



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

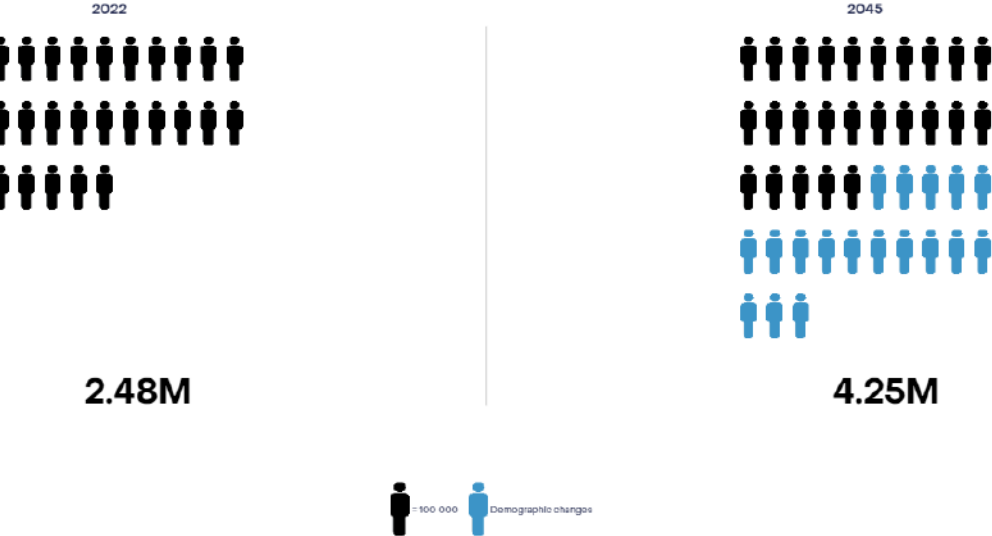


TERAPIA CON INHIBIDORES TIROSINA QUINASA EGFR DE PRIMERA GENERACIÓN EN CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO O RECURRENTE. RESULTADOS DE SOBREVIDA EN POBLACIÓN URUGUAYA

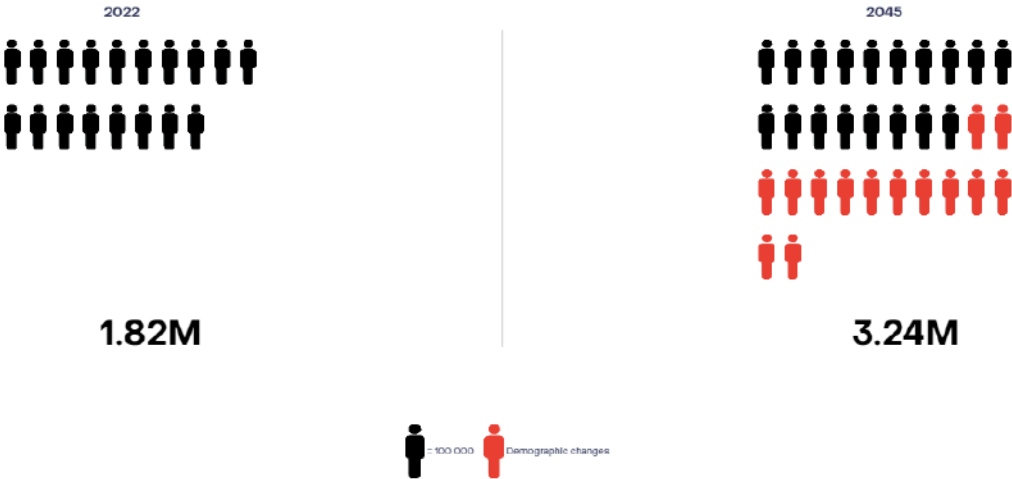
Monografía: Dr. Alejandro Pérez

Tutores: Dra. Clara Rodríguez, Dr. Mauricio Cuello

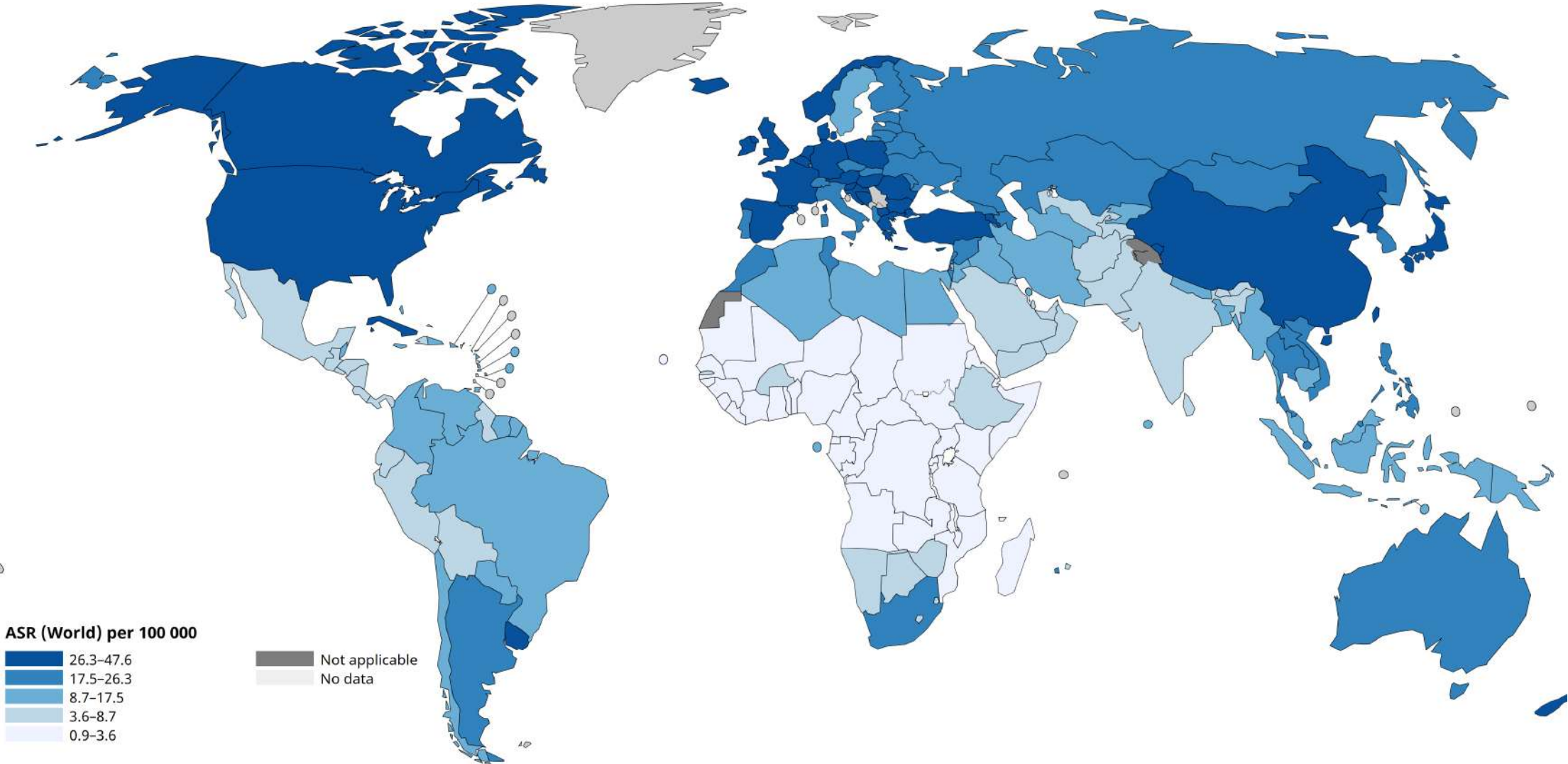
NÚMERO ESTIMADO DE NUEVOS CASOS 2022 - 2045



NÚMERO ESTIMADO DE MUERTES 2022 - 2045

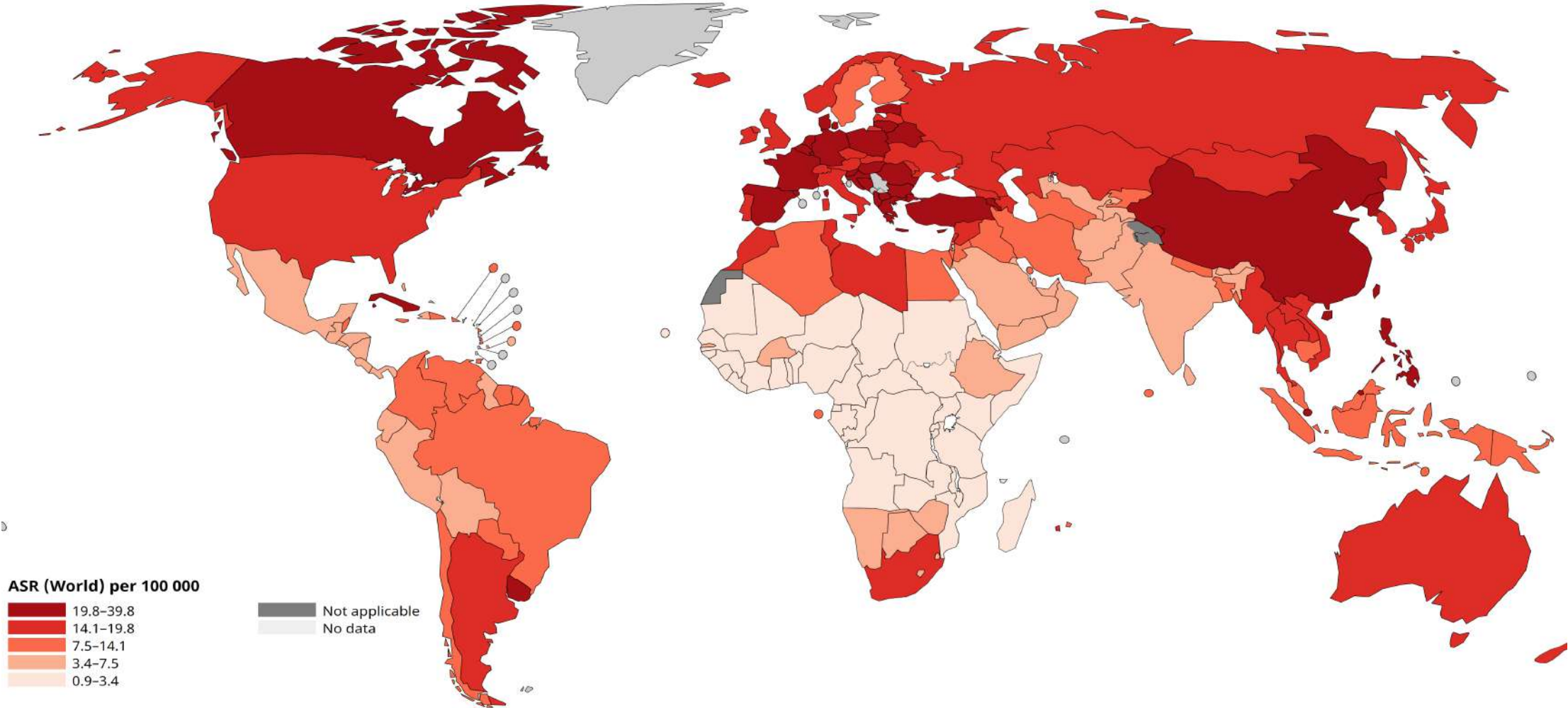


INCIDENCIA. Tasa ajustada por edad en función del país



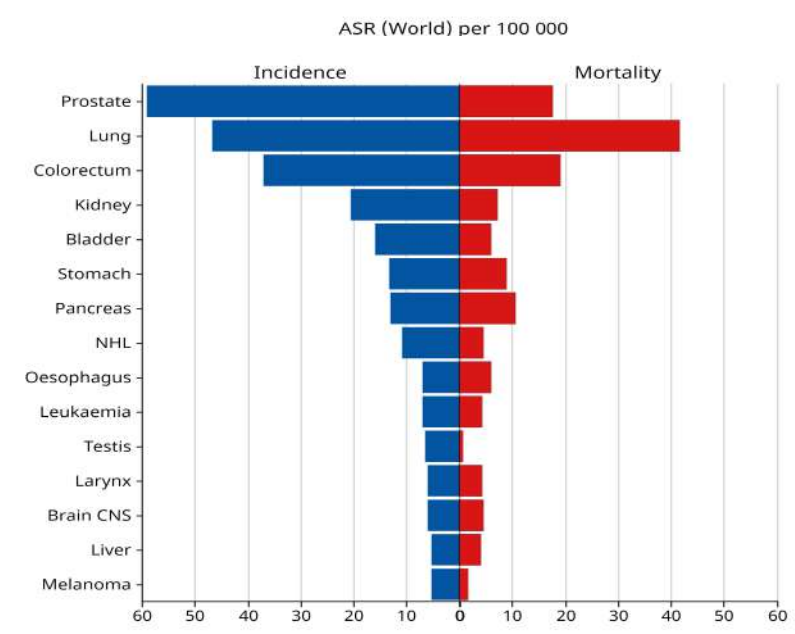
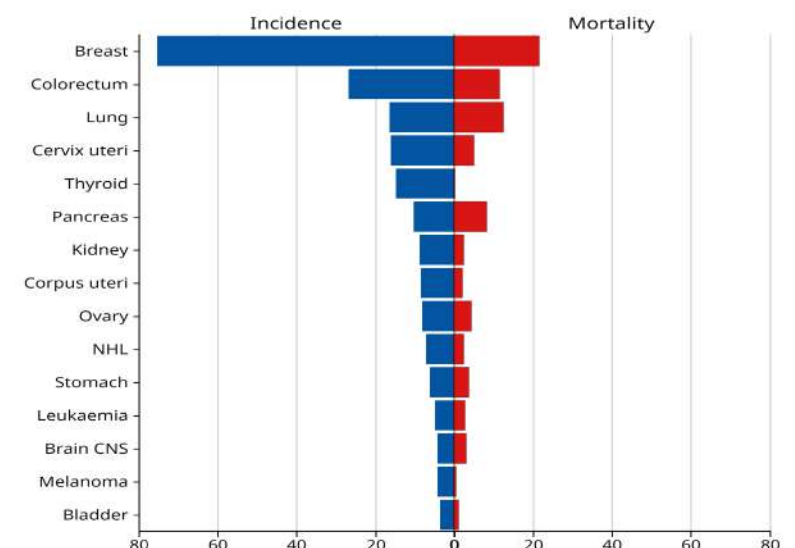
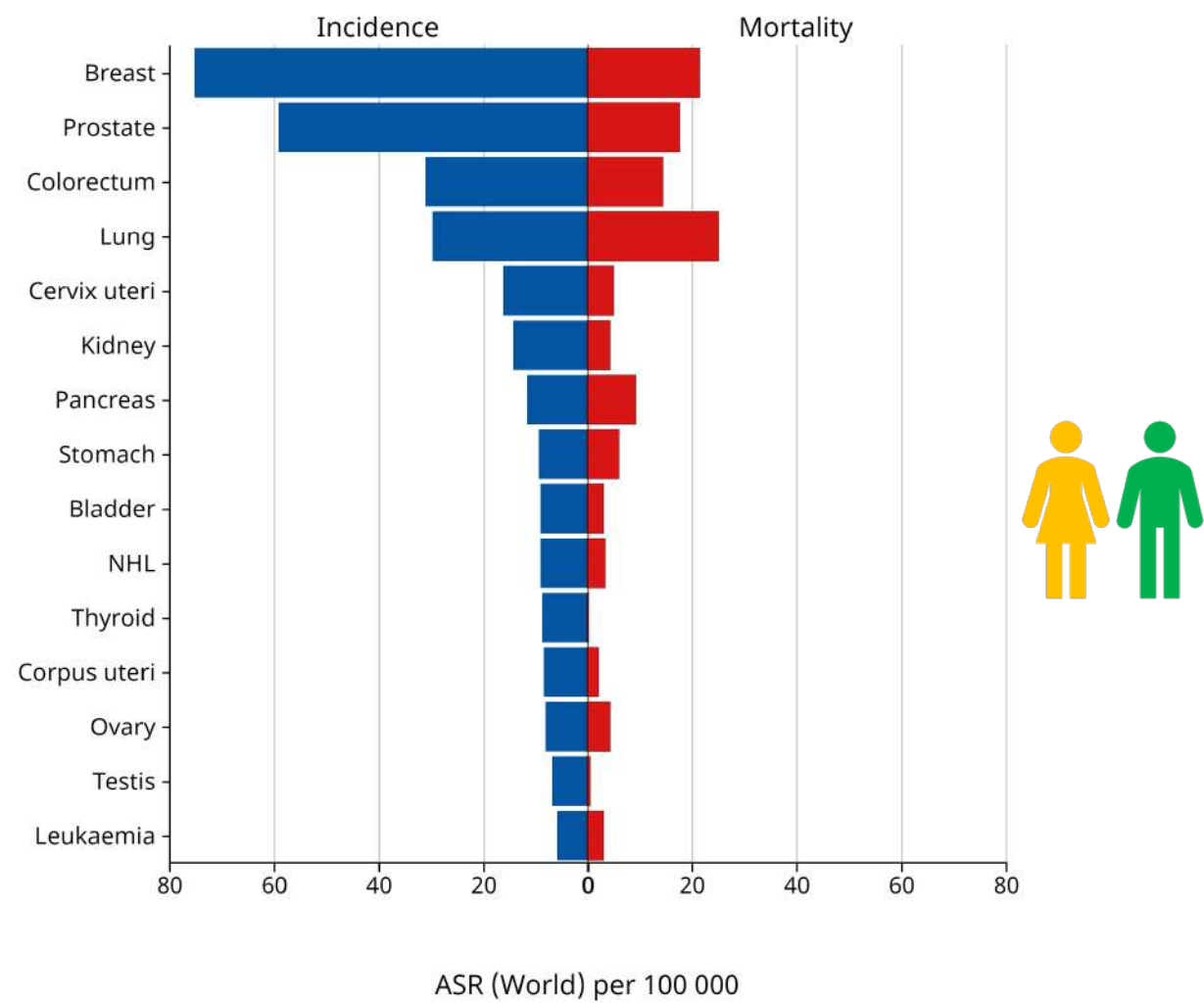
Global Cancer Observatory. International Association of Cancer Registries. Cancer Today

MORTALIDAD. Tasa ajustada por edad en función del país



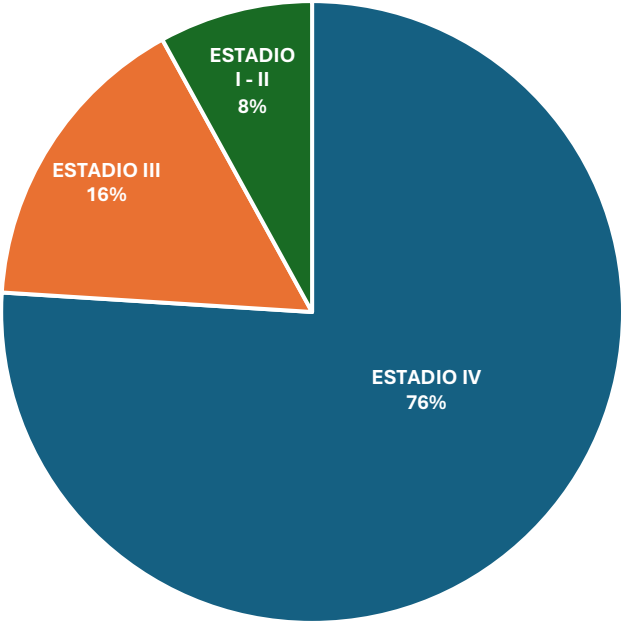
Global Cancer Observatory. International Association of Cancer Registries. Cancer Today

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN URUGUAY

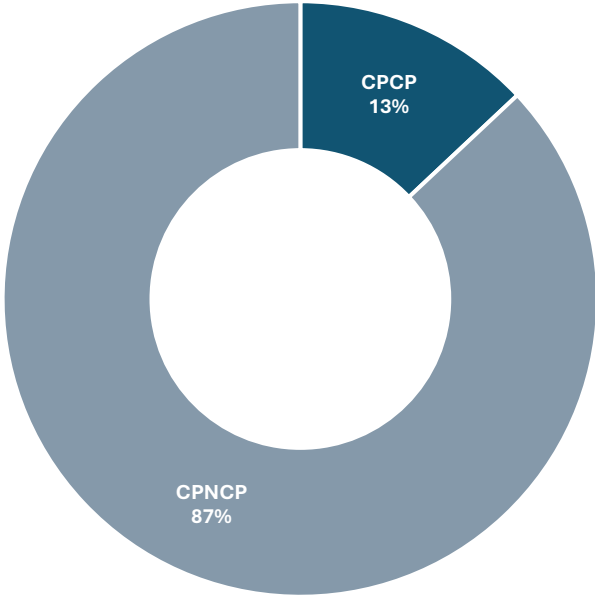


Global Cancer Observatory. International Association of Cancer Registries. Cancer Today

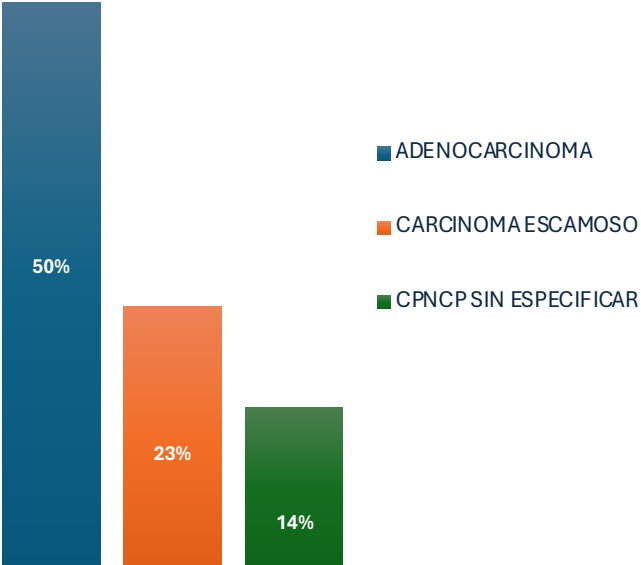
DISTRIBUCIÓN POR ESTADIO E HISTOLOGÍA EN URUGUAY



* Información disponible en 53% de los casos registrados

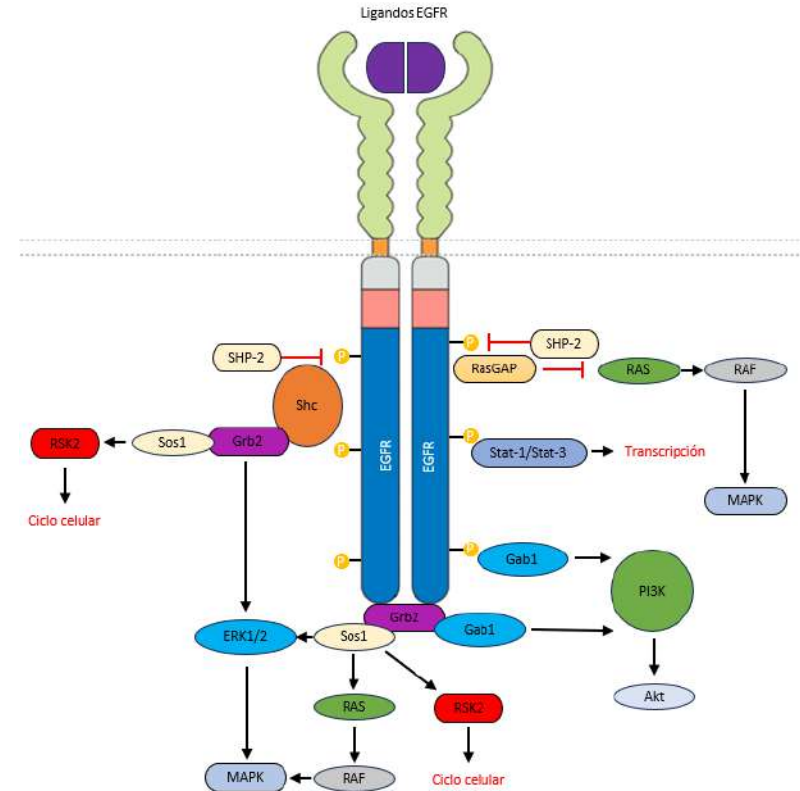
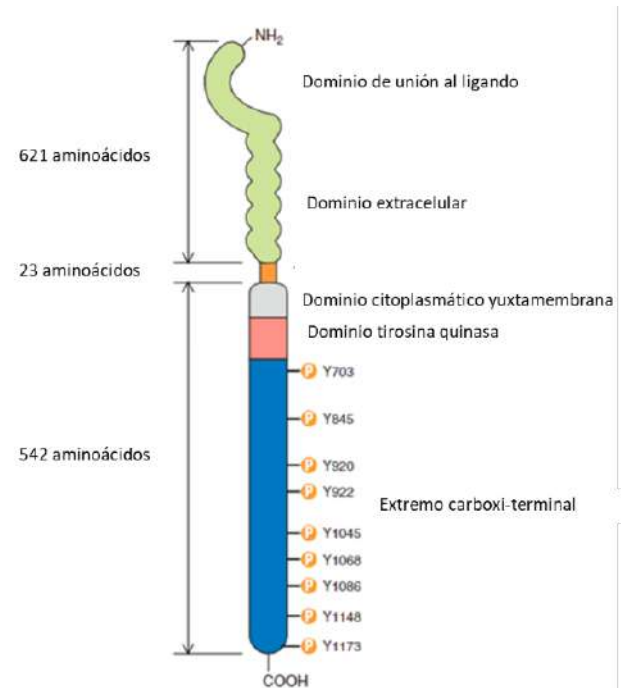


* Registro sin diagnóstico histológico en 43% de los casos



VÍA DE SEÑALIZACIÓN EGFR

ESTRUCTURA EGFR



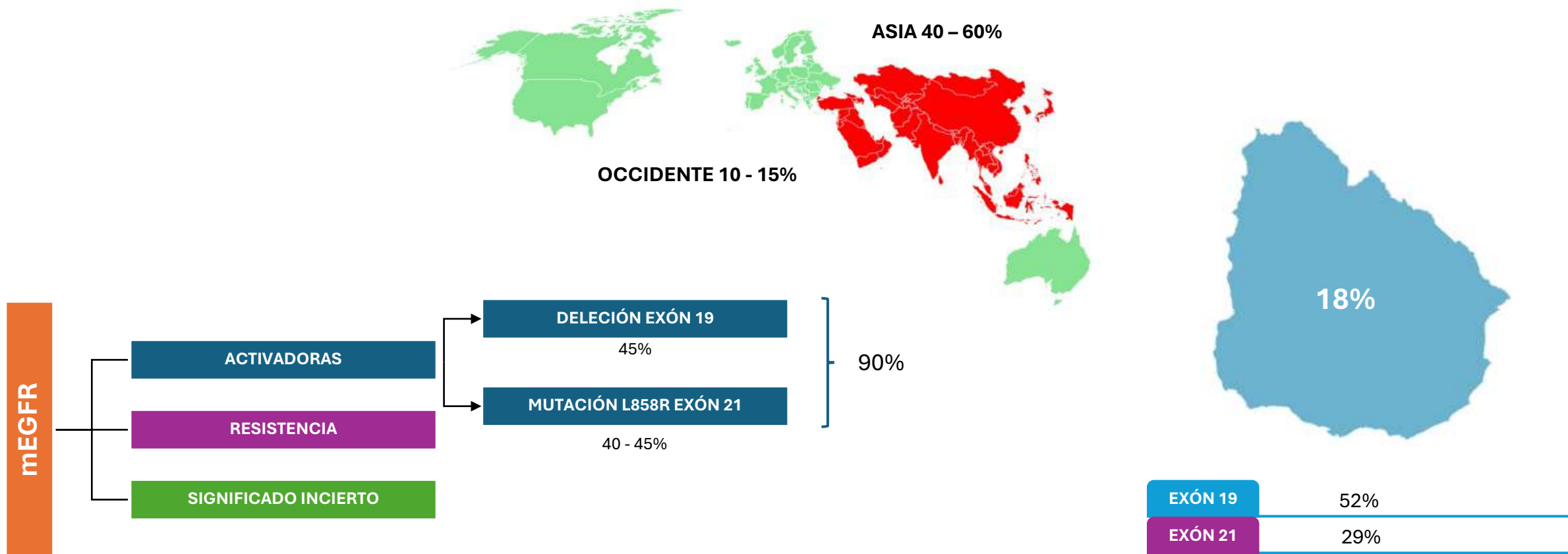
Estas vías de señalización activadas por EGFR se encuentran implicadas en la regulación del crecimiento, supervivencia, proliferación, migración y diferenciación celular, así como también en la evasión de la apoptosis.

Imágenes recreadas en web BioRender.com

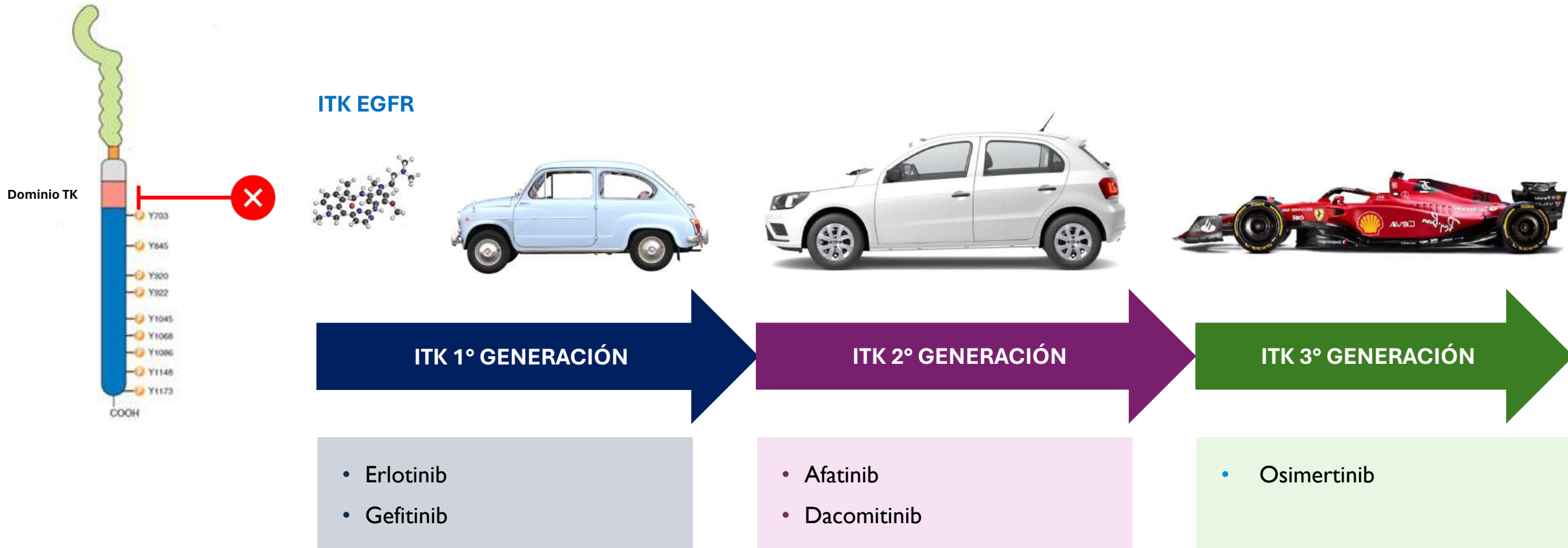
MUTACIONES EGFR EN CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón no células pequeñas con mutación EGFR es una entidad genéticamente heterogénea que incluye más de 200 mutaciones.

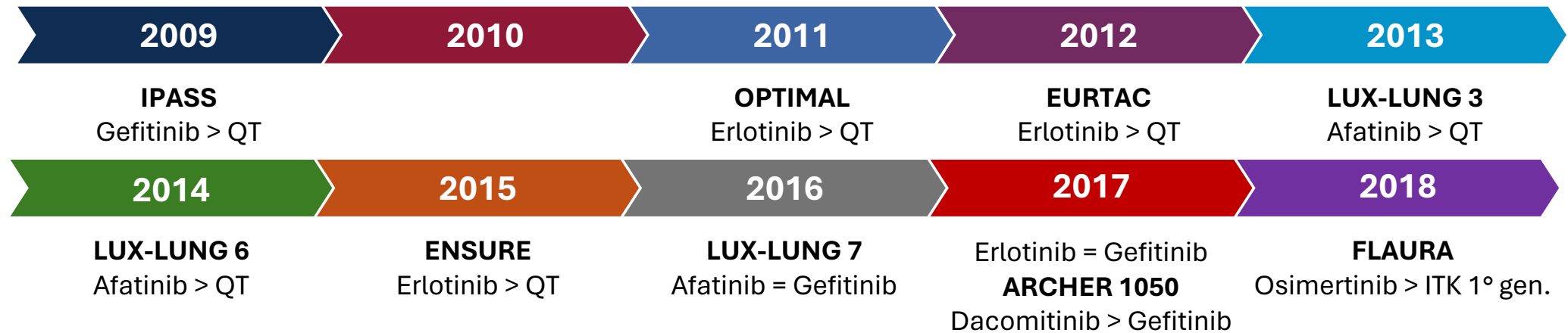
Prevalencia variable de acuerdo con la localización geográfica. Mayor frecuencia en mujeres, jóvenes y en no fumadores.



INHIBIDORES TIROSINA QUINASA DE EGFR



EVIDENCIA CIENTÍFICA



EVIDENCIA CIENTÍFICA

ITK EGFR 1° GENERACIÓN

POBLACIÓN CAUCÁSICA



SGm
~ 20 meses

SLPm
~ 10 meses

SGm
~ 17 meses

SLPm
~ 8 meses

EVIDENCIA CIENTÍFICA

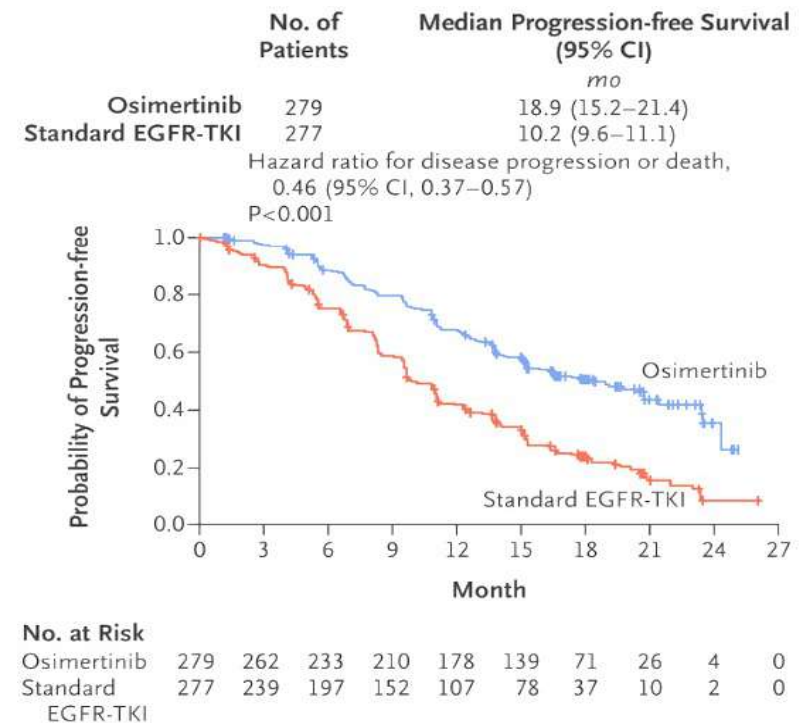
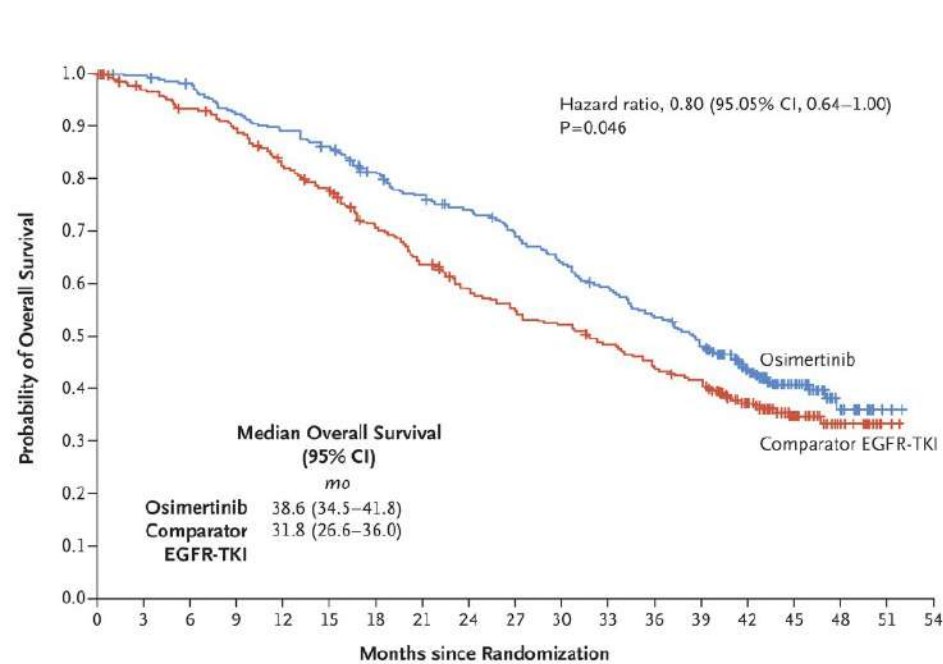
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 11, 2018

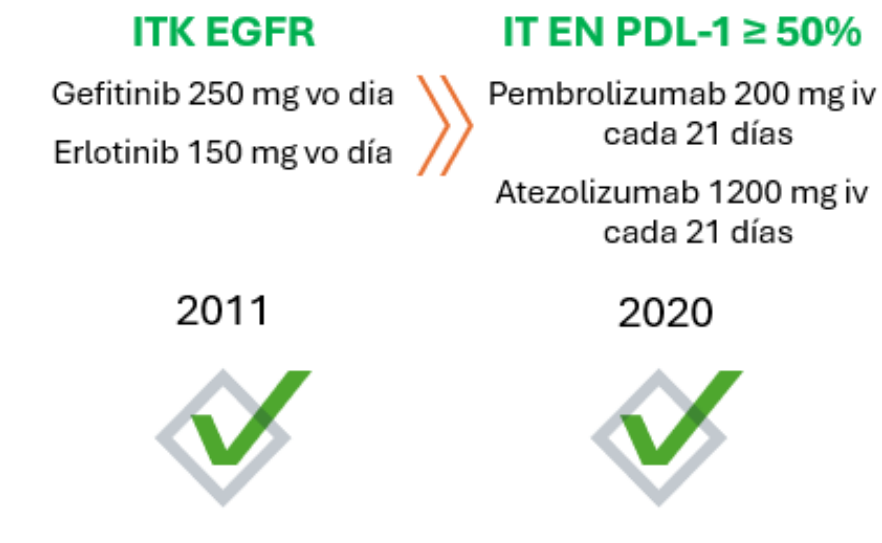
VOL. 378 NO. 2

Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer



El FNR es una institución creada por el decreto de Ley 14.897 en el año 1981, con carácter de persona pública no estatal, que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada y a medicamentos de alto precio para toda la población residente en el país y usuaria del Sistema Nacional Integrado de Salud.

Se estima que anualmente garantiza el acceso a medicamentos de alto precio a aproximadamente 13.000 personas.



METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo y multicéntrico, tanto del sector público como privado de Uruguay, en pacientes portadores de CPNCP avanzado o recurrente, con presencia de mutaciones activadoras de EGFR, que recibieron tratamiento con inhibidores tirosina quinasa EGFR de primera generación, erlotinib o gefitinib, financiados por el FNR en el período comprendido entre noviembre de 2011 y julio 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ≥ 18 años
- Diagnóstico anatomopatológico de CPNCP avanzado o recurrente
- Portador de mutación activadora del dominio tirosina quinasa del gen EGFR
- Tratados con inhibidores tirosina quinasa EGFR de primera generación, erlotinib o gefitinib, financiados por el FNR
- Sin tratamiento sistémico previo por su enfermedad avanzada
- Consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No contar con datos respecto a las variables a analizar
- No contar con solicitudes de tratamiento posteriores a la solicitud inicial

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Para el acceso a los datos individuales se utilizó el consentimiento informado escrito brindado al FNR.

Variables de interés:

VINCULADAS AL PACIENTE Y SU ENFERMEDAD	VINCULADAS AL TRATAMIENTO
• Sexo • Edad al diagnóstico • Procedencia geográfica (departamento de origen) • Institución de origen (pública o privada) • Capacidad funcional al diagnóstico • Historia de tabaquismo • Situación clínica • Estadio • Número de sitios metastásicos • Topografía de sitios metastásicos • Tipo de mutación	• Tratamientos previos • Tratamiento solicitado • Fecha de autorización • Fecha de último control • Fecha y motivo de suspensión (si corresponde) • Fecha y motivo de cambio de tratamiento (si corresponde) • Fecha de fallecimiento

Se analizaron los datos anonimizados proporcionados por el FNR según los formularios de solicitud inicial y mensual de tratamiento completados por los oncólogos tratantes. Dicha información se estudió en una base de datos única, mediante el programa Microsoft Excel® versión 2309 y su extensión Real Statistics® versión 1.0.

OBJETIVOS

01

Sobrevida global en la población total

02

Sobrevida libre de progresión en población total

Sobrevida global y sobrevida libre de progresión en función de:

- Tratamiento recibido (erlotinib o gefitinib)
- Tipo de mutación detectada (deleción del exon 19 o mutación del exon 21)
- Procedencia del paciente (Montevideo o interior)
- Centro de asistencia (sector público o sector privado)

03

Descripción de las características demográficas de la población

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

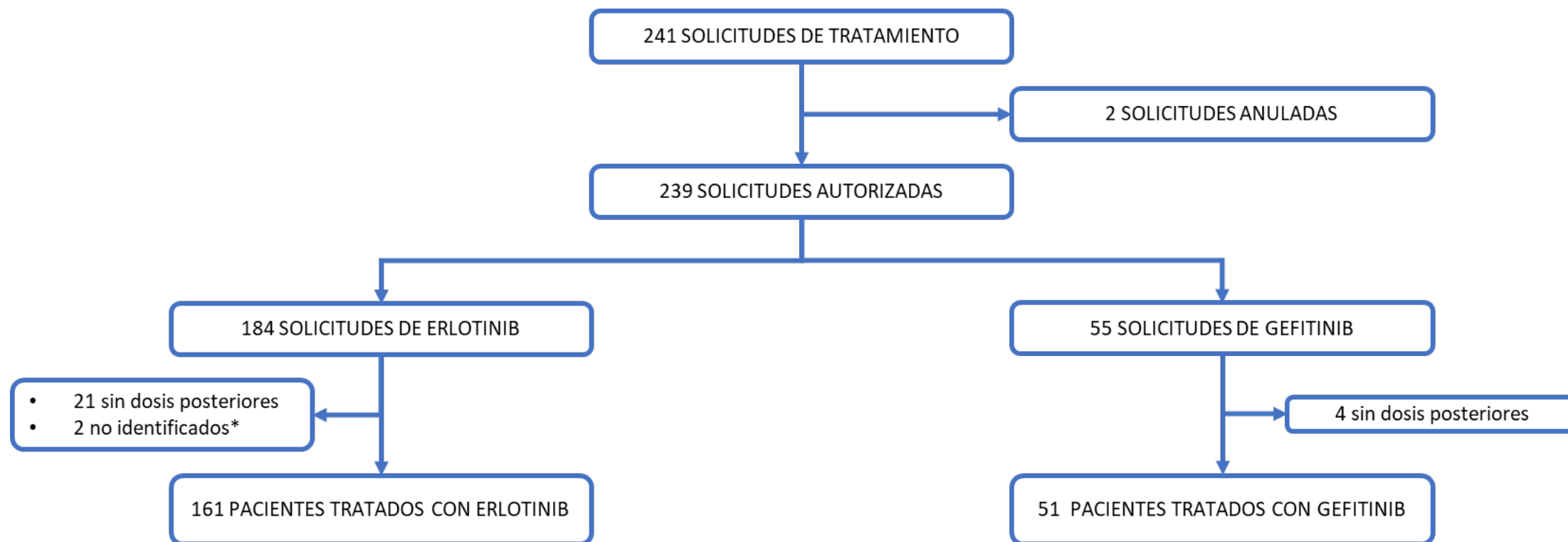
Para el análisis estadístico de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log Rank, utilizándose un nivel de significación estadística con un valor $\alpha = 0.05$.

Se empleó el modelo de regresión de Cox para determinar la influencia de las variables predefinidas (sexo, tratamiento, procedencia geográfica, institución y tipo de mutación) en la sobrevida.

Para el análisis de sobrevida en función de la mutación, se incluyeron únicamente los pacientes con mutaciones en los exones 19 y 21, quedando excluidos los pacientes con mutaciones menos frecuentes o sin dato.

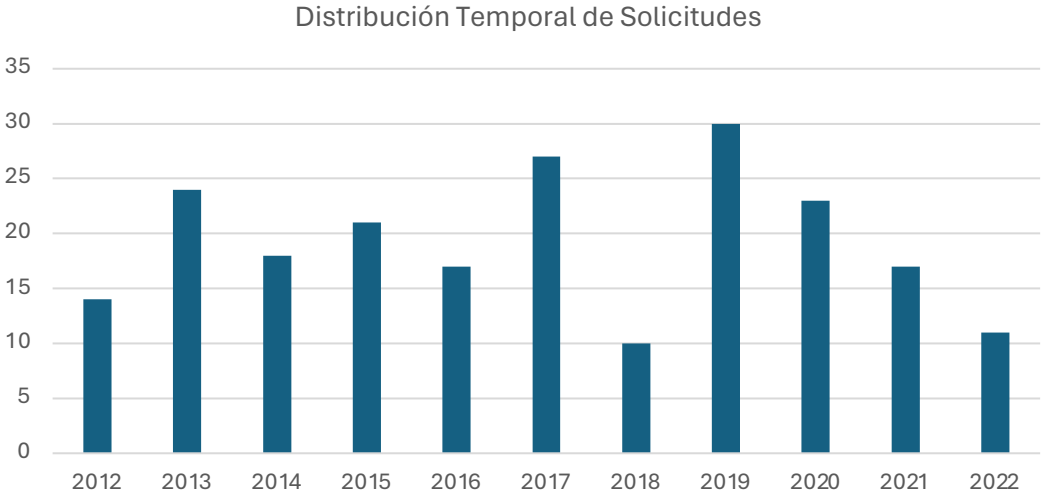
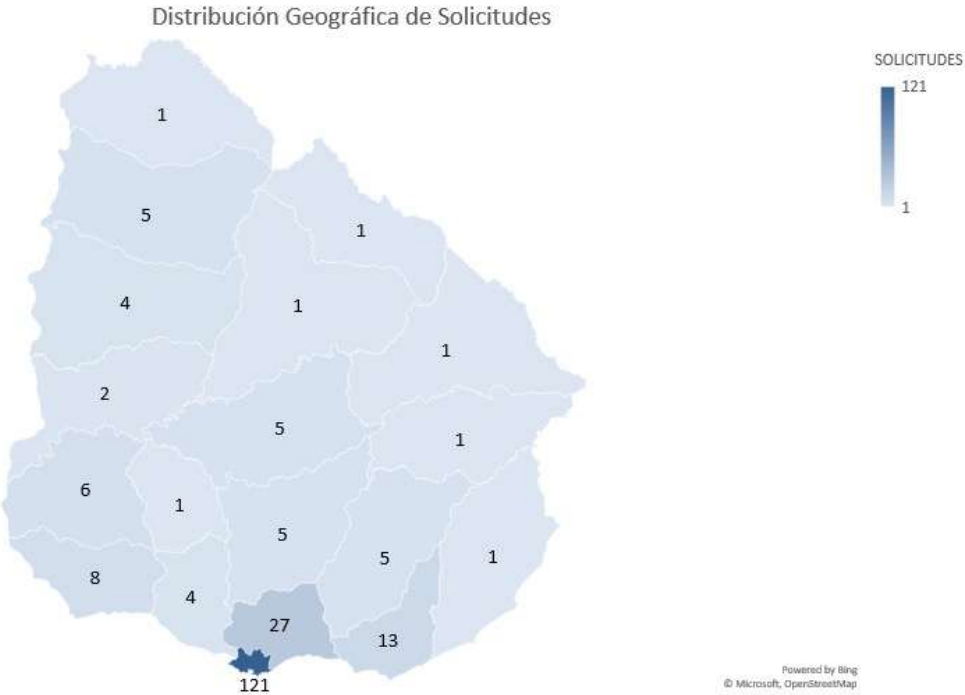
RESULTADOS

ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES



*sin número identificador en la base de datos proporcionada

ANÁLISIS DE LAS SOLICITUDES



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

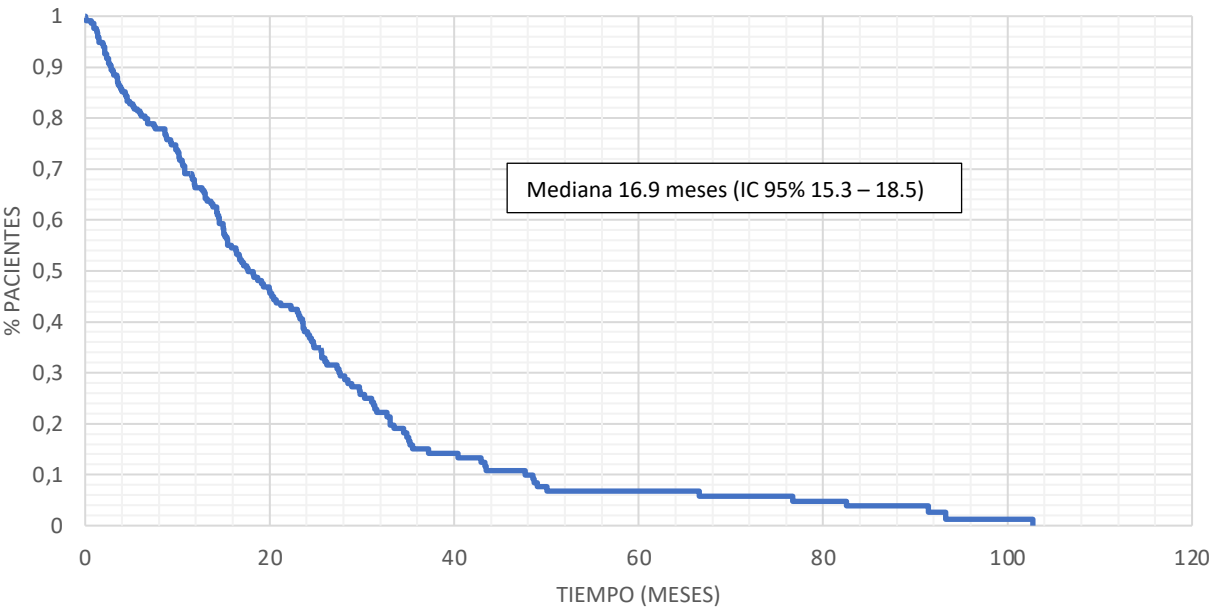
		N: 212		ERLOTINIB N: 161		GEFITINIB N: 51	
EDAD	MEDIANA	66 (33 - 88)		66 (33 - 88)		64 (35 - 85)	
	< 50 AÑOS	26	12.3%	17	10.6%	9	17.6%
	50-70 AÑOS	112	52.8%	84	52.2%	28	54.9%
	> 70 AÑOS	74	34.9%	60	37.3%	14	27.5%
SEXO	FEMENINO	129	60.8%	97	60.2%	32	62.7%
	MASCULINO	83	39.2%	64	39.8%	19	37.3%
PROCEDENCIA	MONTEVIDEO	121	57.1%	93	57.8%	28	54.9%
	INTERIOR	91	42.9%	68	42.2%	23	45.1%
INSTITUCIÓN	PRIVADA	175	82.5%	131	81.4%	44	86.3%
	PÚBLICA	37	17.5%	30	18.6%	7	13.7%
CAPACIDAD FUNCIONAL	I - ACTIVIDAD IRRESTRICTA	146	68.9%	113	70.2%	33	64.7%
	II - ACTIVIDAD NORMAL CON LIMITACIONES	57	26.9%	41	25.5%	16	31.4%
	III - ACTIVIDAD MUY LIMITADA	2	0.9%	2	1.2%	0	0.0%
	IV - INCAPACIDAD DE CUIDARSE	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	SIN DATO	7	3.3%	5	3.1%	2	3.9%
SITUACIÓN CLÍNICA	DEBUT DE LA ENFERMEDAD	163	76.9%	124	77.0%	39	76.5%
	RECAÍDA POST-TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTI	14	6.6%	10	6.2%	4	7.8%
	RECAÍDA POST-CIRUGÍA	18	8.5%	12	7.5%	6	11.8%
	OTRA	10	4.7%	9	5.6%	1	2.0%
	SIN DATO	7	3.3%	6	3.7%	1	2.0%

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

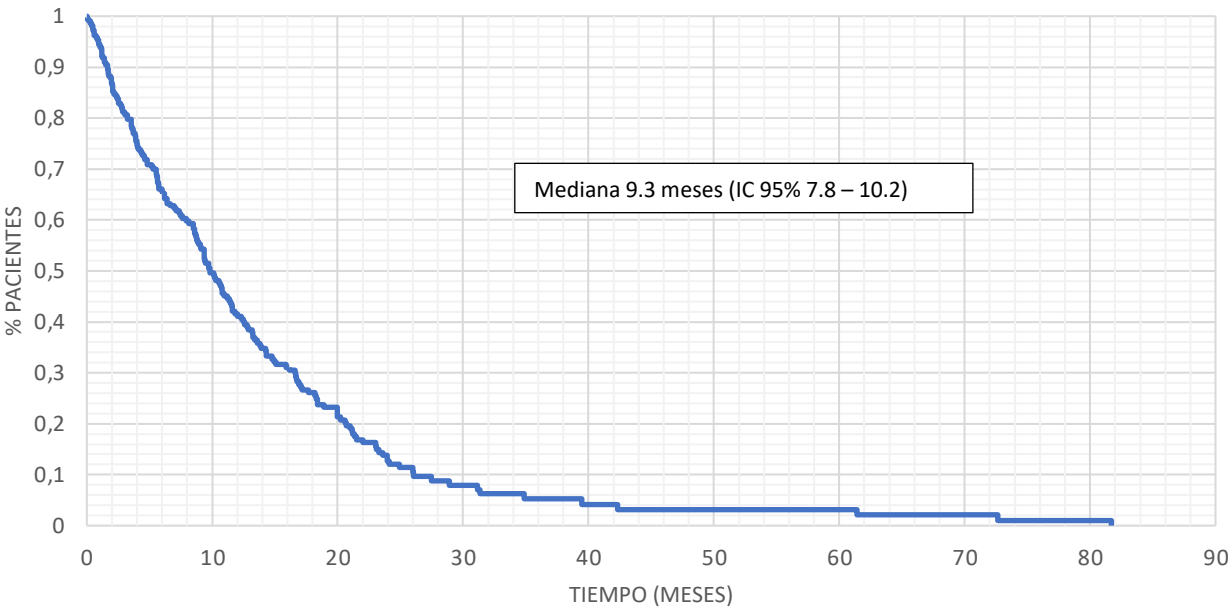
		N: 212		ERLOTINIB N: 161		GEFITINIB N: 51	
ESTADIO							
	I	1	0.5%	0	0.0%	1	2.0%
	II	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	IIIA	1	0.5%	1	0.6%	0	0.0%
	IIIB	18	8.5%	11	6.8%	7	13.7%
	IV	192	90.6%	149	92.5%	43	84.3%
NÚMERO DE SITIOS METASTÁSICOS							
	1 SITIO METASTÁSICO	83	39.2%	74	46.0%	18	35.3%
	2 SITIOS METASTÁSICOS	125	59.0%	104	64.6%	36	70.6%
SITIOS METASTÁSICOS							
	GANGLIONARES	79	37.3%	54	33.5%	25	49.0%
	PULMONARES	83	39.2%	64	39.8%	19	37.3%
	PLEURALES	65	30.7%	51	31.7%	14	27.5%
	HEPÁTICAS	16	7.5%	9	5.6%	7	13.7%
	ÓSEAS	55	25.9%	44	27.3%	11	21.6%
	SNC	31	14.6%	25	15.5%	6	11.8%
	OTRAS LOCALIZACIONES METASTÁSICAS	8	3.8%	6	3.7%	2	3.9%
TIPO DE TRATAMIENTO PREVIO							
	TRATAMIENTO SISTÉMICO	84	39.6%	60	37.3%	24	47.1%
	RADIOTERAPIA TORÁCICA	24	11.3%	17	10.6%	7	13.7%
	RADIOTERAPIA EN METÁSTASIS	64	30.2%	49	30.4%	15	29.4%
	CIRUGÍA TORÁCICA	60	28.3%	42	26.1%	18	35.3%
	CIRUGÍA DE METÁSTASIS	21	9.9%	14	8.7%	7	13.7%
TABAQUISMO							
	SI	23	10.8%	20	12.4%	3	5.9%
	NO	189	89.2%	141	87.6%	48	94.1%
MUTACIÓN							
	EXÓN 19	124	58.5%	92	57.1%	32	62.7%
	EXÓN 21	62	29.2%	51	31.7%	11	21.6%
	OTRA MUTACIÓN	10	4.7%	7	4.3%	3	5.9%
	SIN DATO	16	7.5%	11	6.8%	5	9.8%

SOBREVIDA EN LA POBLACIÓN TOTAL

SOBREVIDA GLOBAL

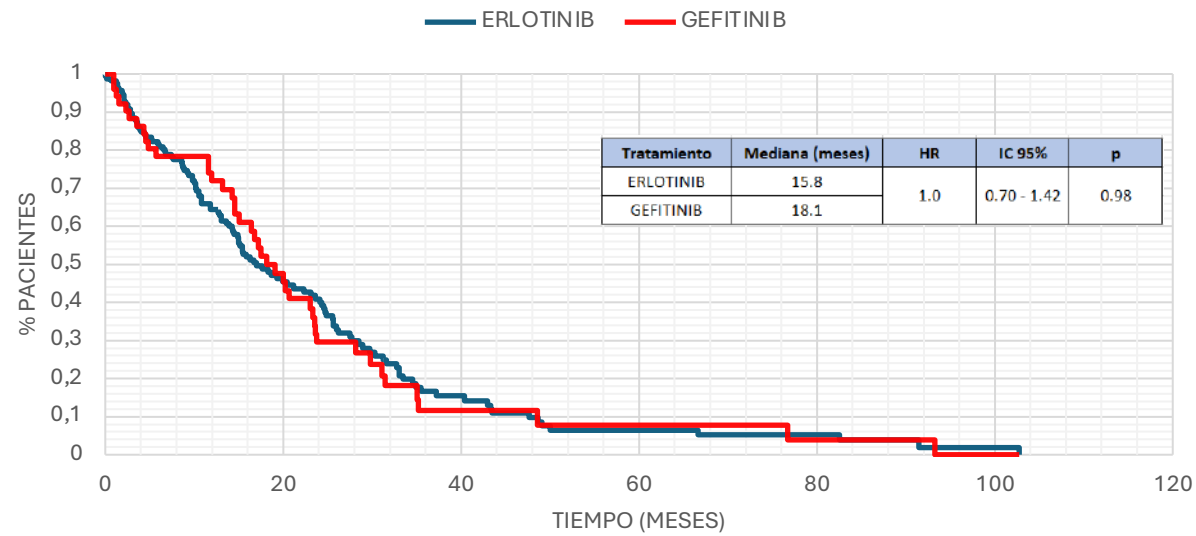


SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN

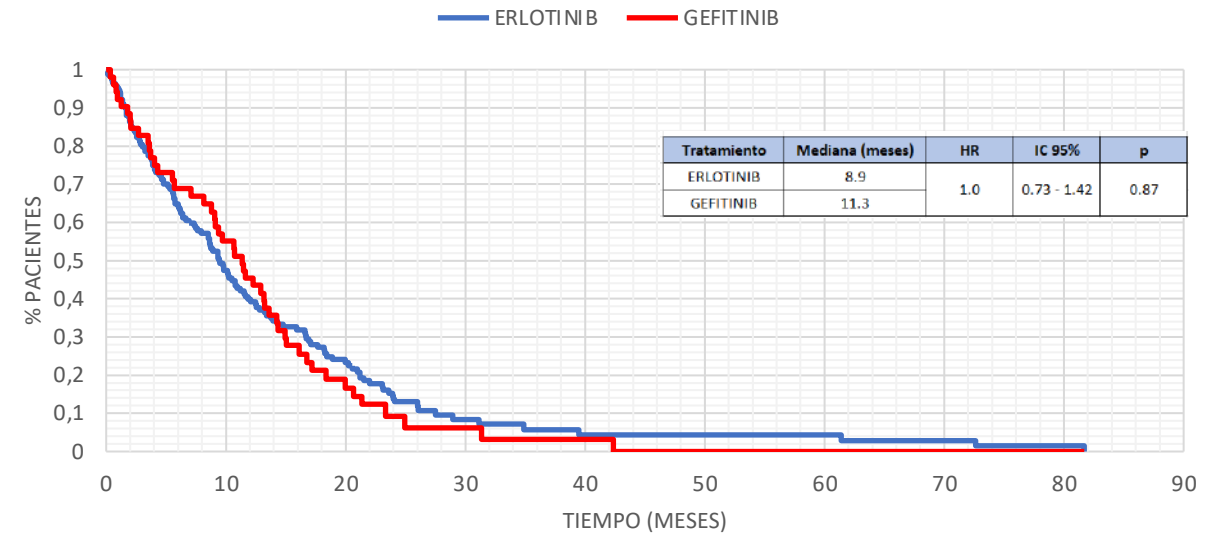


SOBREVIDA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO

SOBREVIDA GLOBAL

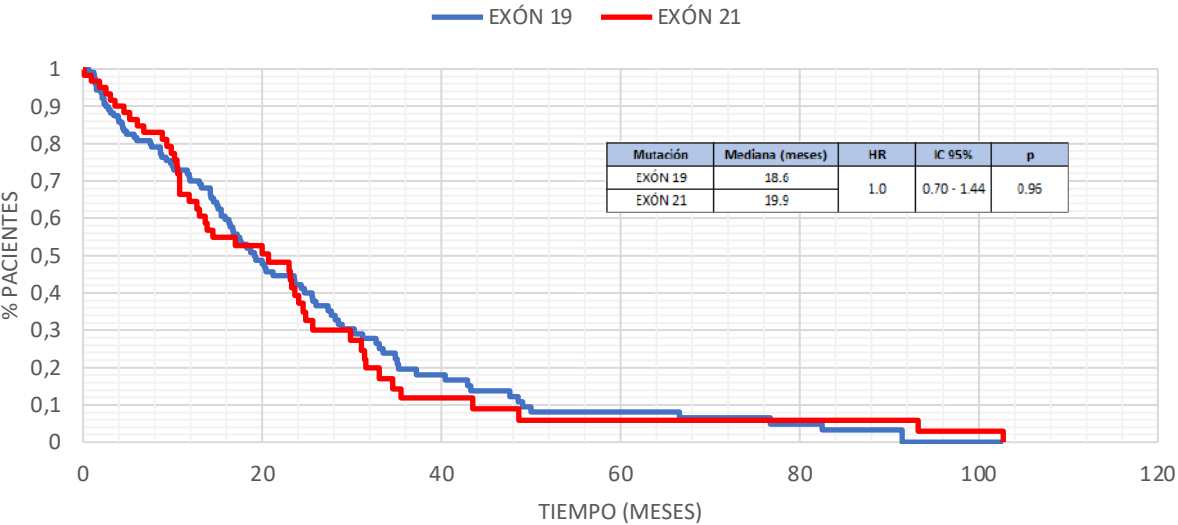


SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN

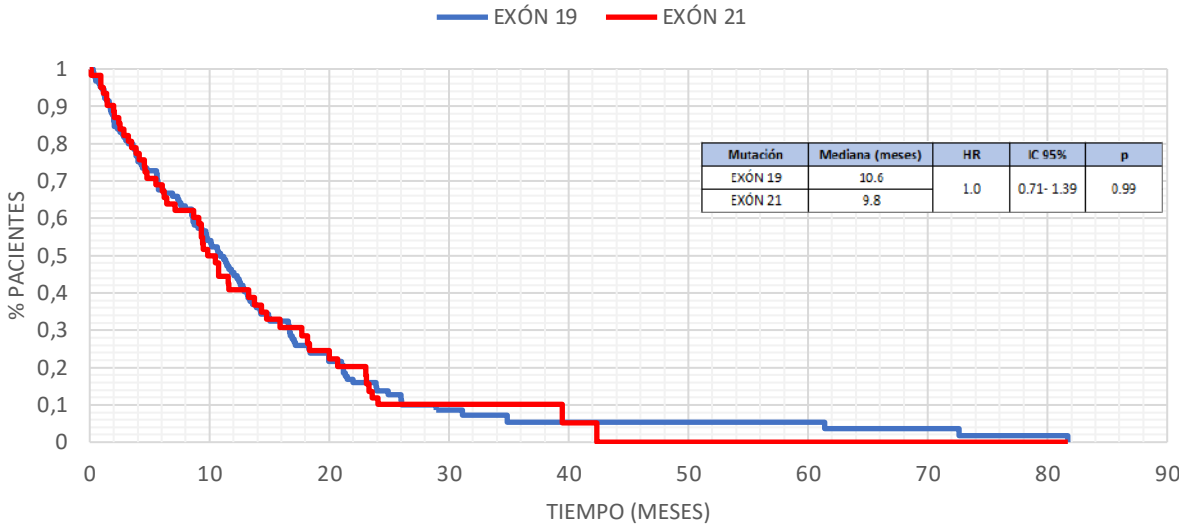


SOBREVIDA EN FUNCIÓN DE LA MUTACIÓN EGFR

SOBREVIDA GLOBAL



SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN



SOBREVIDA EN FUNCIÓN DE LA PROCEDENCIA GEOGRÁFICA Y LA INSTITUCIÓN DE ORIGEN

Procedencia	Mediana SG (meses)	HR	IC 95%	p	Mediana SLP (meses)	HR	IC 95%	p
Montevideo	18.6	1.3	0.92 - 1.75	0.13	10.9	1.3	0.97 - 1.75	0.06
Interior	15.4				7.3			
Institución	Mediana SG (meses)	HR	IC 95%	p	Mediana SLP (meses)	HR	IC 95%	p
Privada	17.4	0.8	0.52 - 1.24	0.33	9.6	0.6	0.40 - 0.89	0.01
Pública	14.9				7.3			

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

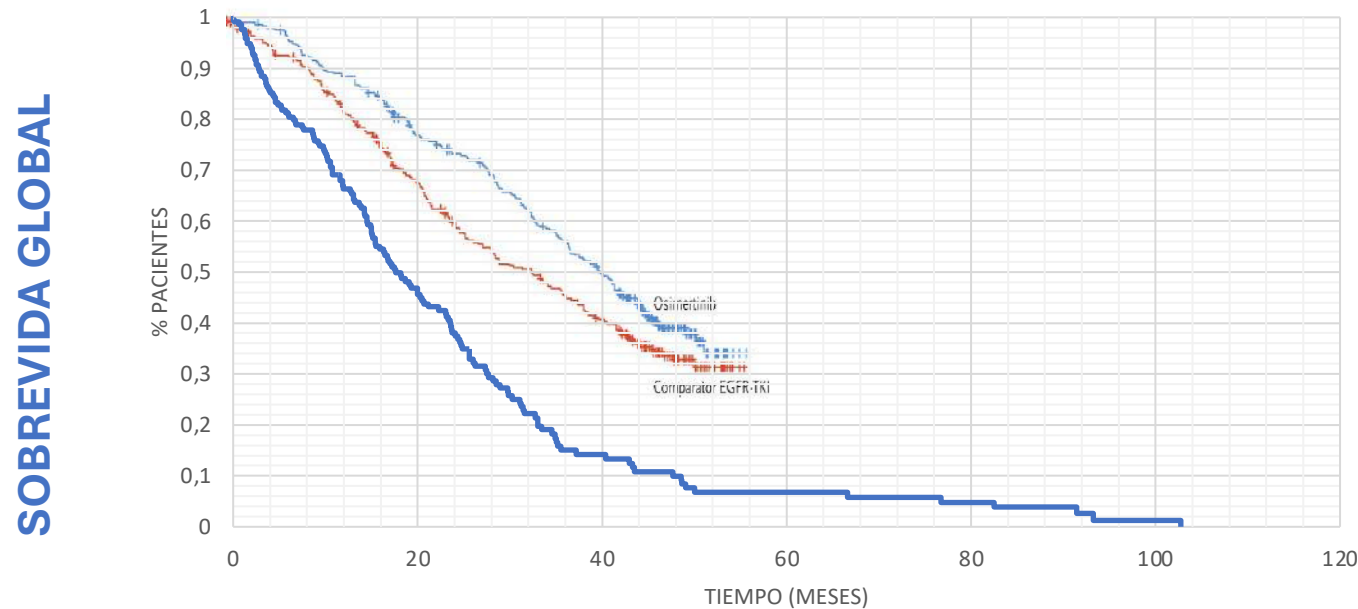
- Se debieron excluir del análisis pacientes sin información precisa acerca del inicio de tratamiento y los que no contaban con número identificador.
- Falta de variables de interés: fecha de solicitud inicial.
- La fecha de inicio de tratamiento utilizada fue la fecha de autorización por parte del FNR.
- Ausencia de dato de fecha de suspensión en amplio número de pacientes.

Desafíos en los que debe trabajar el sistema de salud:

- 5) Disparidades en el acceso al tratamiento de acuerdo con la procedencia geográfica del paciente y en función del prestador de salud (público o privado).

DISCUSIÓN 1

La normativa de cobertura actual del FNR no contempla el acceso a la mejor opción terapéutica.



Proceso de judicialización para obtención de la medicación a través de acciones de amparo.

Desafío para el sistema de salud en lograr la incorporación de medicamentos de alto precio sin afectar la sustentabilidad y sostenibilidad.

DISCUSIÓN 2

Número de solicitudes y tratamientos recibidos se encuentran muy por debajo del estimado, representan tan solo un 15% de los posibles candidatos dentro de este período.

Potencial infratesteo en tabaquistas.



241
solicitudes



10.8%
tabaquistas

80%

DISCUSIÓN 3

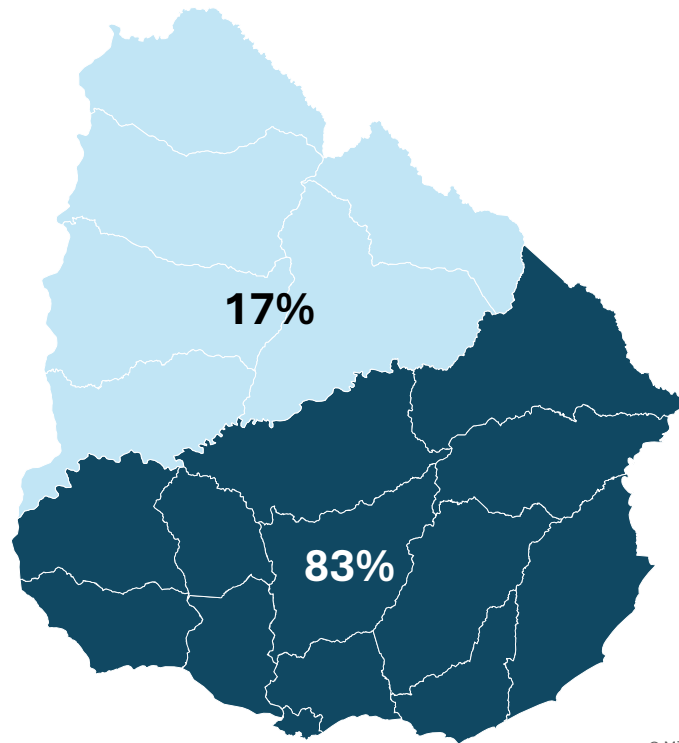
Disparidad de acceso en función del prestador de salud (público vs privado)



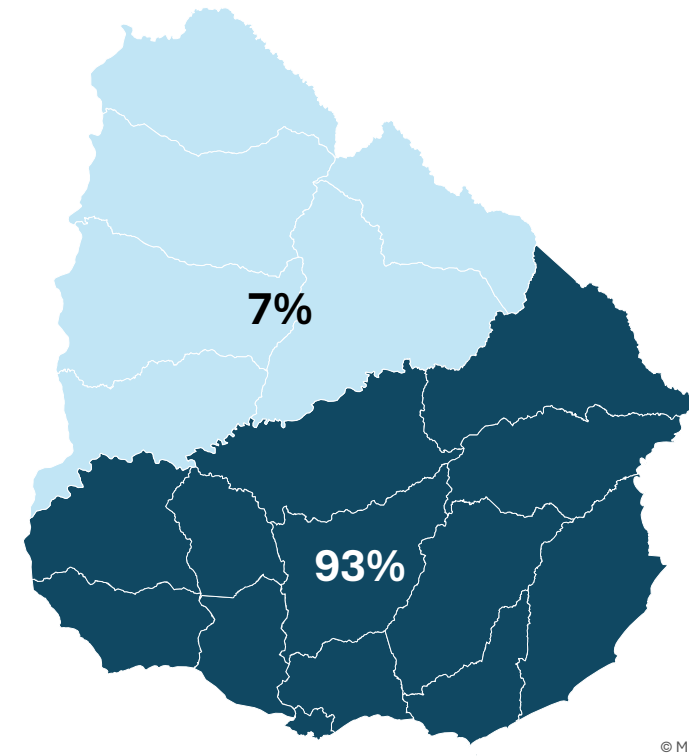
DISCUSIÓN 4

Disparidad de acceso en función de la ubicación geográfica (sur río Negro vs norte río Negro)

Instituto Nacional de Estadística



Solicitudes



CONCLUSIONES

El sistema de salud debe afrontar, con políticas bien diseñadas, el problema de las disparidades observadas en términos de acceso a la cobertura del tratamiento del cáncer de pulmón avanzado con mutaciones activadoras en el EGFR, haciendo hincapié en las diferencias de acceso de acuerdo al prestador de salud y la ubicación geográfica de nuestros pacientes.

En nuestra serie se observó similar sobrevida libre de progresión y sobrevida global a la reportada en estudios de la práctica clínica diaria no existiendo diferencias según el tratamiento recibido.

Se impone la revisión y eventual actualización de la normativa de cobertura vigente en nuestro país con el objetivo de acompañarla a la evidencia científica actual y ofrecer a nuestros pacientes el tratamiento con mejores resultados oncológicos.