

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)
- Actualment, el tractament farmacològic del CPNM sense diana accionable es basa en l'administració d'immunoteràpia, esquemes d'immunoteràpia i quimioteràpia, i doblets de quimioteràpia basats en platí. En línies posteriors, el tractament es basa en l'ús d'un fàrmac citostàtic de tercera generació sol o, en el cas d'histologia no escatosa, combinat amb un agent antiangiogènec. (3)
- Nintedanib és un triple inhibidor de l'angioquinasa que bloqueja tres tipus de receptors cel·lulars: els receptors del factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGFR-1-3), els receptors del factor de creixement derivat de plaquetes (PDGFR α i β) i els receptors del factor de creixement de fibroblasts (FGFR 1-3).(4)
- El novembre del 2014 es va autoritzar l'ús de nintedanib en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb CPNM localment avançat, metastàtic o localment recurrent amb histologia tumoral d'adenocarcinoma després de la quimioteràpia de primera línia. L'assaig clínic pivotal va ser un assaig de fase III, amb cegament doble, aleatoritzat i multicèntric que va assolir la seva variable principal demostrant una millora respecte al tractament estàndard (QT + placebo) estadísticament significativa en la supervivència lliure de progressió o SLP (3,5 mesos enfront de 2,7 mesos; HR 0,85 [IC 95 % 0,75-0,96], p = 0,0070), sense diferències en supervivència global (SG) (10,1 mesos enfront de 9,1 mesos; HR 0,94 [IC 95 %: 0,83-1,05]).(5)
- El maig del 2016, el Consell Assessor de la Medicació Hospitalària i de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) va avaluar-lo per a la indicació citada i en va emetre recomanacions d'ús per als pacients amb histologia tumoral d'adenocarcinoma, en progressió de la malaltia, durant la primera línia de quimioteràpia basada en un doblet de platí o en els nou mesos després d'haver-la iniciat, i amb ECOG PS entre 0 i 1.(6)
- Recentment, nintedanib i altres antiangiogènics han estat reavaluats pel Consell Assessor de la Medicació Hospitalària (CAMH) i la Comissió Farmacoterapèutica del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) en el context de l'elaboració de les pautes d'harmonització del tractament farmacoterapèutic del CPNM (3) i, per tant, no se n'han pogut avaluar els resultats en salut segons els nous criteris d'ús recomanats.

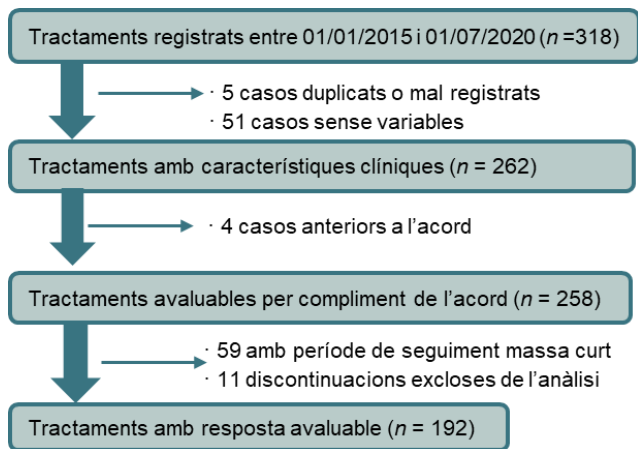
Metodologia

- S'han seleccionat les dades per als pacients amb CPNM avançat o metastàtic tractats amb nintedanib 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 2015 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, temps fins a la progressió des de la primera línia de QT i tractaments previs per a la malaltia avançada) 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 assoleixen 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 primer tractament amb els fàrmacs objecte d'estudi fins a la data d'extracció o defunció mitjançant el mètode de 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.
- La SLP acumulada i la SG acumulada a un i dos anys, calculades mitjançant el mètode actuarial.
- La durada del tractament, 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 motius aliens al tractament.
- 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 2015) fins al 31 de desembre de 2019.

Resultats

A l'RPT s'han registrat 178 tractaments durant el període d'estudi. D'aquests, en 262 s'han avaluat les característiques clíniques a l'inici, i en 192, els resultats en salut obtinguts. A la figura 1 es mostra la distribució dels tractaments en el temps per principi actiu i el total.

Figura 1. Flux de pacients.



A l'inici del tractament, l'edat mitjana (DE) ha estat de 60,4 (8,8) anys, i l'edat mediana (RIQ), de 60 (55-67) anys. 188 pacients (71,7 %) s'han situat en el rang d'edats comprès entre 55 i 74 anys, i 180 pacients (68,7 %) han estat homes.

A la taula 1 es detallen les característiques clíniques dels pacients.

Taula 1. Característiques clíniques dels pacients tractats amb nintedanib per al CPNM metastàtic

	Nintedanib (n = 262)
Home - n (%)	180 (68,7)
Dona - n (%)	82 (31,3)
Edat mitjana (DE)	60,4 (8,8)
Mediana d'edat (P25 - P75)	60 (55-67)
18 a 44 anys - n (%)	12 (4,6)
45 a 54 anys - n (%)	53 (20,2)
55 a 64 anys - n (%)	108 (41,2)
65 a 74 anys - n (%)	80 (30,5)
75 a 84 anys - n (%)	9 (3,4)
≥ 85 anys - n (%)	-
ECOG 0 - n (%)	60 (22,9)
ECOG 1 - n (%)	181 (69,1)
ECOG 2 - n (%)	20 (7,6)
ECOG ≥ 3 - n (%)	1 (0,4)
≤ 9 Mesos des de l'inici de QT de 1a línia basada en platí fins a la progressió - n (%)	219 (83,6)
1 línia de QT prèvia - n (%)	221 (84,4)
2 línies de QT prèvies - n (%)	30 (11,5)
3 o més línies de QT prèvies - n (%)	11 (4,3)

L'ECOG PS basal ha estat de 0 per a 60 pacients (22,9 %) i d'1 per a 181 pacients (69,1 %). En 219 pacients (83,6 %) havien transcorregut ≤ 9 mesos des de l'inici de la QT de primera línia basada en platí fins a la progressió. Tots els pacients havien realitzat almenys una QT prèvia, 30 pacients (11,5 %) havien realitzat dues QT prèvies i 11 pacients (3,4 %) ≥ 3 QT prèvies.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

El compliment dels criteris clínics d'inici acordats per als 259 tractaments avaluables ha estat del 70,2 %. Dels 77 pacients que no han complert amb les recomanacions de l'acord,

el 27,3 % han presentat un ECOG ≥ 2, en el 54,5% havien transcorregut més de nou mesos des de la QT prèvia basada en platí i el 53 % havien fet més d'una QT prèvia.

Dades de seguiment i resultats en salut

S'han avaluat els resultats en salut de 192 pacients. La mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 4,4 (3,4-5,3) mesos, mentre que la mediana de SG (IC 95 %) s'ha situat en 8,3 (6,9-9,8) mesos.

Per als 176 pacients amb la variable de resposta informada, la TRG ha estat del 32,4 % (n = 57) i la TBC ha estat del 58 % (n = 102).

A les taules 2-4 i les figures 2 i 3 es detallen les característiques de les variables de resposta.

Taula 2. Característiques de la SLP dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic

	Nintedanib (n = 192)
Sense informació - n (%)	-
Pacients avaluats - n (%)	192 (100)
Esdeveniments - n (%)	159 (82,8)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	4,4 (3,4-5,3)
P25-P75 de SLP en mesos	2,2-8
SLP acumulada a un any - % (EE)	6 (2)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	1 (1)

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

Figura 2. Corba de la SLP dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic

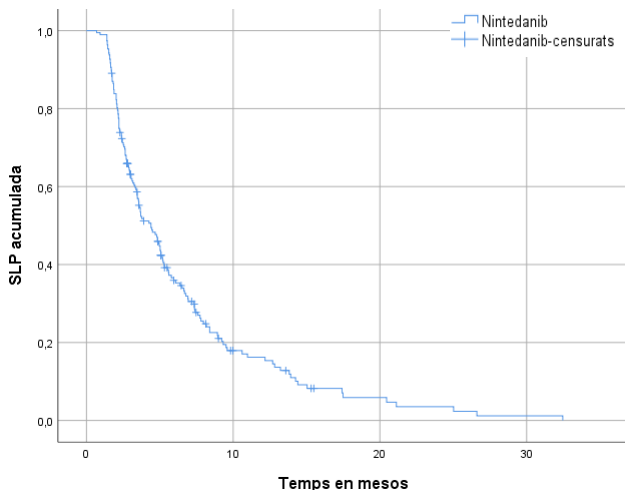
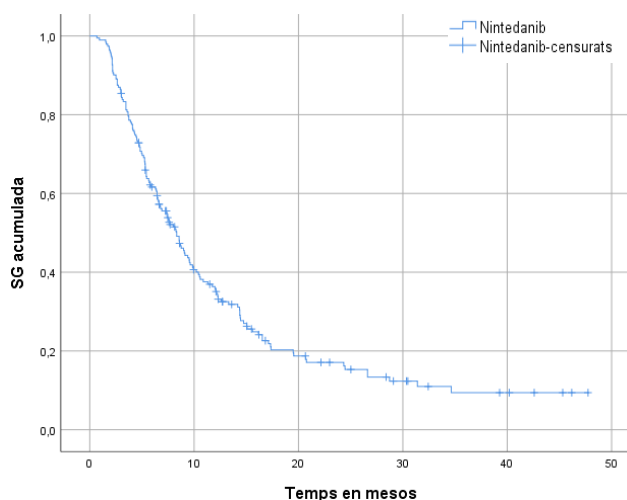


Figura 3. Corba de la SG dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic



Taula 3. Millor resposta informada dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic

	Nintedanib (n=192)
Sense informació - n (%)	16 (8,3)
Avaluats - n (%)	176 (91,7)
Resposta completa - n (%)	4 (2,3)
Resposta parcial - n (%)	53 (30,1)
Malaltia estable - n (%)	45 (25,6)
Malaltia en progressió - n (%)	65 (36,9)
No avaluable - n (%)	9 (5,1)
TRG - n (%)	57 (32,4)
TBC - n (%)	102 (58)

Taula 4. Característiques de la SG dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic

	Nintedanib (n=192)
Sense informació - n (%)	-
Pacients avaluats - n (%)	192 (100)
Defuncions (%)	78,1%
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	8,3 (6,8-9,8)
P25-P75 de SG en mesos	4,3-15,6
SG acumulada a un any - % (EE)	21 (3)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	13 (3)

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

Resultats en salut segons compliment de l'acord

- S'han pogut avaluar els resultats en salut per a 190 pacients segons el compliment de l'acord.
- Els resultats de SLP (IC 95 %), SG (IC 95 %) i TRG han estat de 3,6 (2,7-4,5) mesos, de 7,7 (6,2-9,1) mesos i del 32,1 % (n = 42), respectivament, per als complidors de l'acord.
- Els resultats en salut per als no complidors pel que fa a la mediana de SLP, la SG i la TRG han estat de 6,1 (3,5-8,6) mesos, de 9,5 (6,6-12,4) mesos i del 35 % (n = 14), respectivament.
- A la taula 5 es mostren els resultats en salut segons el compliment de l'acord i a les figures 4 i 5 es detalla l'estimació de K-M per a la SLP i la SG.

Taula 5. Resultats en salut segons el compliment de l'acord dels tractaments amb osimertinib per al CPNM

	Compleix (n=130)	No compleix (n=60)	Total (n=190)
SLP			
Sense informació - n (%)	-	-	-
Pacients avaluats - n (%)	130 (100)	60 (100)	190 (100)
Defuncions (%)	107 (82,3)	50 (83,3)	157 (82,6)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	3,6 (2,7-4,5)	6,1 (3,5-8,6)	4,4 (3,4-5,4)
P25-P75 de SLP en mesos	2,2-6,9	2,7-12,2	2,2-8,2
SLP acumulada a un any - % (EE)	3 (2)	12 (5)	5 (2,2)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	-	3 (3)	<1 (3)
SG			
Pacients avaluats - n (%)	130 (100)	60 (100)	190 (100)
Defuncions (%)	107 (82,3)	41 (68,3)	157 (82,6)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	7,7 (6,2-9,1)	9,5 (6,6-12,4)	8,3 (7,1-9,5)
P25-P75 de SG en mesos	4,2-12,4	4,5-26,6	4,4-16,2
SG acumulada a un any - % (EE)	15 (3)	36 (7)	17,8 (3,1)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	8 (2)	23 (7)	10,8 (2,8)
Resposta clínica			
Pacients avaluats - n (%)	130 (100)	40 (66,6)	176 (92,6)
Millor TRG - n (%)	42 (32,1%)	14 (35%)	57 (32,8%)
Millor TBC - n (%)	75 (57,6%)	27 (67,5%)	102 (58,6%)

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; P25-P75: percentil 25 - percentil 75; EE: error estàndard; NA: no assolida.

Figura 4. Corba de la SLP dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic segons compliment de l'acord

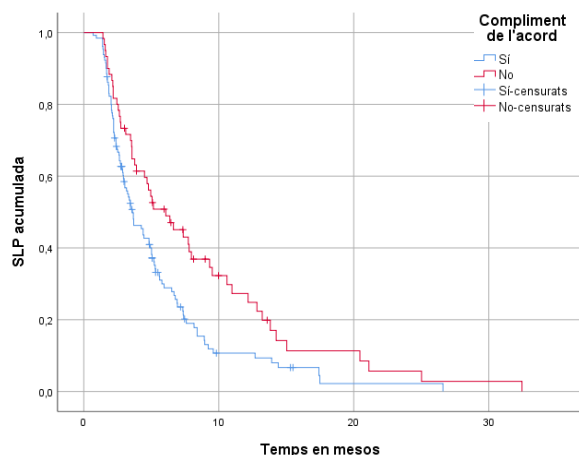
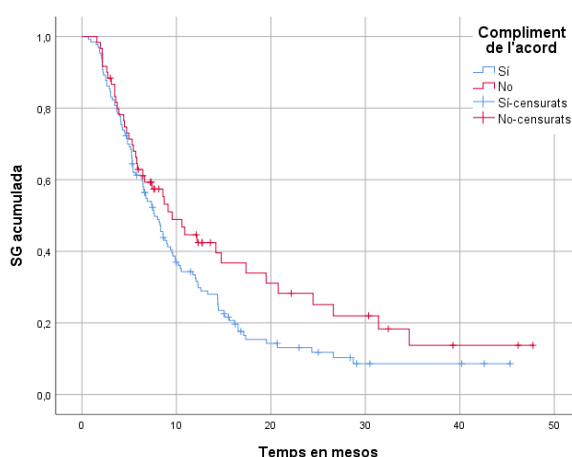


Figura 5. Corba de la SG dels tractaments amb osimertinib per al CPNM EGFR T790M segons compliment de l'acord



Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (P25-P75) del tractament en mesos per als pacients que complien els criteris de seguiment ha estat de 4,8 (2,4-8,1) mesos.
- Un total de 10 tractaments eren actius en el moment de l'extracció, mentre que 192 restaven inactius.
- D'aquests últims, en 159 (82,8 %) es va informar sobre el motiu de discontinuació.
- El principal motiu va ser la progressió de la malaltia (79,2 %), seguit l'empitjorament de l'ECOG (27 %), la defunció (16,4 %) i els efectes adversos (8,8 %).

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 21 centres (des d'un fins a 35 pacients). Deu centres han agrupat el 83,6 % dels pacients (n = 219), mentre que onze 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 dels criteris clínics i 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	195	94,4 (87,5-100)	64	100 (91,7-100)
Millor TRG	141	62,5 (25-67)	46	66,7 (40-75)
SLP en mesos	144	4,5 (2,2-7,8)	48	3,5 (2,2-8,9)
SG en mesos	144	19,2 (12,3-22,6)	48	10,3 (6,3-11,8)

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

Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de pacients amb dades de facturació ha estat de 302.
- El cost estimat des del gener del 2016 fins al desembre del 2019 ha estat de 2.199.056 euros.
- El cost per pacient s'ha estimat en 7.281 €.

Taula 7. Cost anual dels tractaments amb nintedanib per al CPNM metastàtic

	Cost econòmic (€)	Pacients	Cost/pacient (€)
2016	311.705	66	4.722,80
2017	690.860	115	6.007,48
2018	551.319	89	6.194,59
2019	427.760	72	5.941,11
Total	2.199.056	302	7.281,64

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 l'assaig pivot emprat en el procediment d'harmonització i els pacients registrats a l'RPT.
- Els pacients inclosos en l'assaig i els pacients registrats a l'RPT han iniciat el tractament a edats similars. A l'RPT s'ha observat una proporció de pacients amb ECOG PS ≥ 2 , a diferència de l'assaig, que no n'ha inclòs cap.
- La proporció de pacients amb dos o més tractaments previs per a la malaltia avançada ha estat més elevada, i també la proporció de pacients que han progressat ≤ 9 mesos des de l'inici de la QT de primera línia basada en platí.
- La mediana de la SLP observada ha estat més alta per als pacients de l'RPT que per als de l'assaig clínic, però s'ha observat una mediana de SG de quasi dos mesos més per als pacients de l'assaig clínic que per als de l'RPT. Per als pacients de l'RPT, la millor TRG ha estat més elevada, però la TBC ha estat similar en ambdues poblacions. De tota manera, 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 a l'assaig clínic de referència

	Nintedanib	
	LUME-Lung 1 ⁽⁵⁾	RPT
Pacients a l'inici	655	318
Edat mediana (RIQ), anys	60 (53-67)	60 (55-67)
Homes - (%)	72,7	68,7
ECOG 0 - 1 - (%)	100	75,8
ECOG ≥ 2 - (%)	-	24,2
≤ 9 Mesos des de l'inici de QT de 1a línia basada en platí - (%)	31,4	83,6
1 línia de QT prèvia - (%)	98,6	84,4
2 línies de QT prèvies - (%)	-	11,5
3 o més línies de QT prèvies - (%)	-	4,3
Pacients en el seguiment	652	192
Durada mediana (RIQ) del tractament, en mesos	3,4	4,8
Mediana de seguiment, en mesos	31,7	8,3
Mediana SLP (IC 95 %), en mesos	3,4 (2,9-3,9)	4,4 (3,4-5,3)
Mediana SG (IC 95 %), en mesos	10,1 (8,8-11,2)	8,3 (6,8-9,8)
Taxa de resposta global - (%)	4,4	32,4
Taxa de benefici clínic - (%)	54	58,0
Resposta completa - (%)	-	2,27
Resposta parcial - (%)	4,4	30,11
Malaltia estable - (%)	49,6	25,57
Malaltia en progressió (%)	30,5	36,93
No avaluables - (%)	15,4	5,11
Discontinuations - (%)	99,1	99
Per progressió (%)	62	79,2
Empitjorament de l'ECOG - (%)	-	27,6
Per èxitus - (%)	-	16,4
Efectes adversos - (%)	12,9	8,8

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; IQR: rang interquartílic; IC 95 %: interval de confiança del 95 %.

Conclusions

- Es presenta l'anàlisi de dades informades pels prescriptors per a 318 pacients diagnosticats de càncer de pulmó no microcític metastàtic tractats amb nintedanib en el sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i 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 262 pacients que tenien registrada la informació mínima per a l'anàlisi.
- A l'inici del tractament l'edat mitjana (DE) ha estat de 60,4 (8,8) anys, i 180 (68,7 %) pacients han estat homes.
- Els criteris clínics d'ús establerts en l'acord s'han complert en el 70,2 % dels pacients dels 259 avaluables.
- La durada mediana (RIQ) ha estat de 4,8 (2,4-8,1) mesos.
- Per a 192 pacients amb resultats en salut, la TRG ha estat del 32,4 %; la mediana de SLP (IC 95 %), de 4,4 (3,4-5,3) mesos, i la mediana de SG de 8,3 (6,8-9,8) mesos.
- La despesa total acumulada des del 2015 ha estat de 2.199.056 €. El cost mitjà per pacient ha estat de 7.281,64 €.
- 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. 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>
4. Agència Europea de Medicaments. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto Vargatef [Internet]. Agència Europea de Medicaments. 2014 [consulta: 6 maig 2021] Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_es.pdf
5. Reck. M.; Kaiser, R.; Mellemegaard, A.; Douillard, J.-Y.; Orlov, S.; Krzakowski, M. et al. Articles Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *www.thelancet.com/oncology*. 2014;15:143.
6. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre nintedanib en combinació amb docetaxel per al tractament de pacients adults amb càncer de pulmó no microcític localment avançat, metastàtic o localment recurrent amb histologia tumoral d'adenocarcinoma després de la quimioteràpia de primera línia. 2014. [consulta: 6 maig 2021]. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/nintedanib-CPNM/dictamen-PHMHDA-nintedanib-CPNM.pdf

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 Tractament del CPNM metastàtic amb nintedanib en segona línia. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021

Paraules clau: càncer de pulmó no microcític metastàtic, nintedanib, 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>