

Antecedents

- El carcinoma de cèl·lules renals (CCR), que s'origina al còrtex renal, és el més comú dels càncers renals i en representa aproximadament el 80% (1). El CCR de cèl·lules clares és el subtipus més freqüent dels CCR esporàdics en adults (70-80%).
- La majoria dels casos es diagnostiquen a partir de la cinquena dècada de la vida, però es poden presentar a qualsevol edat (1).
- La història natural del CCR és molt variable. Els factors pronòstics més determinants per a la supervivència als 5 anys són l'estadiatge del tumor, el grau, l'extensió del tumor, la presència de nòduls regionals afectats i la presència de metàstasi al moment del diagnòstic.
- Al voltant d'un 30% dels pacients amb CCR presenten malaltia metastàtica al moment del diagnòstic i una alta proporció (aproximadament 1/3) dels que han estat tractats prèviament per a la malaltia localitzada recauran amb malaltia metastàtica. La supervivència als 5 anys o més és d'entre un 8% al 22,5% en pacients amb CCR metastàtic o avançat (CCRA) en comparació amb el 90% dels pacients amb CCR localitzat. Actualment, el CCR metastàtic es considera una malaltia incurable (2).
- Per tal d'avaluar el risc individual dels pacients amb malaltia avançada, el model pronòstic més àmpliament utilitzat és el MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), el qual classifica els pacients en funció de 5 factors que es relacionen amb la disminució de la supervivència.
- Les opcions de tractament preveuen la teràpia quirúrgica i local, com la nefrectomia citoreductora, recomanada en pacients amb bon PS (performance status) amb tumors primaris de gran mida i amb volums limitats de malaltia metastàtica, o bé en pacients amb una lesió primària simptomàtica (1).
- El moment d'iniciar el tractament sistèmic no està ben definit, ja que alguns CCR tenen un curs indolent i es podria considerar un període d'observació abans d'iniciar tractament, especialment en els pacients amb càrrega tumoral limitada i pocs símptomes (1).
- En la primera línia de tractament i si el pronòstic és favorable o intermedi, es pot utilitzar bevacizumab (combinat amb interferó), sunitinib i pazopanib.
- Si el pronòstic és desfavorable, temsirolimus seria l'opció més adequada de tractament (1).
- L'aparició dels inhibidors de la tirosina-cinasa (ITK) del receptor del VEGF i dels inhibidors de la mTOR (diana de rapamicina en els mamífers), han modificat l'abordatge del CCRA. Per aquest motiu, a la pràctica clínica del nostre entorn, les citocines s'han vist progressivament desplaçades del tractament de primera línia en favor de les teràpies dirigides (1).
- En la segona línia de tractament, després de realitzar teràpia amb citocines (interferó, IL-2) es recomana la utilització de sorafenib, pazopanib, axitinib i sunitinib. Si la primera teràpia farmacològica ha estat amb ITK (sunitinib i pazopanib), es recomana everolimús, axitinib, nivolumab, cabozantinib i lenvatinib + everolimús (1).
- Al març de 2007, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va autoritzar sorafenib per al tractament de segona línia del CCRA. Posteriorment, l'agost de 2009 va autoritzar everolimús. Els ITK anti-VEGF axitinib, cabozantinib i lenvatinib van ser autoritzats per l'EMA al setembre de 2012, al setembre de 2016 i a l'agost de 2016, respectivament. Nivolumab en monoteràpia va ser autoritzat a l'abril de 2016. Les dades d'eficàcia i seguretat d'aquests medicaments es basen en 4 assaigs clínics (3-6) en què la variable principal de l'estudi va ser la supervivència lliure de progressió (SLP).
- Finalment, lenvatinib està autoritzat per l'EMA, però ha obtingut una resolució de preu i finançament negativa.
- A l'abril de 2014, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) va avaluar axitinib, sorafenib i everolimús per al tractament del CCRA després d'un tractament previ i en va fixar criteris clínics d'ús (7). Posteriorment, al juny de 2017, el PHF va reavaluar els tractaments axitinib, everolimús i va incorporar a l'avaluació nivolumab i lenvatinib per al tractament del CCRA després d'un tractament previ amb anti-VEGF, i en va emetre les següents recomanacions en el tractament de la segona línia: els pacients havien de presentar un ECOG PS 0-1 i haver progressat a un tractament previ amb un ITK del receptor del VEGF.

Metodologia

- S'han seleccionat les dades dels pacients amb CCRA tractats en segona línia amb everolimús, axitinib, cabozantinib i nivolumab al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) que estiguessin inclosos en el Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2013 i el 30 d'abril de 2021. S'han dut a terme:
- L'anàlisi de les característiques demogràfiques (edat i sexe) i clíniques (ECOG, tractaments previs, categoria de risc, histologia del tumor) a l'inici del tractament, incloent-hi únicament els pacients que disposaven de dades clíniques basals.
- Per a l'anàlisi del compliment dels criteris d'ús establerts per a cada fàrmac, s'han considerat els tractaments iniciats amb posterioritat a la publicació de l'acord.
- 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.

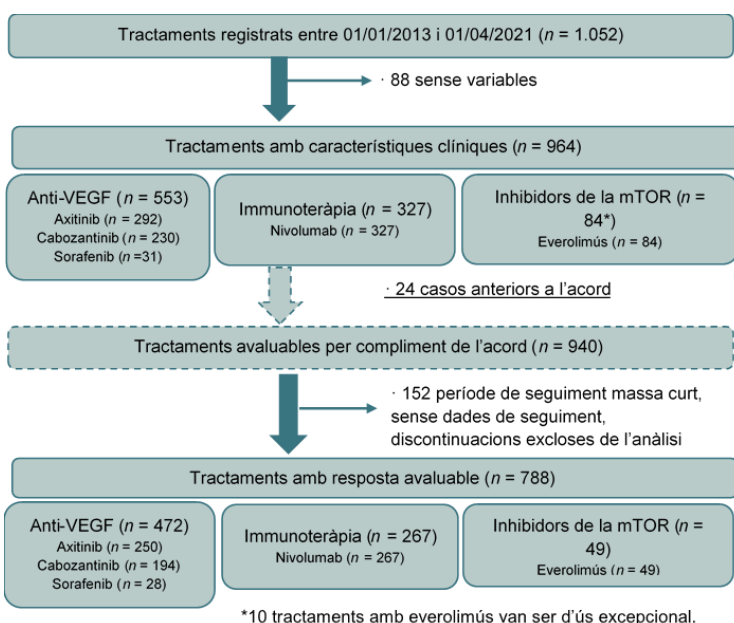
Metodologia

- El càlcul de la SLP des de la data d'inici del tractament fins a la data notificada del primer seguiment registrat 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. S'ha calculat la SG acumulada a l'any i als dos anys.
- La SLP acumulada i la SG acumulada a un, dos i tres (només SG) anys, s'han calculat mitjançant el mètode actuarial.
- La durada dels tractaments s'ha calculat 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 de 2013) fins al 31 de desembre de 2020.

Resultats

- A l'RPT s'han registrat 1.052 tractaments durant el període d'estudi. D'aquests, en 954 s'han analitzat les característiques clíniques basals, en 940 els criteris clínics d'ús de l'acord i, en 788, els resultats en salut obtinguts.
- A la figura 1 es mostra la distribució dels tractaments en el temps per principi actiu i el total.
- A l'inici del tractament, l'edat mitjana (desviació estàndard [DE]) dels pacients ha estat de 64,2 (11,2) anys, i l'edat mediana (rang interquartilic [RIQ]), de 65,1 (56,8-72,1) anys.
- El 60,4% dels pacients s'han situat en el rang comprès entre 55 i 74 anys i el 77,1% (n = 743 pacients) han estat homes (taula 1).
- Per al conjunt dels tractaments, l'ECOG PS basal ha estat de 0 per a 201 pacients (21%) i d'1 per a 629 pacients (66,1%). Un total de 875 pacients (91,7%) havien utilitzat almenys un tractament previ. El tractament previ més utilitzat van ser els fàrmacs anti-VEGF (n = 846; 96,7%).

Figura 1. Flux de pacients.



En 304 pacients s'ha recollit la variable esperança de vida a l'inici del tractament (pacients amb inici de tractament anterior a juny de 2017), que ha estat superior a 3 mesos per a 233 (76,6%) pacients.

Per a 634 pacients s'ha recollit informació sobre la histologia del tumor i la categoria de risc de l'escala MSKCC (pacients amb inici de tractament posterior a juny de 2017). D'aquests, 534 pacients (84,2%) han registrat una histologia tumoral de cèl·lules clares i 412 (65%) pacients han registrat un risc intermedi segons la categoria MSKCC (taula 1).

S'observa poca variabilitat respecte a l'edat dels pacients entre els tres tipus de fàrmac. Pel que fa a les característiques clíniques, els inhibidors de la mTOR agrupen un major percentatge de pacients amb ECOG ≥ 2 respecte als fàrmacs anti-VEGF i la immunoteràpia (20,8% vs. 14,3% i 8,9%), així com un percentatge de pacients sense tractament previ superior (20,3% vs. 11,2% i 0,6%).

Taula 1. Característiques de l'edat dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

	Anti-VEGF (n = 553)	Immunoteràpia (n = 327)	Inhibidors mTOR (n = 84)	Total (n = 964)	
Dones - n (%)	433 (78,3)	246 (75,2)	64 (76,2)	743 (77,1)	
Mitjana d'edat (DE) en anys	63,1 (10,8)	65,6 (11,8)	66 (10,4)	64,2 (11,2)	
Mediana d'edat (RIQ) en anys	64,1 (55,8-70,9)	66,9 (57,8-74,5)	67 (58,5-74,9)	65,1 (56,8-72,1)	
Grup d'edat	18 a 44 anys - n (%)	30 (5,4)	12 (3,7)	2 (2,4)	44 (4,6)
	45 a 54 anys - n (%)	95 (17,2)	54 (16,5)	11 (13,1)	160 (16,6)
	55 a 64 anys - n (%)	168 (30,4)	79 (24,2)	25 (29,8)	272 (28,2)
	65 a 74 anys - n (%)	180 (32,5)	105 (32,1)	25 (29,8)	310 (32,2)
	75 a 84 anys - n (%)	76 (13,7)	66 (20,2)	20 (23,8)	162 (16,8)
≥ 85 anys - n (%)	4 (0,7)	11 (3,4)	1 (1,2)	16 (1,7)	

Taula 2. Característiques clíniques dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

		Anti-VEGF n = 553	Immunoteràpia n = 327	Inhibidors mTOR n = 84*	Total n = 964
ECOG PS	0 - n (%)	110 (19,9)	78 (23,9)	12 (16,7)	201 (21)
	1 - n (%)	364 (65,8)	220 (67,3)	45 (62,5)	629 (66,1)
	2 - n (%)	76 (13,7)	27 (8,3)	15 (20,8)	119 (12,4)
	≥ 3 - n (%)	3 (0,6)	2 (0,6)	0 (0)	5 (0,5)
Tractaments previs	No disponible - n (%)	62 (11,2)	2 (0,6)	15 (20,3)	79 (8,3)
	Sí - n (%)	491 (88,8)	325 (99,4)	59 (79,7)	875 (91,7)
	<i>Altres - n (%)</i>	<i>11 (2,2)</i>	<i>2 (0,6)</i>	<i>0 (0)</i>	<i>13 (1,5)</i>
	<i>Anti-VEGF - n (%)</i>	<i>472 (96,1)</i>	<i>316 (97,2)</i>	<i>58 (98,3)</i>	<i>846 (96,7)</i>
	<i>Immunoteràpia - n (%)</i>	<i>5 (1)</i>	<i>1 (0,3)</i>	<i>0 (0)</i>	<i>6 (0,7)</i>
	<i>Inhibidors mTOR - n (%)</i>	<i>3 (0,6)</i>	<i>6 (1,8)</i>	<i>1 (1,7)</i>	<i>10 (1,1)</i>
Esperança de vida ≥ 3 mesos	No disponible - n (%)	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (1,4)	3 (0,3)
	No aplica	313 (56,6)	317 (96,9)	20 (27)	650 (68,1)
	No - n (%)	49 (8,9)	0 (0)	19 (25,7)	68 (7,1)
	Sí - n (%)	190 (34,4)	9 (2,8)	34 (45,9)	233 (24,4)
Histologia tumoral	No disponible - n (%)	260 (47)	0 (0)	60 (81,1)	320 (33,5)
	Altres - n (%)	11 (2)	20 (6,1)	0 (0)	31 (3,2)
	Cèl·lules clares - n (%)	247 (44,7)	277 (84,7)	10 (13,5)	534 (56)
	Cromòfob - n (%)	5 (0,9)	7 (2,1)	1 (1,4)	13 (1,4)
	Papil·lar - n (%)	30 (5,4)	23 (7)	3 (4,1)	56 (5,9)
Categoria de risc MSKCC	No disponible - n (%)	260 (47)	0 (0)	60 (81,1)	320 (33,5)
	Favorable - n (%)	57 (10,3)	73 (22,3)	3 (4,1)	133 (13,9)
	Intermedi - n (%)	195 (35,3)	206 (63)	11 (14,9)	412 (43,2)
	Pobre - n (%)	41 (7,4)	48 (14,7)	0 (0)	89 (9,3)

*10 tractaments amb everolimús van ser d'ús excepcional, per la qual cosa no hi ha dades clíniques.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- El compliment dels criteris clínics d'inici dels 940 tractaments avaluables ha estat del 77,6%.
- Dels 208 pacients que no complien amb les recomanacions de l'acord, el 13% presentaven un ECOG PS ≥ 2, el 3,3% no hauria realitzat un tractament previ amb anti-VEGF i en el 5,7% dels pacients l'esperança de vida a l'inici del tractament havia estat menor de 3 mesos.
- Segons el mecanisme d'acció dels tractaments, dels 547 tractaments amb anti-VEGF el 72,2% ha complert els criteris clínics d'inici.
- Per als 327 tractaments amb immunoteràpia el compliment ha estat del 90,2% i dels 66 tractaments amb inhibidors de la mTOR el compliment ha estat del 59,2%.
- Per motius d'incompliment, l'ECOG PS ≥ 2 ha estat del 14,4%, 8,9% i 21,2% per als tractaments anti-VEGF, per a la immunoteràpia i per als tractaments amb els inhibidors del mTOR, respectivament. El percentatge de pacients sense informació disponible sobre el tractament previ realitzat ha estat d'11,2%, 0,6% i 20,3% per als tractaments anti-VEGF, per a la immunoteràpia i per als tractaments amb inhibidors de la mTOR, respectivament.

Dades de seguiment i resultats en salut

- S'han avaluat els resultats en salut per a 788 pacients, dels quals 472 han estat amb fàrmac anti-VEGF, 267 tractaments amb immunoteràpia i 49 tractaments amb inhibidors de la mTOR.
- La mediana (RIQ) de seguiment dels pacients ha estat de 12 (5,8-22,7) mesos. Segons el tractament assignat, la mediana (RIQ) de seguiment ha estat d'11,2 (5,8-21,3) mesos, 14,2 (6-23,5) mesos i 13,3 (5,5-38,8) mesos per als pacients tractats amb anti-VEGF, immunoteràpia i inhibidors de la mTOR, respectivament.
- A la taula 3 es mostren les dades analitzades en relació amb la SLP i a la figura 2 es mostra l'estimació de la SLP segons la corba de Kaplan-Meier (K-M). Per al conjunt dels tractaments, la mediana de SLP (IC 95 %) ha estat de 6,3 (5,7-6,9) mesos per als 783 pacients.
- Per tipus de fàrmacs, els anti-VEGF han obtingut una mediana de SLP (IC 95 %) de 6,6 (6,1-7,1) mesos per a 470 pacients, la immunoteràpia de 5,9 (4,4-7,4) mesos per a 264 pacients i els inhibidors del mTOR de 4,8 (1,4-8,2) mesos per a 49 pacients.

Taula 3. Característiques de la SLP dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

	Anti-VEGF (n = 472)	Immunoteràpia (n = 267)	Inhibidors mTOR (n = 49)	Total (n = 788)
Sense informació - n (%)	2 (0,4)	3 (1,1)	0 (0)	5 (0,6)
Pacients avaluats - n (%)	470 (99,6)	264 (98,9)	49 (100)	783 (99,4)
Esdeveniments (%)	403 (85,7)	264 (73,5)	48 (98)	783 (82,4)
Mediana de SLP (IC 95 %) en mesos	6,6 (6,1-7,1)	5,9 (4,4-7,4)	4,8 (1,4-8,2)	6,3 (5,7-6,9)
P25-P75 de SLP en mesos	3-12,3	2,5-20,4	2,7-10,9	2,8-13,8
SLP acumulada a un any - % (EE)	23,8 (2,6)	35,9 (3,5)	27,1 (8,7)	28,4 (2)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	10,1 (2,4)	25,7 (3,8)	18,1 (7,8)	16,1 (2,1)
SLP acumulada a tres anys - % (EE)	6,7 (2,3)	20,3 (4,5)	7,8 (5,8)	10,6 (2,2)

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

Dades de seguiment i resultats en salut

Figura 2. Corba de la SLP dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

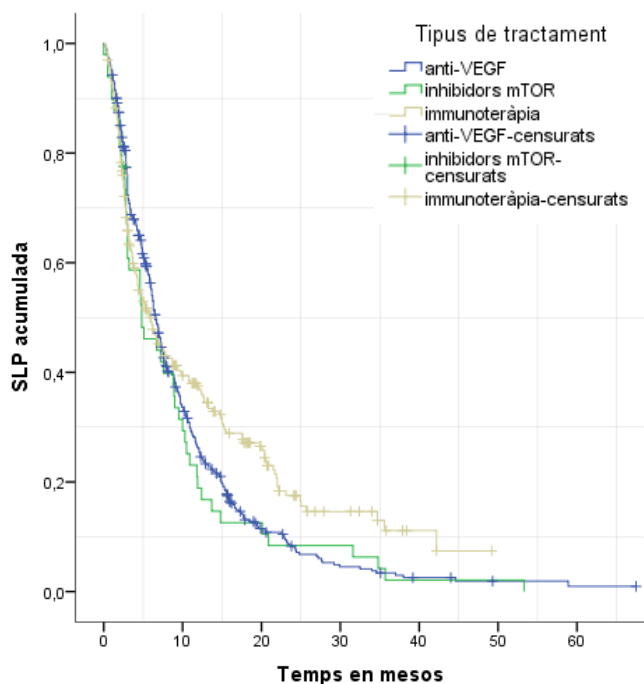
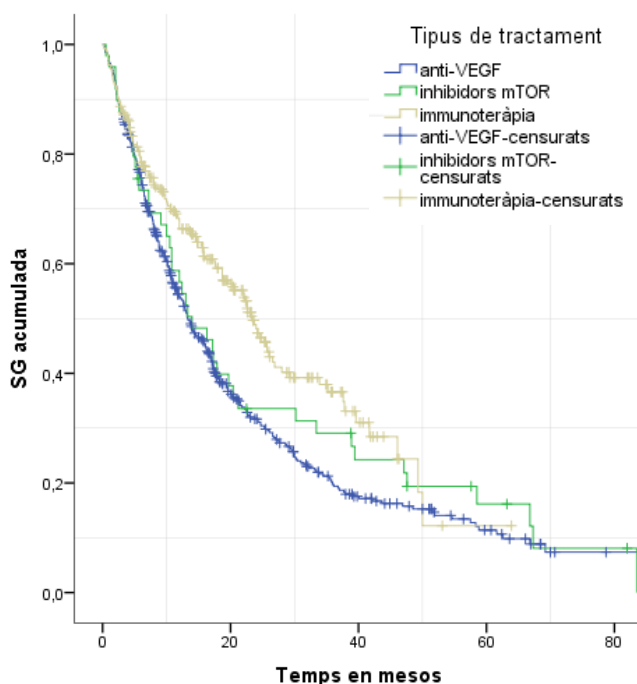


Figura 3. Corba de la SG dels pacients tractats per al CCRA en segona línia



- 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 Kaplan-Meier. La SG s'ha avaluat en 785 pacients. La mediana de SG (IC 95 %) en aquests pacients ha estat de 16,2 (14,4-18) mesos.
- En els pacients tractats amb anti-VEGF, immunoteràpia i inhibidors de la mTOR, la mediana de SG (IC 95 %) obtinguda ha estat de 13,3 (11,3-15,3) mesos; 23,4 (20,2-26,6) mesos, i 14 (8,2-19,8) mesos, respectivament.
- La millor resposta obtinguda al tractament segons el criteri de resposta registrat pel clínic es mostra a la taula 5. El 8,4% (n = 66) dels tractaments no s'han pogut avaluar per no tenir registrada aquesta variable.
- La TRG obtinguda per al conjunt dels tractaments ha estat de 30,2% (n = 218), i la TBC, del 69,3% (n = 500). Les TRG han estat similars entre els anti-VEGF (31,7%) i la immunoteràpia (30,2%), però inferior per als inhibidors de la mTOR (13,2%).

Taula 4. Característiques de la SG dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

	Anti-VEGF (n = 472)	Immunoteràpia (n = 267)	Inhibidors mTOR (n = 49)	Total (n = 788)
Sense informació - n (%)	1 (0,2)	2 (0,7)	0 (0)	3 (0,4)
Pacients avaluats - n (%)	471 (99,8)	265 (99,3)	49 (100)	785 (99,6)
Defuncions (%)	350 (74,3)	265 (50,6)	42 (85,7)	785 (67)
Mediana de SG (IC 95 %) en mesos	13,3 (11,3-15,3)	23,4 (20,2-26,6)	14 (8,2-19,8)	16,2 (14,4-18)
P25-P75 de SG en mesos	6,1-30	8-46,1	5,7-39,4	6,4-36,8
SG acumulada a un any - % (EE)	39,3 (2,4)	59,3 (3,2)	39,7 (7,1)	45,7 (1,9)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	25,2 (2,3)	39,5 (3,9)	33,3 (6,8)	30,5 (1,9)
SG acumulada a tres anys - % (EE)	17 (2,1)	29 (4,7)	24,2 (6,3)	21,4 (1,9)

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

Taula 5. Millor resposta informada dels dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

	Anti-VEGF (n = 472)	Immunoteràpia (n = 267)	Inhibidors mTOR (n = 49)	Total (n = 788)
Sense informació - n (%)	34 (7,2)	10 (3,8)	17 (34,7)	66 (8,4)
Avaluats - n (%)	436 (92,8)	254 (96,2)	32 (65,3)	722 (91,6)
Resposta completa - n (%)	12 (2,8)	14 (5,6)	1 (2,6)	27 (3,7)
Resposta parcial - n (%)	126 (28,9)	61 (24,6)	4 (10,5)	191 (26,5)
Malaltia estable - n (%)	180 (41,3)	76 (30,6)	26 (68,4)	282 (39,1)
Malaltia en progressió - n (%)	82 (18,8)	76 (30,6)	5 (13,2)	163 (22,6)
No avaluable - n (%)	36 (8,3)	21 (8,5)	2 (5,3)	59 (8,2)
TRG - n (%)	138 (31,7)	75 (30,2)	5 (13,2)	218 (30,2)
TBC - n (%)	318 (72,9)	151 (60,9)	31 (81,6)	500 (69,3)

Resultats en salut segons compliment de l'acord

- S'han pogut avaluar els resultats en salut per a 771 pacients segons el compliment de l'acord.
- Els resultats de SLP (IC 95%), SG (IC 95%) i TRG han estat de 6,9 (3,4-7,7) mesos, de 17,7 (15,5-19,9) mesos i del 32,6% (n = 189), respectivament, per als complidors de l'acord. Per als no complidors, la mediana de SLP (IC95%), la mediana de SG (95%) i la TRG han estat de 3,4 (2,2-4,9), mesos, de 6,6 (4,7-8,5) mesos, i del 20,3 % (n = 29) respectivament.
- La TBC ha estat de 72,7% per als pacients que complien l'acord enfront del 55,2% per als pacients que no complien l'acord.
- A la taula 6 es mostren els principals resultats en salut, i a les figures 4 i 5, les representacions de la corba de K-M per a la SLP i la SG segons el compliment de l'acord, respectivament.

Taula 6. Resultats en salut segons el compliment de l'acord dels pacients tractats per al CCRA en segona línia

	Compleix (n = 615)	No compleix (n = 156)	Total (n = 771)
SLP			
Sense informació - n (%)	1 (0,2)	1 (0,6)	2 (0,3)
Pacients avaluats - n (%)	614 (99,8)	155 (99,4)	769 (99,7)
Esdeveniments (%)	492 (80,1)	140 (90,3)	632 (82,2)
Mediana de SLP (IC 95%) en mesos	6,9 (3,4-7,7)	3,4 (2,2-4,9)	6,3 (3,1-6,9)
P25-P75 de SLP en mesos	4,1-13,3	2,3-13,6	3,4-9,8
SLP acumulada a un any - % (EE)	19 (2)	10 (3)	17 (1)
SLP acumulada a dos anys - % (EE)	9 (1)	4 (2)	8 (1)
SG			
Pacients avaluats - n (%)	615 (100)	156 (100)	771 (100)
Defuncions (%)	386 (62,8)	128 (82,1)	514 (66,7)
Mediana de SG (IC 95%) en mesos	17,7 (15,5-19,9)	6,6 (4,7-8,5)	16,1 (14,3-17,9)
P25-P75 de SG en mesos	8,3-39,3	2,4 - 21,3	6,4 - 36,1
SG acumulada a un any - % (EE)	50 (2)	28 (4)	46 (2)
SG acumulada a dos anys - % (EE)	33 (2)	19 (3)	30 (2)
SG acumulada a tres anys - % (EE)	23 (2)	12 (3)	21 (2)
Resposta clínica			
Pacients avaluats - n (%)	579 (93,2)	143 (81,3)	722 (90,4)
Millor TRG - n (%)	189 (32,6)	29 (20,3)	218 (30,2)
Millor TBC - n (%)	421 (72,7)	79 (55,2)	500 (69,3)

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 pacients tractats per al CCRA en segona línia

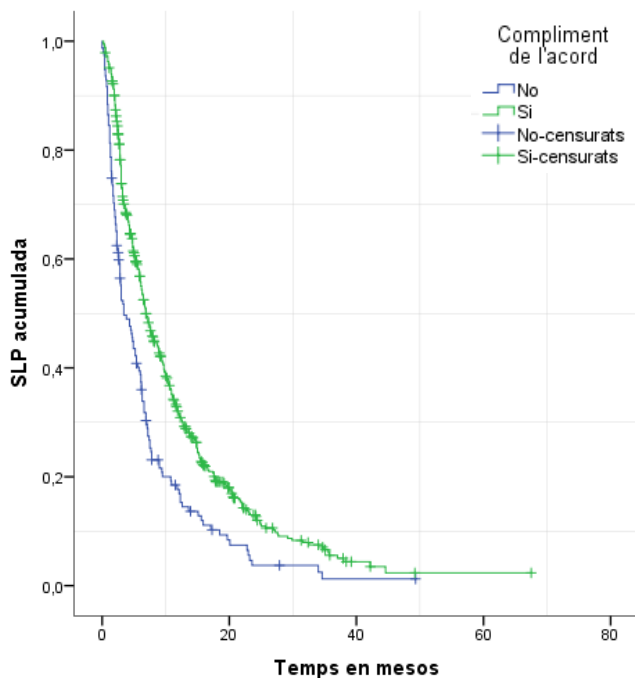
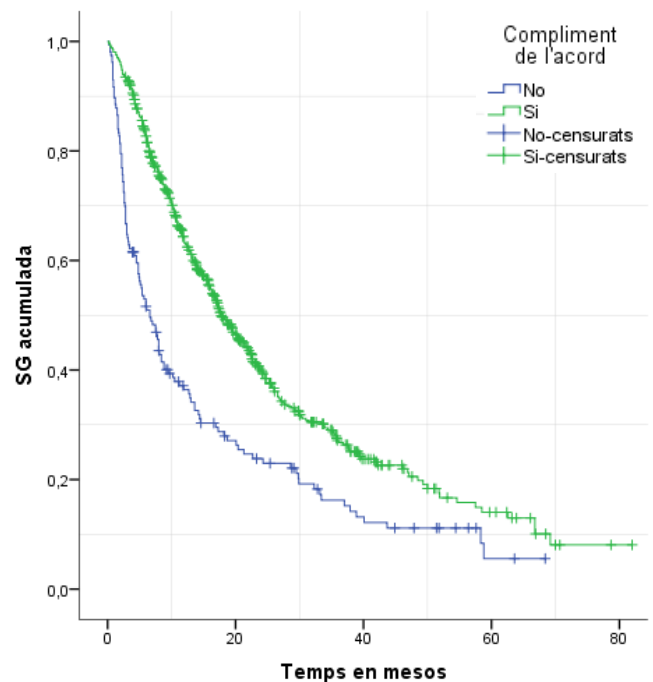


Figura 5. Corba de la SG dels pacients tractats per al CCRA en segona línia



Durada del tractament i motius de discontinuació

- La durada mediana (RIQ) del tractament en mesos per als 788 pacients que complien els criteris de seguiment ha estat de 6,1 (3-12,1) mesos. La mediana (RIQ) de seguiment dels pacients ha estat de 12 (5,8-22,7) mesos.
- Per tipus de fàrmac, la durada mediana (RIQ) del tractament ha estat de 6,3 (3,0-11,6) mesos per als 472 pacients tractats amb anti-VEGF, de 5,3 (2,6-14,1) mesos per als 267 pacients tractats amb immunoteràpia i de 6 (3-10,9) mesos per als 49 pacients tractats amb inhibidors de la mTOR.
- Un total de 98 tractaments eren actius en el moment de l'extracció, mentre que 690 tractaments restaven inactius, dels quals 583 (84,5%) havien registrat el motiu de la discontinuació.
- El motiu principal de discontinuació va ser la progressió de la malaltia (68,3%), seguit de l'èxitus (18,5%), l'empeïjorament de l'ECOG (19%) i els efectes adversos (11,5%).
- El percentatge de discontinuacions per efectes adversos va ser més elevat per als inhibidors de la mTOR (16,7%) en comparació amb els anti-VEGF (11%) i la immunoteràpia (11,4%).

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 25 centres (des d'1 fins a 171 pacients). Set centres han agrupat un total de 739 pacients (76,7%), mentre que 8 centres han tractat menys de 10 pacients.
- A la taula 7 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 comorbilitats dels casos tractats en cada centre.

Taula 7. Compliment dels criteris clínics i resultats en salut per agrupació de nivells assistencials

Indicadors	Nivell assistencial			
	M, 6 i 5		≤ 4	
	Pacients	Mediana (P25-P75*)	Pacients	Mediana (P25-P75*)
Compliment de l'acord (%)	763	83,8 (76,6-86)	132	85,7 (75-100)
Millor TRG (%)	589	28,2 (22,2-40)	133	23,9 (0-35)
SLP en mesos	626	6,0 (5,6-8,4)	157	3,4 (2,0-5,9)
SG en mesos	628	16,1 (12,3-17,6)	157	9,7 (2,9-12,4)
Cost mitjà per pacient	780	27.930 € (22.001-30.146)	177	22.868 € (19.642-25.931)

*P25-P75: percentil 25 - percentil 75.

Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de pacients amb dades de facturació ha estat de 699 que han rebut 957 tractaments. El cost estimat per a les indicacions avaluades des de gener de 2013 fins al desembre de 2020 ha estat de 24.613.123 €. El cost mitjà per pacient per a tot el període ha estat de 35.212 €.
- Nivolumab ha estat el fàrmac on s'ha fet més inversió, que ha estat de 9,9 milions d'euros, seguit de cabozantinib que ha estat de 7,3 milions d'euros i axitinib amb de 5,5 milions d'euros.
- Per tipus de fàrmac, els anti-VEGF ha estat el grup on s'ha fet la major inversió, que ha sumat 13,7 milions d'euros.
- Per al conjunt de tractaments, la inversió mitjana anual ha crescut el 32,9% i el cost mitjà per pacient s'ha incrementat de 15.181 € el primer any del període fins a 25.962 € el darrer any del període.
- A la taula 8 es mostren les característiques principals de la despesa i impacte pressupostari d'aquests tractaments.

Taula 8. Cost econòmic dels tractaments per al CCRA en segona línia

	Axitinib		Cabozantinib		Sorafenib		Everolimús		Nivolumab		Total tractaments		
	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)	Pacients	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)
2013	-	-	-	-	159.426	17.714	53.103	8.851	-	-	15	212.529	15.181
2014	473.007	10.511	-	-	273.996	14.421	169.386	14.115	-	-	76	916.389	12.553
2015	1.272.576	14.797	-	-	234.785	9.783	290.097	10.361	-	-	138	1.797.458	14.855
2016	1.593.657	13.858	-	-	121.221	9.325	229.735	12.091	257.994	9.923	173	2.202.607	14.684
2017	964.220	12.522	304.205	13.226	44.724	11.181	134.742	9.624	1.506.658	16.557	209	2.954.549	16.787
2018	436.386	11.794	2.025.971	26.311	13.930	4.643	71.562	7.156	2.241.648	19.325	243	4.789.496	25.341
2019	331.227	10.685	2.364.875	23.888	12.951	12.951	28.051	5.610	2.901.890	19.346	286	5.638.995	23.996
2020	466.638	15.053	2.633.147	26.597	-	-	27.727	5.545	2.973.589	19.824	286	6.101.100	25.962
Total	5.537.710	20.740	7.328.198	34.567	861.033	17.572	1.004.403	14.557	9.881.779	27.449	957	24.613.123	35.212

Paral·lelismes amb les dades de l'evidència científica

- A la taula 9 es mostren les característiques basals i les dades dels principals resultats en salut dels pacients inclosos en els assaigs pivots emprats en l'avaluació per part del CAMH i la CFT-SISCAT, així com les dels registrats a l'RPT.
- En general, en els assaigs, els pacients inclosos han iniciat tractament a edats més joves i la proporció de pacients amb ECOG PS ≥ 2 ha estat menor, a diferència dels registrats a l'RPT.
- Per a axitinib, en l'assaig s'ha observat una proporció menor de pacients que havien realitzat tractament previ amb un anti-VEGF a diferència dels registrats a l'RPT. En canvi, per a cabozantinib, everolimús i nivolumab la proporció de pacients tractats prèviament amb un anti-VEGF ha estat similar entre els pacients dels assaigs clínics i els registrats a l'RPT.
- Per a cabozantinib i nivolumab la proporció de pacients amb un pronòstic MSKCC intermedi o desfavorable ha estat inferior en els assaigs clínics respecte a l'RPT. Per a axitinib i everolimús aquesta variable no ha estat disponible per a la totalitat dels pacients de l'RPT.
- Per a axitinib i everolimús la mediana de la SLP observada ha estat lleugerament inferior per als pacients registrats a l'RPT.
- En general, s'han observat unes TRG i unes TBC superiors en els pacients de l'RPT que en els dels assaigs clínics.
- 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.
- En el tractament amb axitinib s'ha observat que la mediana de SG ha estat superior en els assaigs clínics, amb una diferència d'1,3 mesos. La durada mediana de seguiment, en aquest cas, també ha estat superior en l'assaig clínic.
- En el tractament amb cabozantinib, la mediana de SG ha estat superior en els assaigs clínics, amb una diferència de 8,3 mesos. No obstant, la durada mediana de seguiment ha estat lleugerament superior en l'assaig clínic.
- En el tractament amb everolimús, la mediana de SG ha estat lleugerament superior en l'assaig clínic, si bé la cohort de l'assaig clínic ha estat més nombrosa.
- En el tractament amb nivolumab, les durades medianes de tractament han estat similars per a les dues poblacions i la mediana de SG ha estat lleugerament superior en l'assaig clínic.

Taula 9. Característiques clíniques i resultats dels pacients registrats a l'RPT i dels pacients inclosos a l'assaig clínic de referència

	Axitinib		Cabozantinib		Everolimús		Nivolumab	
	Assaig (8,3)	RPT	Assaig (4)	RPT	Assaig (5,6)	RPT	Assaig (9,10)	RPT
Pacients a l'inici	361	292	330	230	277	84	410	327
Edat mediana (RIQ), anys	61 (20-82)	64,3 (55,9-71,5)	63 (32-86)	63,7 (55-69,8)	61 (27-85)	67 (58,5-74,9)	62 (23-88)	66,9 (57,8-74,5)
Homes - n (%)	265 (73)	229 (78,4)	253 (77)	180 (78,3)	216 (78)	64 (76,2)	315 (77)	246 (75,2)
ECOG 0 - 1 - n (%) [‡]	360 (99)	255 (87,3)	330 (100)	194 (84,3)	248 (89,5) [‡]	57 (79,2)	386 (94,1) [‡]	298 (91,2)
ECOG ≥ 2 - n (%) [‡]	1 (< 1)	37 (12,7)	-	36 (15,7)	28 (10) [‡]	15 (20,8)	24 (5,9) [‡]	29 (8,9)
Altres tractaments previs - n (%)	126 (35)	2 (0,8)	39 (11,8)	9 (4)	-	0 (0)	-	2 (0,6)
Tractament previ anti-VEGF - n (%)	223 (61,8)	243 (99,2)	330 (100)	209 (92,5)	277 (100)	58 (98,3)	410 (100)	316 (97,2)
Tractament previ immunoteràpia - n (%)	-	0 (0)	17 (5)	5 (2,2)	-	0 (0)	-	1 (0,3)
Tractament previ inhibidors mTOR - n (%)	12 (3)	0 (0)	-	3 (1,3)	-	1 (1,7)	-	6 (1,8)
Pronòstic MSKCC no disponible - n (%)	9 (2)	229 (78,4)	-	-	-	70 (83,3)	-	-
Pronòstic MSKCC favorable - n (%)	100 (28)	16 (5,5)	150 (45)	41 (17,8)	81 (29)	3 (3,6)	145 (35)	73 (22,3)
Pronòstic MSKCC intermedi - n (%)	134 (37)	43 (14,7)	139 (42)	152 (66,1)	156 (56)	11 (13,1)	201 (49)	206 (63)
Pronòstic MSKCC desfavorable - n (%)	118 (33)	4 (1,4)	41 (12)	37 (16,1)	40 (15)	0 (0)	64 (16)	48 (14,7)
Pacients en el seguiment	350	250	330/187**	194	274	49	406	267
Durada mediana (RIQ) del tractament, en mesos	8,2 (< 0,1-33,4)	6 (3-11,6)	7,6	6,9 (3,1-12)	3,1 (0,4-10,4)	6 (3-10,9)	5,5 (0,1-29,6)	5,3 (2,6-14,1)
Mediana de seguiment, en mesos		12,9 (6-26,7)		10,4 (5,4-17,5)		13,3 (5,5-38,8)		14,2 (6-23,5)
Mediana SLP (IC 95%), en mesos	6,5 (5,7-7,9)*	6,1 (5,1-7,1)	7,4 (5,6-9,1)	7,8 (6,3-9,3)	4,9 (4,0-5,5)	4,8 (1,4-8,2)	4,6 (3,7-5,4)	5,9 (4,4-7,4)
Mediana SG (IC 95%), en mesos	15,2 (12,8-18,2)*	13,9 (11-16,8)	21,4 (18,7-NA)	13,1 (9,8-16,4)	14,8 (-)	14 (8,2-19,8)	25,0 (21,8 - NA)	23,4 (20,2-26,6)
Taxa de resposta global - n (%)	70 (19)	64 (39,2)	40 (21)	64 (50,4)	-	5 (13,2)	103 (25)	75 (30,2)
Taxa de benefici clínic - n (%)	-	153 (93,8)	-	118 (92,9)	-	31 (81,6)	-	151 (60,9)
Resposta completa - n (%)	0	9 (5,5)	0	1 (0,8)	0	1 (2,6)	4 (1)	14 (5,6)
Resposta parcial - n (%)	70 (19)	55 (33,7)	40 (21)	63 (49,6)	5 (1,8)	4 (10,5)	99 (24)	61 (24,6)
Malaltia estable - n (%)	180 (50)	89 (54,6)	116 (62)	54 (42,5)	171 (63)	26 (68,4)	141 (34)	76 (30,6)
Malaltia en progressió - n (%)	78 (22)	8 (4,9)	26 (14)	4 (3,1)	53 (19)	5 (13,2)	143 (35)	76 (30,6)
No avaluables - n (%)	22 (6)	2 (1,2)	5 (3)	5 (3,9)	45 (17)	2 (5,3)	23 (6)	21 (8,5)
Discontinuations - n (%)	318 (88,5)	203 (81,2)	187 (100)	135 (69,6)	202 (73,7)	36 (73,5)	406 (100)	184 (68,9)
Per èxit - n (%)	240 (75,5)	136 (67)	81 (43,3)	92 (68,1)	137 (67,8)	24 (66,7)	285 (70)	131 (71,2)
Efectes adversos - n (%)	17 (5,3)	41 (20,2)	-	31 (22,9)	7 (3,4)	4 (11,1)	-	29 (15,7)
Per progressió - n (%)	27 (8,5)	22 (10,8)	31 (9)	15 (11,1)	36 (17,8)	6 (16,7)	31 (8)	21 (11,4)

SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; RIQ: rang interquartílic; IC 95%: interval de confiança del 95%; NA: no assolida.

*Les dades corresponen al subgrup de pacients que van ser prèviament tractats amb sunitinib en considerar que els seus resultats són més representatius de la pràctica clínica.

**A l'assaig es van seguir 330 pacients per a la SG i per a la SLP se'n van seguir 187.

[‡]Per als assaigs clínics d'everolimús i nivolumab es va caracteritzar a la valoració funcional de Karnofsky (KPS), estratificada en KPS ≥ 70 o KPS > 80.

Conclusions

- S'han avaluat 964 tractaments per a la segona línia del CCRA entre el 2013 i el juny de 2021
- El perfil dels pacients inclosos ha estat un pacient home d'entre 56 i 72 anys amb un ECOG PS 0-1, tractat amb un fàrmac anti-VEGF o nivolumab i que hauria realitzat un tractament previ amb un altre anti-VEGF.
- El 76,6% ha complert amb els criteris clínics especificats a l'acord. Segons el mecanisme d'acció, el 90% dels tractaments amb immunoteràpia s'ha adherit als criteris, per als tractaments amb everolimús ha descendit fins al 59%.
- Per al conjunt de tractaments la durada mediana (RIQ) del tractament ha estat de 6,1 (3- 12,1) mesos. La TRG ha estat de 30,2, la supervivència lliure de progressió (IC 95%) s'ha situat en 6,3 (5,7-6,9) mesos i la supervivència global (IC 95%) en 16,2 (14,4-18) mesos. S'han observat diferències en els resultats segons els mecanismes d'acció dels fàrmacs.
- En els resultats en salut, s'han observat diferències segons el compliment de l'acord, amb una tendència favorable als pacients que s'adherien als criteris de l'acord
- Per agrupació de nivells assistencials, s'han observat similituds en el compliment de l'acord i variabilitat tant en els resultats en salut com en el cost mitjà per pacient. Tot i així no es coneix la gravetat ni complexitat dels casos de cada agrupació.
- El cost econòmic d'aquests tractaments ha suposat uns 24,6 M€, amb una tendència creixent en cost i nombre de pacients anual. Els anti-VEGF acumulen la major proporció de cost, si bé la immunoteràpia queda en segon lloc.

Bibliografia

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol [Internet]. 2019 May 1;30(5):706–20. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz056>
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) for Cabometyx (Procedure No. EMEA/H/C/004163/0000) [Internet]. London; 2016. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf.
3. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2013 May 1; 4(6):552–62. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2015 Sep 25;373(19):1814–23. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet (London, England). 2008 Aug;372(9637):449–56.
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Cancer [Internet]. 2010 Sep 15;116(18):4256–65. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/cncr.25219>
7. Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús d'everolimús, axitinib, cabozantinib i nivolumab per al tractament de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat després de fracàs a tractament [Internet]. Barcelona. Disponible a: https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/CarcinomaRenal_avan/dictamen_everolimus_axitinib_cabozantinib_levatinib_nivolumab_CCRa2L_jul17.pdf
8. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet (London, England). 2011 Dec;378(9807):1931–9.
9. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2015 Sep 25;373(19):1803–13. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
10. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017 Dec;72(6):962–71.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Gerard Solís, Miriam Umbria, Montse Gasol, Joan Carles, Xavier del Muro, Antoni Vallano, Alba Prat i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament del carcinoma renal avançat en segona línia. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021

Paraules clau: carcinoma renal avançat, inhibidors de la tirosina-cinasa, inhibidors del mTOR, immunoteràpia, 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>