

Antecedents

- El càncer colorectal (CCR) és el segon càncer més freqüent en el conjunt de la població i una de les principals causes de mort a Europa.¹ En el moment del diagnòstic s'estima que el 25 % dels pacients presenta metàstasi i gairebé el 50 % dels pacients amb CCR en desenvoluparà.²
- Hi ha estudis que estimen una supervivència global (SG) d'aproximadament 30 mesos en els pacients amb tractament per al càncer colorectal metastàtic (CCRM), xifra que representa un notable increment respecte als anys anteriors quan només es disposava de la quimioteràpia (QT) convencional.³ S'han comercialitzat medicaments de teràpia dirigida per al tractament del càncer colorectal metastàtic, com ara els anticossos monoclonals: bevacizumab i aflibercept (anti VEGF [factor de creixement de l'endoteli vascular]), cetuximab i panitumumab (anti EGFR [factor de creixement epidèrmic]).
- Es disposa d'una àmplia varietat d'estudis que avaluen l'eficàcia i seguretat dels quatre anticossos monoclonals amb diferents esquemes de quimioteràpia.

El desenvolupament clínic dels anticossos monoclonals per al tractament del CCRM s'ha produït de manera paral·lela a un increment progressiu del coneixement de la fisiopatologia, incloent biomarcadors tumorals KRAS, entre d'altres. La presència de mutacions a l'oncogen RAS s'ha confirmat com un marcador predictiu negatiu de resposta a anticossos anti EGFR en CCRM. No es disposa de cap biomarcador per als anti VEGF.

- En el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), l'any 2011 es va avaluar l'ús dels anticossos anti EGFR i anti VEGF en combinació amb QT per al tractament del CCRM en primera línia. En l'acord s'establien els criteris clínics d'ús en base a quatre aspectes: l'objectiu del tractament, l'estat mutacional del gen RAS, el valor de l'ECOG i la combinació QT utilitzada. L'octubre de 2018, es van tornar a avaluar aquests tractaments i es van modificar els criteris establerts el 2011.⁴ De la mateixa manera, al 2015 es van establir els criteris d'ús dels fàrmacs en segona línia o posteriors.⁵

Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients tractats amb anticossos monoclonals anti VEGF (bevacizumab i aflibercept) o anti EGFR (cetuximab i panitumumab) en primera i segona línia per al càncer colorectal metastàtic (CCRM) a l'àmbit del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut des de l'1 de gener de 2018 fins al 31 de desembre de 2022.
- El grau de compliment dels criteris clínics d'ús de l'Acord s'ha estudiat per als quatre tractaments avaluats al PHF i s'han exclòs de l'anàlisi els pacients dels quals no es disposava de dades clíniques a l'inici del tractament. S'han estudiat també les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients que han rebut aquests tractaments.
- Els resultats en salut inclouen l'avaluació clínica de la resposta al tractament determinada pel metge o metgessa considerant la millor resposta obtinguda. S'ha calculat la taxa de resposta global (TRG), que comprèn la resposta completa i la resposta parcial, i la taxa de benefici clínic (TBC), que comprèn els dos criteris anteriors i la malaltia estable. S'han exclòs de l'anàlisi de seguiment i resultats els tractaments dels pacients sense dades de seguiment

i aquells que encara no havien assolit un temps de viut setmanes per ser avaluats.

- S'ha estimat la SG des de l'inici del primer tractament fins a la data d'extracció o defunció. S'ha fet una vinculació de les dades de l'RPT amb les del Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, si escau, la data de defunció. Per a l'anàlisi de la supervivència lliure de progressió (SLP), s'ha calculat el temps des de la data d'inici del tractament fins a la data notificada del primer seguiment registrat de progressió de la malaltia, defunció, discontinuïtat per progressió o data d'extracció. Per a ambdues variables s'han estimat les funcions de supervivència segons el mètode Kaplan-Meier i s'han analitzat les diferències entre grups (mecanisme d'acció i compliment o no dels acords) amb el mètode log-rang.
- La despesa total, el cost per pacient i l'avaluació de la durada mitjana estimada dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades dels pacients registrats a l'RPT durant el període avaluat dels quals es disposa d'informació de facturació.

Resultats

- La figura 1 mostra el flux de pacients i tractaments. Durant el període avaluat s'han registrat dades de 5.342 tractaments per a 4.150 pacients amb CCRm, 3.050 (57 %) en primera línia i 2.292 (43 %) en segona línia o posteriors. Després d'excloure els tractaments sense dades d'inici i clíniques, s'ha analitzat un total de 5.212 tractaments, 2.990 en 1L i 2.222 en 2L. Per avaluar-ne la resposta, s'han exclòs 939 (16 %) tractaments que no tenien prou temps de seguiment o que presentaven informació incompleta. Els tractaments amb resposta clínica avaluable han estat un total de 4.403, 2.669 en 1L i 1.734 en 2L o posteriors.

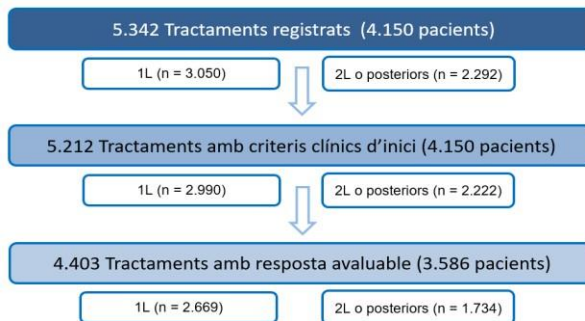


Figura 1. Flux de pacients

Evolució del nombre de tractaments

- En primera línia, els tractaments s'han iniciat majoritàriament amb bevacizumab (n = 1.815), xifra que suposa gairebé el triple de tractaments que amb panitumumab (n = 620) i cetuximab (n = 615), una tendència creixent al llarg dels anys d'estudi. En segona línia també trobem majoritàriament tractaments amb anti VEGF, amb aflibercept (n = 889) i bevacizumab (n = 753), que suposen el 72 % dels tractaments enfront del 28 % dels anti EGFR, cetuximab (n = 385) i panitumumab (n = 265).
- En el 99,77 % dels tractaments de primera línia en pacients amb RAS mutat s'ha utilitzat bevacizumab, mentre que amb RAS no mutat s'ha utilitzat principalment panitumumab (39 %) i cetuximab (38,9 %). En línies posteriors, aflibercept (60,9 %) i bevacizumab (38,2 %) han estat els tractaments més utilitzats en pacients amb RAS mutat, i s'observa un ús similar dels quatre fàrmacs en pacients amb RAS no mutat (cetuximab, n = 372; bevacizumab, n = 323; panitumumab, n = 260; aflibercept, n = 238).

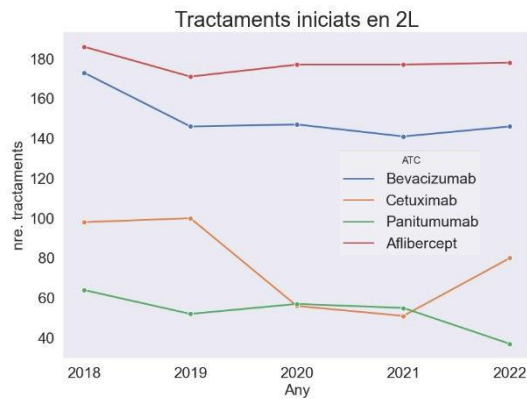
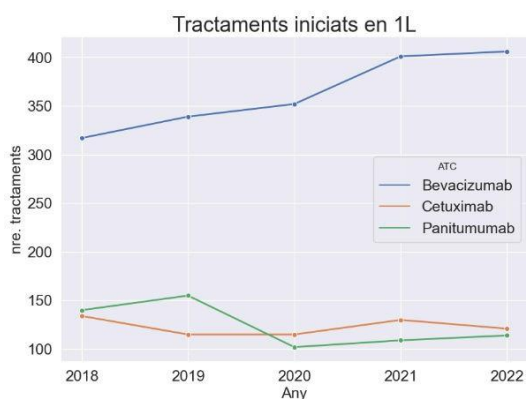


Figura 2. Evolució del nombre de tractaments registrats anualment.

Característiques demogràfiques i clíniques

Taula 1. Característiques demogràfiques i clíniques de la població a l'inici del tractament.

| | Primera línia | | | Segona o posteriors | | |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Dones | Homes | Total | Dones | Homes | Total |
| N (%) | 1.064 (36,19) | 1.876 (63,81) | 2.940 | 439 (36,28) | 771 (63,72) | 1.210 |
| Mediana edat (RIQ) | 66,0 (57,0-75,0) | 68,0 (60,0-74,0) | 67,0 (59,0-74,0) | 66,0 (57,0-74,0) | 68,0 (61,0-74,0) | 67,0 (60,0-74,0) |
| Majors de 65 (%) | 544 (51,13 %) | 1.079 (57,52 %) | 1.623 (55,2 %) | 223 (50,8 %) | 449 (58,24 %) | 672 (55,54 %) |
| ECOG 0-1 | 1.031 (96,9 %) | 1.821 (97,07 %) | 2.852 (97,01 %) | 424 (96,58 %) | 739 (95,85 %) | 1.163 (96,12 %) |
| ECOG 2 | 33 (3,1 %) | 54 (2,88 %) | 87 (2,96 %) | 15 (3,42 %) | 32 (4,15 %) | 47 (3,88 %) |
| ECOG 3 | 0 (0,0 %) | 1 (0,05 %) | 1 (0,03 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) |
| RAS mutat | 504 (47,37 %) | 780 (41,58 %) | 1.284 (43,67 %) | 221 (50,34 %) | 364 (47,21 %) | 585 (48,35 %) |
| RAS no mutat | 494 (46,43 %) | 994 (52,99 %) | 1.488 (50,61 %) | 200 (45,56 %) | 388 (50,32 %) | 588 (48,6 %) |
| Malaltia resecable | 25 (2,35 %) | 35 (1,87 %) | 60 (2,04 %) | - | - | - |
| Malaltia pot. resecable | 356 (33,46 %) | 617 (32,89 %) | 973 (33,1 %) | - | - | - |
| Malaltia irreseccable | 683 (64,19 %) | 1.224 (65,25 %) | 1.907 (64,86 %) | - | - | - |
| Mediana CEA (RIQ) | 17,8 (4,4-77,0) | 13,0 (4,0-74,6) | 14,0 (4,3-77,0) | 12,0 (4,0-57,0) | 15,0 (4,8-64,0) | 14,0 (4,5-62,4) |
| Combinació amb QT més utilitzada | Bevacizumab + FOLFOX | Bevacizumab + FOLFOX | Bevacizumab + FOLFOX | Aflibercept + FOLFIRI | Aflibercept + FOLFIRI | Aflibercept + FOLFIRI |

- En ambdues línies de tractament, el 36 % dels pacients eren dones i tenien una edat mediana de 67,0 anys. El 55 % eren majors de 65 anys, xifra més alta en el cas dels

homes (58 %) que en les dones (51 %). El 53 % dels pacients presentaven un RAS no mutat i el 47 % un RAS mutat.

Compliment dels criteris clínics d'inici i recomanacions de l'Acord

- Un 80 % dels tractaments s'han adherit als criteris de l'Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT- SISCAT). En primera línia l'adequació als criteris arriba fins al 91,37 %, amb el criteri d'objectiu del tractament com a

motiu principal d'incompliment. En segona línia o posteriors el compliment ha estat del 64,54 %, amb la combinació quimioteràpica com a principal motiu d'incompliment en el 88,03 % dels casos. No s'ha trobat diferències estadísticament significatives entre homes i dones.

| | Primera línia | | | Segona línia o posteriors | | | Total |
|-----------------------------|---------------|------------|------------|---------------------------|------------|-------------|-------------|
| | Dones | Homes | Total | Dones | Homes | Total | |
| Compliment % | 90,84 | 91,67 | 91,37 | 62,73 | 65,58 | 64,54 | 79,93 |
| Motius d'incompliment % (n) | | | | | | | |
| Objectiu del tractament | 62,5 (25) | 48,61 (35) | 53,57 (60) | - | - | - | 6,28 (60) |
| Combinació QT | 27,5 (11) | 36,11 (26) | 33,04 (37) | 88,89 (288) | 87,5 (455) | 88,03 (743) | 81,59 (780) |
| RAS mutat | 10,0 (4) | 13,89 (10) | 12,5 (14) | 1,54 (5) | 2,5 (13) | 2,13 (18) | 3,35 (32) |
| ECOG | 0,0 (0) | 1,39 (1) | 0,89 (1) | 9,57 (31) | 10,0 (52) | 9,83 (83) | 8,79 (84) |

Taula 2. Compliment dels criteris clínic de l'acord.

Dades de seguiment i resultats en salut

Millor resposta

- Dels 5.212 tractaments iniciats, en 4.403 (84,4 %) s'havia registrat informació de seguiment de dades clíniques. Dels 809 tractaments sense dades de seguiment, 631 (78 %) eren casos on el període de seguiment havia estat massa curt per poder comunicar aquesta informació i 178 (22 %)

corresponen a casos sense dades. La taula 3 mostra l'avaluació clínica de la millor resposta al tractament determinada pel metge en funció de la línia del tractament i el grup terapèutic utilitzat.

| | Primera línia | | | Segona línia o posteriors | | |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
| | Anti EGFR n = 1095 | Anti VEGF n = 1.574 | Total n = 2669 | Anti EGFR n = 511 | Anti VEGF n = 1.223 | Total n = 1.734 |
| Malaltia en progressió (%) | 78 (7,12) | 145 (9,21) | 223 (8,36) | 87 (17,03) | 185 (15,13) | 272 (15,69) |
| Malaltia estable (%) | 178 (16,26) | 350 (22,24) | 528 (19,78) | 145 (28,38) | 463 (37,86) | 608 (35,06) |
| Resposta parcial (%) | 706 (64,47) | 915 (58,13) | 1.621 (60,73) | 230 (45,01) | 470 (38,43) | 700 (40,37) |
| Resposta completa (%) | 98 (8,95) | 114 (7,24) | 212 (7,94) | 21 (4,11) | 39 (3,19) | 60 (3,46) |
| No avaluable (%) | 35 (3,20) | 50 (3,18) | 85 (3,18) | 28 (5,48) | 66 (5,40) | 94 (5,42) |
| Taxa de resposta global (%) | 804 (73,42) | 1.029 (65,37) | 1.833 (68,67) | 251 (49,12) | 509 (41,62) | 760 (43,83) |
| Taxa de benefici clínic (%) | 982 (89,68) | 1.379 (87,61) | 2.361 (88,45) | 396 (77,50) | 972 (79,48) | 1.368 (78,89) |

Taula 3. Resposta als tractaments.

- En primera línia de tractament trobem una TRG del 68,67 %, 65,37 % en el cas dels tractaments anti VEGF i 73,42 % en els anti EGFR. La TBC s'ha situat en el 88,45 %. Respecte a les segones línies o posteriors, la TRG ha estat del 43,83 %, 41,62 % en els anti VEGF i 49,12 % en els anti EGFR. La TBC en aquest cas ha estat

del 78,89 %. S'han trobat diferències significatives en la TRG entre els anti VEGF i els anti EGFR en favor d'aquests últims, tant en primera ($p < 0,001$) com en segona línia o posteriors ($p = 0,005$). No s'han trobat diferències entre els tractaments que compleixen l'Acord i els que no, ni entre homes i dones.

Supervivència global (SG)

- En primera línia, la supervivència global ha estat de 25,2 (24,01-26,51) mesos de mediana. S'han observat diferències estadísticament significatives segons el grup terapèutic utilitzat en primera línia, que va ser de 29,8 mesos per als anti EGFR i de 22,3 mesos en el cas dels

anti VEGF. En segona línia o posteriors la mediana de SG ha estat de 15,34 (14,42-16,2) i no s'han trobat diferències significatives entre els dos grups terapèutics. Tampoc no s'han trobat diferències significatives en la SG segons si el tractament compleix o no els criteris de l'Acord.

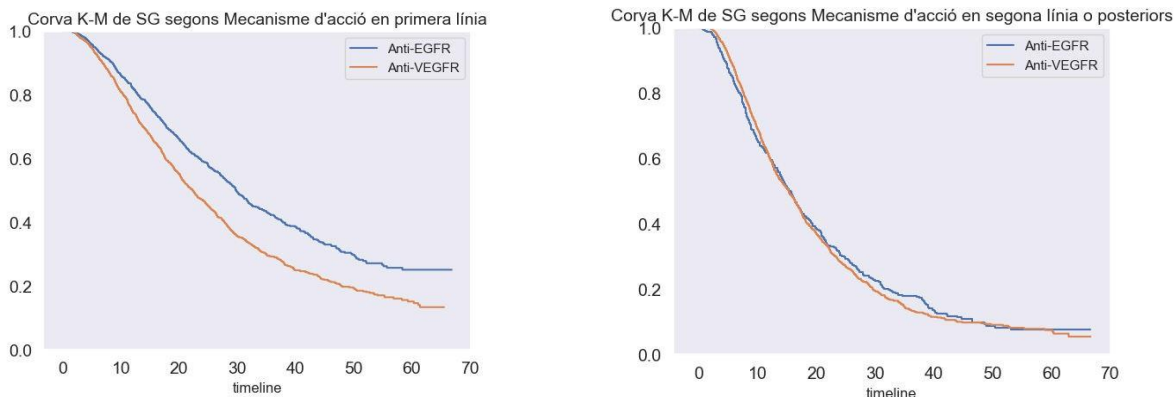


Figura 4. Corbes de SG segons grup terapèutic.

| | Primera línia (n = 2.739) | Segona o posteriors (n = 1.834) |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| SG superior a 1 any (%) | 71,4 % (n = 1.955) | 65,76 % (n = 1.041) |
| Mediana (RIQ) SG anti EGFR | 29,79 (28,09-31,8) (n = 1.115) | 15,54 (14,13-16,72) (n = 551) |
| Mediana (RIQ) SG anti VEGF | 22,34 (20,93-23,75) (n = 1.624) | 15,34 (14,19-16,33) (n = 1.283) |
| Log-rang (p) | < 0,001 | 0,667 |

Taula 4. Medianes de SG segons grup terapèutic.

Supervivència lliure de progressió (SLP)

- La mediana de la supervivència lliure de progressió és, com en el cas de la SG, superior en els tractaments de primera línia, 11,76 (11,23-12,38) mesos, enfront dels

tractaments de segona línia, de 7,82 (7,19-8,74) mesos. No s'han trobat diferències respecte al grup terapèutic o al compliment o no dels criteris de l'Acord.

| | Primera línia (n = 1.887) | Segona o posteriors (n = 1.289) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| SLP superior a 1 any (%) | 23,9 % (n = 451) | 15,83 % (n = 204) |
| Mediana (IC 95 %) SLP anti EGFR | 12,25 (11,56-13,83) (n = 759) | 7,79 (6,96-8,74) (n = 400) |
| Mediana (IC 95 %) SLP anti VEGF | 11,46 (10,84-12,35) (n = 1.128) | 8,02 (7,13-8,97) (n = 889) |
| Log-rang (p) | 0,179 | 0,905 |
| Mediana (IC 95 %) SLP compleixen l'Acord | 11,92 (11,3-12,52) (n = 1.665) | 8,74 (7,59-9,26) (n = 747) |
| Mediana (IC 95 %) SLP no compleixen l'Acord | 11,07 (10,12-14,19) (n = 182) | 7,62 (6,77-8,54) (n = 493) |
| Log-rang (p) | 0,711 | 0,122 |

Taula 5. Medianes de SLP segons grup terapèutic i compliment de l'acord.

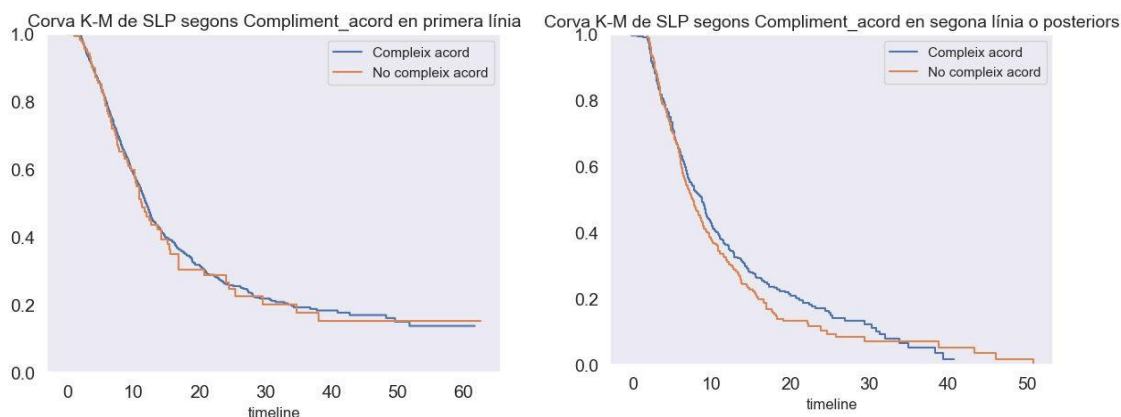


Figura 5. Corbes de SLP segons compliment de l'acord.

Durada del tractament i motius de discontinuació

- La mediana (RIQ) de la durada dels tractaments en primera línia dins del període considerat ha estat de 7,0 (3,8-11,6) mesos, mentre que en els tractaments de segona línia o posteriors ha estat de 4,8 (2,3-8,4) mesos. De 5.035 tractaments finalitzats, només es va registrar el motiu de

discontinuació en 1.810 casos (35,9 %). Els principals motius de discontinuació van ser la progressió de la malaltia, la intervenció quirúrgica (més en primera línia), la toxicitat inacceptable, l'èxitus i l'empitjorament de l'ECOG.

| | Primera línia | Segona o posteriors | Total |
|--|----------------|---------------------|----------------|
| Nre. de tractaments finalitzats (%) | 2.807 | 2.228 | 5.035 |
| Mediana durada tractaments mesos (RIQ) | 7,0 (3,8-11,6) | 4,8 (2,3-8,4) | 6,0 (3,0-10,2) |
| Discontinuarions registrades n (%) | 858 (30,5) | 952 (42,7) | 1810 (35,9) |
| Motiu de la discontinuació % | | | |
| - Progressió de la malaltia | 31,35 | 41,81 | 36,85 |
| - Intervenció quirúrgica | 19,81 | 4,83 | 11,93 |
| - Toxicitat inacceptable | 14,57 | 11,24 | 12,82 |
| - Èxitus | 12,70 | 19,43 | 16,24 |
| - Empitjorament de l'ECOG | 10,49 | 15,13 | 12,93 |

Taula 6. Tractaments finalitzats, durades dels tractaments i motius de discontinuació.

Despesa i impacte pressupostari

| Any | Import activitat | Nombre de pacients | Cost/pacient | Increment despesa | Increment anual % |
|------|------------------|--------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| 2018 | 18.601.378 | 1.680 | 11.072,25 | | |
| 2019 | 19.133.652 | 1.754 | 10.908,58 | 532.274 | 2,90 % |
| 2020 | 17.804.190 | 1.713 | 10.393,57 | -1.329.462 | -6,90 % |
| 2021 | 17.375.175 | 1.807 | 9.615,48* | -429.014 | -2,40 % |
| 2022 | 17.920.649 | 1.879 | 9.537,33 | 545.473 | 3,10 % |

Taula 7. Evolució de la despesa del tractament del CCRm. *Comercialització d'un biosimilar de bevacizumab, novembre del 2020

- La taula 7 mostra la despesa dels tractaments del CCRm a partir de l'any 2018. El cost dels tractaments per pacient/any s'ha anat reduint al llarg dels anys, però el nombre total de pacients facturats s'ha anat incrementant lleugerament dels 1.680 de l'any 2018 als 1.879 del 2022. El cost anual dels tractaments ha oscil·lat a l'entorn dels 18 milions d'euros a causa de l'equilibri entre l'augment del nombre de pacients

i la reducció del cost per pacient. La despesa total acumulada és de 90.840.000 €.

- El percentatge de la despesa del CCRm respecte al total de la medicació hospitalària d'administració ambulatoria (MHDA) l'any 2022 va ser de l'1,31 %. Aquest percentatge s'ha anat reduint durant el període d'estudi.

| Any | Despesa CCRm | Despesa MHDA | % |
|------|--------------|---------------|--------|
| 2019 | 19.133.652 | 1.090.383.779 | 1,75 % |
| 2020 | 17.804.190 | 1.169.825.388 | 1,52 % |
| 2021 | 17.375.175 | 1.280.782.097 | 1,36 % |
| 2022 | 17.920.649 | 1.371.819.011 | 1,31 % |

Taula 8. Evolució de la despesa del tractament del CCRm respecte a la despesa MHDA

Anàlisi per centres

- Els 4.403 tractaments en els que s'ha pogut avaluar la resposta s'han utilitzat en un total de 27 centres, en un nombre que ha variat des d'1 fins a 600 tractaments en el període estudiat. S'han iniciat 3.252 (73,85 %) tractaments en els 11 centres de nivells 5, 6 i monogràfics, i 1.151 (26,15 %) tractaments en 16 centres de nivells ≤ 4. La proporció entre tractaments de primera i segona línia o

posterior és relativament alta en els centres amb major nombre de pacients, amb una proporció més equilibrada de tractaments en els centres amb menor nombre de pacients. Les dades dels tractaments de pacients que disposaven de variables clíniques per al càlcul dels resultats en salut es mostren a la taula 9 segons el nivell assistencial dels centres.

| Nivell assistencial (n) | Primera línia | | Segona o posteriors | |
|--------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | M, 5 i 6 (2014) | 2, 3 i 4 (655) | M, 5 i 6 (1.238) | 2, 3 i 4 (496) |
| Mediana (RIQ) compliment | 93,7 (90,0-97,8) | 88,8 (82,4-91,3) | 60,2 (35,1-69,6) | 67,7 (61,4-81,9) |
| Mediana (RIQ) durada | 8,0 (5,2-12,9) | 7,7 (4,7-11,1) | 6,1 (3,9-9,7) | 6,1 (4,0-9,5) |
| Mediana (RIQ) TRG | 70,6 (61,7-74,8) | 66,7 (52,3-69,9) | 43,4 (26,1-48,3) | 37,8 (29,6-48,0) |
| Mediana (IC 95 %) SG | 25,56 (23,91-26,77) | 25,1 (23,22-27,89) | 15,87 (14,85-16,65) | 16,23 (14,42-17,84) |
| Log-rang (p) | 0,891 | | 0,831 | |

Taula 9. Avaluació de la resposta comparant els centres segons el nivell assistencial

- S'observa un valor lleugerament superior en la TRG en els centres amb majors nivells assistencials respecte dels de menor nivell, que no és estadísticament significativa en primera línia ($p = 0,067$), però sí en segona línia ($p = 0,035$). No s'observen diferències estadísticament significatives respecte a la SG segons el nivell assistencial dels centres

(primera línia: $p = 0,891$; segona línia o posteriors: $p = 0,831$). S'ha de tenir en compte que la interpretació d'aquests valors ha de considerar que no es disposa de dades sobre la variabilitat en la gravetat, la complexitat i les comorbiditats dels casos de cada centre.

Comparació dels pacients inclosos a l'RPT amb les evidències emprades al Programa d'harmonització

- L'avaluació dels tractaments per al CCRm va tenir en compte les dades d'eficàcia provinents de set assaigs clínics pivots recollits en els informes del PHF.3 S'han seleccionat les dades de les mateixes variables clíniques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics per tal de comparar-los amb el grup de pacients registrats a l'RPT (taula 7). No obstant això, cal destacar que en els assaigs clínics existeix heterogeneïtat respecte als pacients inclosos segons els tractaments sistèmics previs rebuts. Del total de pacients amb resposta avaluable de l'RPT, s'han fet quatre subgrups segons el tractament per ser comparables als assaigs clínics: cetuximab + FOLFOX, cetuximab + FOLFORI, bevacizumab + QT i panitumumab RAS no mutat.
- S'observen algunes diferències respecte a les característiques clíniques a l'inici del tractament dels

pacients registrats a l'RPT en comparació amb les característiques dels pacients inclosos als assaigs clínics. L'edat dels pacients a l'inici del tractament és lleugerament superior en els de l'RPT, així com el percentatge d'homes en el cas dels tractaments amb cetuximab. D'altra banda, el percentatge de pacients amb RAS mutat en els assaigs OPUS és del 45,6 %, mentre que en el cas de l'RPT és del 0 %. La SLP és inferior en les dades de l'RPT que en les dels assaigs, mentre que la SG i la durada dels tractaments són superiors en l'RPT, excepte en el grup bevacizumab amb QT, que són inferiors. Una de les diferències més rellevants s'observa en els valors de millor resposta al tractament, sent superiors en les dades de l'RPT. L'altra diferència destacada és el percentatge de discontinuacions, que és molt inferior en l'RPT en comparació amb els assaigs clínics, atès que la variable discontinuació moltes vegades no es registra a l'RPT.

| | Cetuximab + FOLFOX | | Cetuximab + FOLFORI | | Bevacizumab + QT | | Panitumumab RAS no mutat | |
|-------------------------|---------------------|------|------------------------|-------|-----------------------|-------|--------------------------|------|
| | OPUS ^{6,7} | RPT | CRYSTAL ^{8,9} | RPT | Hurwitz ¹⁰ | RPT | PRIME ^{11,12} | RPT |
| N | 169 | 306 | 599 | 207 | 402 | 1573 | 325 | 551 |
| Proporció d'homes (%) | 53 | 68 | 61,6 | 71,5 | 59 | 59,2 | 67 | 68,8 |
| Edat mediana (rang) | 62 | 66 | 61 | 66 | 60 | 68 | 62 | 66 |
| ECOG 0 (%) | 39 | 50,3 | 55,1 | 49,8 | 58 | 51,65 | 59 | 44,1 |
| ECOG 1 (%) | 53 | 46,7 | 41,4 | 48,3 | 41 | 46,44 | 35 | 53 |
| ECOG 2 (%) | 9 | 2,9 | 3,5 | 1,9 | < 1 | 1,9 | 6 | 2,9 |
| RAS mutat (%) | 45,6 | - | 35,7 | 1 | - | 72,5 | - | - |
| RAS no mutat | 48,5 | 99,7 | 52,8 | 99 | - | 18,7 | 100 | 100 |
| RAS desconegut (%) | 5,9 | 0,3 | 11,5 | - | - | 8,83 | - | - |
| Durada mediana (mesos) | 5,6 | 7,9 | 5,8 | 8,3 | 9,4 | 8,0 | 6 | 7,8 |
| SLP (mesos) | 7,2 | 6,9 | 8,9 | 7 | 10,6 | 6,9 | 10 | 6,9 |
| SG (mesos) | 18,3 | 19,0 | 19,9 | 23,9 | 20,3 | 17,4 | 23,9 | 21,9 |
| Millor TRG (%) | 46 | 79,4 | 46,9 | 68,60 | 44,8 | 65,4 | 57,1 | 73 |
| Resposta completa (%) | 1 | 9,5 | 0,5 | 12,56 | 3,7 | 7,2 | <1 | 7,6 |
| Resposta parcial (%) | 44 | 69,9 | 64,4 | 56,04 | 41 | 58,1 | 57 | 65,3 |
| Discontinuacions (%) | 85,2 | 17,3 | 98,8 | 15 | 80,2 | 18 | 94 | 20,7 |
| Progressió malaltia (%) | 60,4 | 5,88 | 68,8 | 5,3 | 50,5 | 7,8 | 49 | 7,1 |
| Efectes adversos (%) | 8,3 | 3,27 | 8,8 | 1,45 | 8,4 | 2,2 | 19 | 3,1 |
| Èxitus (%) | 6,3 | 1,31 | 4,4 | 1,93 | 3,5 | 1,8 | 5 | 2 |

Taula 10. Comparació de les característiques demogràfiques, clíniques i de resposta de la població d'estudi amb els assaigs clínics analitzats pel PHF.

Conclusions

- En els 1.015 tractaments, els fàrmacs més utilitzats han estat els anti-TNF (ADA, IFX, GOL) que han representat el 63,1 %, seguit de VDZ (26,2 %) i TFB (10,6 %).
- Entre els anys 2018-2022 s'han registrat **5.342 tractaments** per a 4.150 pacients diagnosticats amb CCRm. L'**edat mediana** ha estat de **67,0 anys**, tant en els pacients amb tractaments de primera línia com en els de segona i posteriors. En ambdós grups quasi el **64 %** dels pacients tractats **van ser homes**.
- S'ha utilitzat **bevacizumab en el 99,77 %** dels tractaments **de primera línia** en pacients amb **RAS mutat**, mentre que amb **RAS no mutat** s'ha utilitzat **panitumumab (39 %) i cetuximab (38,9 %)**. En **línies posteriors**, **aflibercept (60,9 %) i bevacizumab (38,2 %)** han estat els tractaments més utilitzats en pacients amb **RAS mutat**, amb un ús similar dels quatre fàrmacs en pacients amb **RAS no mutat**.
- El **80 %** dels tractaments **complien els criteris** establerts pel PHF. El **tipus de QT** utilitzada **en combinació** amb el tractament **amb anticossos i l'objectiu del tractament** han estat els motius d'incompliment més freqüents.
- La taxa de resposta global (**TRG**) ha estat del **68,7 %** per als pacients de **primera línia** i del **43,8 %** per als de **segona línia o posteriors**. La taxa de benefici clínic (**TBC**) ha estat del **88,5 %** i del **78,9 %**, respectivament.
- La **supervivència global (SG)** ha estat **de 25,2 mesos en primera línia** i de **15,34 en segona línia o posteriors**. S'han observat diferències estadísticament significatives **en primera línia** segons el tipus d'anticòs utilitzat, amb **una SG més alta** en els tractaments amb **anti EGFR enfront dels anti VEGF**.
- La **despesa total acumulada (2018-2022)** és d'aproximadament **91 milions d'euros**, amb una **despesa anual al voltant dels 18 milions d'euros**. El percentatge sobre la **despesa total de MHDA ha passat de l'1,75 % a l'1,31 %**. El cost dels tractaments per pacient/any s'ha anat reduint al llarg dels anys, amb un increment del nombre anual de pacients tractats.
- S'han tractat pacients en **27 centres**, i els centres de **nivell 5, 6 i monogràfics** agrupen el **73,85 %** dels tractaments. **No s'ha observat variabilitat** en la **supervivència global** en salut segons el nivell assistencial del centre.

Bibliografia

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. Eur J Cancer 2018; 103: 356-387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014; 25 supl. 3: iii1-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu260.
3. Ikoma N, Raghav K, Chang G. An update on randomized clinical trials in metastatic colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2017; 26 (4): 667-687. DOI: 10.1016/j.soc.2017.05.007.
4. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús de cetuximab, panitumumab i bevacizumab per al tractament del càncer colorectal metastàtic en primera línia. 2018.
5. Comissió Farmacoterapèutica, Servei Català de la Salut. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de cetuximab, panitumumab, bevacizumab, aflibercept i regorafenib per al tractament del càncer colorectal metastàtic en segona línia i posteriors. 2015. [Enllaç al document del acord](#)
6. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27(5): 663-671. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
7. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011; 22 (7): 1535-1546. DOI: 10.1093/annonc/mdq632.
8. Van Cutsem E, Kohne C, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360 (14): 1408-1417. DOI: 10.1056/NEJMoa0805019.
9. Van Cutsem E, Kohne C, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011; 29 (15): 2011-2019. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091.

10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (23): 2335-2342. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
11. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (31): 4697-4705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
12. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25 (7): 1346-1355. DOI: 10.1093/annonc/mdu141

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Guillermo Tarrasó, Miriam Umbria, Lourdes Leon, Jose Luis Manzano, Montse Gasol, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament del càncer colorectal metastàtic amb anticossos anti VEGF o anti EGFR . Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2024.

Paraules clau: càncer colorectal metastàtic, anit VEGF, anti EGFR, tractaments biològics i RPT.



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>