	366	4.208.844,54	11.499,58
<b>Total</b>	<b>1.048</b>	<b>21.390.276,12</b>	<b>20.410,57</b>

## Paral·lelismes amb les dades de l'evidència científica

- A la taula 8 es mostren les característiques basals i els principals resultats en salut dels pacients inclosos en els assaigs pivots emprats en el procediment d'harmonització i els pacients registrats a l'RPT.
- Entre els pacients inclosos en els assaigs i els pacients registrats a l'RPT s'observen diferències en tots els grups de tractament: els pacients de l'RPT inicien tractament a edats més avançades i la proporció de pacients amb ECOG  $\geq 2$  és més elevada.
- Per contra, la proporció de dones és similar, excepte per a gefitinib, en què és molt superior per als pacients dels assaigs clínics.
- Les SLP observades són més prolongades per als pacients de l'RPT que per als pacients dels assaigs clínics. Les millors TRG i TBC són similars per a ambdues poblacions.
- En canvi, la mediana de SG ha estat més elevada per als pacients dels assaigs clínics en tots els fàrmacs. Aquests resultats s'han d'avaluar amb cautela, ja que l'avaluació de la resposta en el context d'un assaig clínic difereix de la pràctica clínica habitual.

**Taula 8.** Característiques clíniques i resultats dels pacients registrats a l'RPT i la dels pacients inclosos als assaigs clínics de referència

	Afatinib		Erlotinib		Gefitinib	
	LUX-LUNG3 <sup>7</sup>	RPT	EURTAC <sup>6</sup>	RPT	IPASS <sup>5,(10)§</sup>	RPT
Pacients a l'inici	230	325	86	299	609//132	316
Edat mediana (RIQ), anys	61,5 (28-86)	65 (56-72)	65 (56-72)	71 (62-78)	57 (24-84)	76 (66-82)
Dones (%)	63,9	59,1	67	67,2	79,5	68,7
ECOG 0 (%)	40	35,1	31	23,7	25,8*	21,5
ECOG 1 (%)	60	53,2	55	53,5	64,2*	52,5
ECOG 2 (%)	-	10,2	14	18,7	10,0*	21,8
ECOG 3 (%)	-	1,5	-	4	-	4,1
Mutació EGFR + (%)	100	100	100	100	21,7	100
Pacients en el seguiment	230	302	86	269	609/132	285
Durada mediana (RIQ) del tractament, en mesos	11	11,1 (4,7-18,1)	8,2	11,4 (5,7-19)	5,6	9,6 (4,6-17)
Mediana de seguiment	16,4	15,1	18,9	17,1	5,8	15,1
Mediana SLP (IC 95 %), en mesos	11,1	11,5 (9,8-13,3)	9,7 (8,4-12,3) // 10,4	13,2 (11-15,5)	5,7 // 9,5	9,8 (8,4-11,1)
Mediana SG (IC 95 %), en mesos	28,2	22,8 (19,4-26,2)	19,3 (14,7-26,8) // 22,9	22,1 (17,6-26,5)	18,8	17,6 (13,8-21,4)
Taxa de resposta global (%)	56,1	69,3	58	66,2	43 // 71,2	65,8
Taxa de benefici clínic (%)	90	85,2	-	85,7	72,9 // 91,7	84,8
Resposta completa (%)	ND	6,9	2	7,5	0,8 // 2,3	8,9
Resposta parcial (%)	ND	62,4	61	58,7	42,2 // 68,9	52,9
Malaltia estable (%)	ND	15,9	ND	19,6	29,9 // 20,5	21,8
Malaltia en progressió (%)	ND	11	ND	10,5	21,2 // 7,6	9,3
No avaluables (%)	ND	3,8	ND	3,8	5,9 // 0,8	7,1
Discontinuations (%)	71,3	60,2	ND	59,4	40,6	67
Per progressió (%)	81,1	69,3	-	68,4	-	58,1
Per èxitus (%)	13,8	18,1	13	9,4	36,6	30,9
Efectes adversos (%)	-	20,2	-	25,6	-	12,7

§ L'assaig IPASS va analitzar els resultats per al global de la mostra i per subgrups segons mutació EGFR. Després de la dada global es proporciona la dada del subgrup amb mutació EGFR+ (n = 132).

\*En l'assaig IPASS es caracteritzava l'estat funcional amb el WHO index en lloc de l'ECOG.

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; RIQ: rang interquartil; IC 95 %: interval de confiança del 95%; ND: no disponible.

## Conclusions

- Es presenta l'anàlisi de dades informades pels prescriptors per a 1.094 pacients diagnosticats de càncer de pulmó no microcític metastàtic i tractats amb afatinib, erlotinib o gefitinib en primera línia en el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) que han estat inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) entre l'1 de gener de 2015 i l'1 de juliol de 2020.
- S'han avaluat 940 pacients que tenien registrada la informació mínima per a l'anàlisi.
- Del conjunt de pacients, 610 (64,9 %) han estat dones, i l'edat mitjana (DE) ha estat de 68,8 (11,8) anys.
- Els criteris clínics d'ús establerts en l'acord s'han complert en el 96,8 % dels pacients dels 896 avaluables.
- La durada mediana (RIQ) ha estat de 10,6 (5,1-18,2) mesos. Per a 856 pacients amb resultats en salut, la TRG ha estat del 65,8 %; la mediana de SLP (IC 95%), de 15,8 (7,9-29,8) mesos, i la mediana de SG de 20,4 (18,1-22,8) mesos.
- La despesa total acumulada des del 2013 ha estat de 21.390.276,12 €. El cost mitjà per pacient ha estat de 20.410,57 €.
- En general, s'ha observat variabilitat segons les agrupacions de nivells assistencials en el nombre de pacients tractats, el percentatge d'adequació de l'acord i els resultats en salut, tot i que la interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, la complexitat i les comorbiditats dels casos en cada centre.

## Bibliografia

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. 2019. p. 2 pant.
2. American Cancer Society. Acerca del cáncer de pulmón. 2019;1-14.
3. Ettinger, D. S.; Wood, D. E.; Chair, V.; Aisner, D. L.; Akerley, W.; Bauman, J. R. et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Non-Small Cell Lung Cancer. 2020.
4. Masood, A.; Kancha, R. K.; Subramanian, J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: Focus on afatinib. *Semin Oncol.* 2019;46(3):271-83.
5. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic [Internet]. 2021 [consulta: 6 maig 2021]. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/5792>
6. Mok, T. S.; Wu, Y-L.; Thongprasert, S.; Yang, C-H.; Chu, D-T.; Saijo, N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* Setembre 2009;361(10):947-57.
7. Rosell, R.; Carcereny, E.; Gervais, R.; Vergnenegre, A.; Massuti, B.; Felip, E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Març 2012;13(3):239-46.
8. Yang, J. C. H.; Sequist, L. V.; Geater, S. L.; Tsai, C. M.; Mok, T. S. K.; Schuler, M. et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: A combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):830-8.
9. Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'afatinib, erlotinib i gefitinib per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic amb mutacions activadores de l'EGFR i que no hagin rebut tractament previ [Internet]. Barcelona; 2014. Disponible a: [https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveïdors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/gefitinib/dictamen\\_gefitinib.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/gefitinib/dictamen_gefitinib.pdf)
10. Satouchi, M.; Ichinose, Y.; Nishiwaki, Y.; Ohe, Y.; Yamamoto, N.; Katakami, N. et al. Final Analysis of Overall Survival (OS) in the IPASS, an International Multicenter Phase III Study on Gefitinib and Carboplatin/Paclitaxel for Treatment-naïve NSCLC Patients. *Haigan.* 1 abril 2012;52:153-60.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Miriam Umbria, Montse Gasol, Javier Martínez, Gemma Puig, els autors del grup de treball de les [Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic](#), Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

**Informe d'avaluació de resultats del Tractament del CPNM metastàtic EFGR positiu amb inhibidors d'ITK en primera línia. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021**

Paraules clau: càncer de pulmó no microcític metastàtic, teràpia dirigida, resultats en salut



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>