

Antecedents

- Trastuzumab és un anticòs monoclonal humanitzat contra el receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà (HER2) que el 2010 va ser aprovat per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament del càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica HER2+.
- L'aprovació de la indicació de trastuzumab es va basar en les dades d'un únic estudi, l'estudi ToGA,¹ que va avaluar l'eficàcia i la seguretat de l'addició de trastuzumab a la quimioteràpia estàndard com a tractament de primera línia en el càncer gàstric o de la unió gastroesofàgica avançat amb sobreexpressió d'HER2.
- La variable principal d'eficàcia va ser la supervivència global (SG). La combinació de quimioteràpia i trastuzumab va obtenir un augment en la SG de 2,8 mesos (13,8 mesos vs. 11,1 mesos en el grup de quimioteràpia sola, amb una HR de 0,74 (IC 95% de 0,60 a 0,91).
- El mes d'octubre de 2011, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), es va avaluar la utilització de trastuzumab per al tractament de pacients diagnosticats de càncer gàstric o de la unió gastroesofàgica metastàtic HER2+, i es va acordar la recomanació del seu ús segons criteris clínics (ECOG ≤ 2 i sobreexpressió HER2), amb un seguiment de la resposta cada 3 mesos des de l'inici del tractament.^{2,3,4}

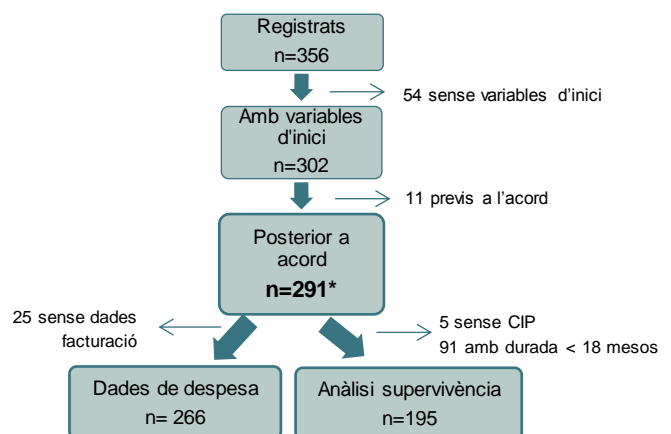
Metodologia

- S'han seleccionat les dades enregistrades pels prescriptors per als pacients diagnosticats de càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica metastàtic HER2+ tractats amb trastuzumab al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de Pacients i Tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de novembre de 2011 i el 30 de setembre de 2017.
- Les dades sobre la localització del tumor estan disponibles a l'RPT des de l'octubre de 2016.
- Per al càlcul de la supervivència s'ha fet un creuament de les dades de l'RPT amb el Registre central de persones assegurades (RCA), per obtenir l'estat vital i, en el seu cas, la data de la defunció. La supervivència es va analitzar per als pacients que haguessin iniciat el tractament > 18 mesos abans de l'anàlisi, per permetre la comparació amb les dades de l'assaig pivot ToGA.
- L'estimació del nombre de cicles administrats s'ha realitzat amb les dades de facturació.
- L'impacte pressupostari (IP) del tractament farmacològic s'ha calculat a partir de les dades de facturació registrades des de novembre de 2011 fins a setembre de 2017.

Resultats

- A l'RPT es van registrar 356 pacients en el període estudiat. A la figura 1 es mostra el flux de pacients.
- El nombre de pacients avaluats a l'informe ha estat de 291. Per manca d'informació només s'han pogut analitzar les dades de mortalitat per a 195 casos, i la despesa per a 266 pacients.
- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 63,8 (11,1) anys i el 79 % eren homes (taula 1). La proporció de pacients tractats entre 65 i 80 anys va ser més elevada per als homes (52%) que per a les dones (38%).
- La majoria dels pacients tractats tenien un ECOG 0-1 (267; 92%). Un 15% de les dones vs. un 7% dels homes tenien ECOG de 2 o superiors a l'inici del tractament (taula 2).

Figura 1. Flux de pacients



*253 tractaments finalitzats dels quals 189 tenen el motiu de finalització informat.

Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats

	Dona (N = 60)	Home (N = 231)	Total (N = 291)
Mitjana (anys)	63,5	63,9	63,8
Mediana (anys)	65	67	66
DE (anys)	11,1	11,2	11,2
Rang (anys)	29-84	24-84	24-84
Percentils			
25	56	56	56
50	65	67	66
75	71	72	72
< 50 anys (%)	6 (10)	24 (10)	30 (10)
50-65 anys (%)	27 (45)	82 (35)	109 (37)
65-80 anys (%)	23 (38)	119 (52)	142 (49)
80 anys (%)	4 (7)	6 (3)	10 (3)

- La localització del tumor està disponible en 39 casos. Un 66% eren de localització gàstrica i un 34% d'unió gastroesofàgica.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- 288 (99%) pacients complien tots els criteris clínics d'inici del tractament establerts en l'acord d'harmonització (ECOG ≤ 2 i sobreexpressió HER2); i els 3 (1%) casos d'incompliment ho van ser per un ECOG inicial de 3.
- En 260 pacients (89% dels avaluats, 73% del total de pacients tractats) s'ha registrat informació de seguiment de dades clíniques, amb 673 seguiments disponibles.

Dades de seguiment

- S'han analitzat les dades de SG per a 195 pacients (67% dels pacients avaluats), i han quedat exclosos els pacients sense CIP (5) i pacients amb una durada de tractament inferior a 18 mesos (91). D'aquests, 175 havien mort (90%) i 20 casos continuaven vius en el moment de realitzar l'anàlisi. La mediana del temps de seguiment de la cohort va ser de 41 mesos, i l'estimació de la mediana de SG (IC 95%) de 9,5 (8,1 a 10,9) mesos (figura 2).
- La durada mitjana del tractament (DE) va ser de 6,6 (7,3) cicles, la mediana (Q25-Q75) de 7 (4-11) cicles, i la moda de 6 cicles.
- De 253 tractaments finalitzats, es va enregistrar el motiu de discontinuació en 189 casos (74%). El principal motiu de discontinuació va ser la progressió de la malaltia (149 casos; 79%).

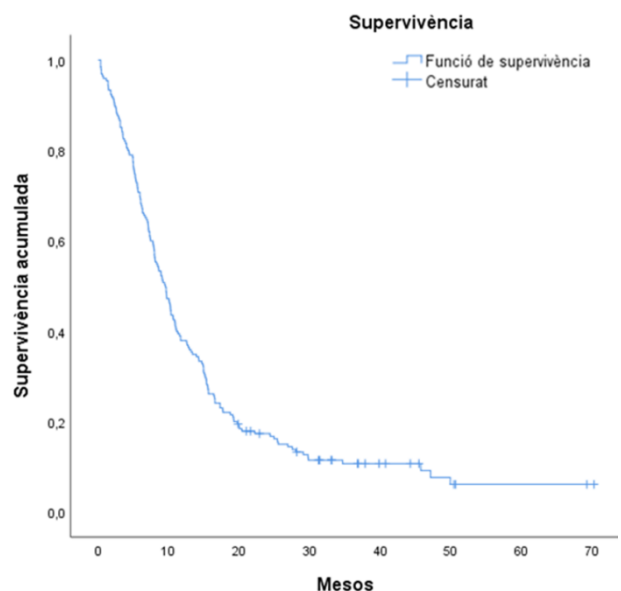
Taula 2. Distribució de l'ECOG basal segons el sexe

	Dona n (%)	Home n (%)	Total n (%)
ECOG 0	11 (18%)	59 (26%)	70 (24%)
ECOG 1	40 (67%)	157 (68%)	197 (68%)
ECOG 2	7 (12%)	14 (6%)	21 (7%)
ECOG 3	2 (3%)	1 (< 1%)	2 (1%)
Total	60	231	291

- Per a 175 pacients (60%) es va enregistrar un grau de sobreexpressió de la proteïna HER2 d'IHQ3+, i per a 116 pacients (40%) IHQ2+/FISH+.
- Un total de 150 (51%) dels tractaments informats van ser combinats amb 5-fluoruracil i cisplatí i 141 (49%) amb capecitabina i cisplatí.

- El primer seguiment, que l'acord estableix als 3 mesos, s'ha realitzat en aquest període en 182 pacients (70%). En els seguiments posteriors el percentatge de pacients amb registres informats va ser similar.
- Dels 31 casos sense dades de seguiment, 17 (6%) corresponen a casos no enregistrats i 14 (5%) a casos on el període de seguiment ha estat massa curt per a poder comunicar aquesta informació.

Figura 2. Corba Kaplan-Meier d'estimació de la SG global per a la població analitzada



Despesa i impacte pressupostari

- El nombre de pacients anualment tractats es va estabilitzar al 2014, i han estat d'aproximadament uns 70 pacients tractats. L'estimació de pacients candidats realitzada a l'informe tècnic d'avaluació de trastuzumab (amb data d'octubre de 2011) era d'uns 42-70 pacients a l'any.
- La despesa total durant el període de temps analitzat ha estat de 3.726.794 € per als 266 pacients dels quals es disposa d'informació de facturació, amb una despesa anual aproximada de 750.000 € des de l'any 2014 (taula 3).
- L'estimació de l'impacte pressupostari realitzada a l'informe tècnic (amb data d'octubre de 2011) per a la despesa total anual va ser entre 602.553 i 1.004.255 €/any, tot considerant una mitjana de 6 mesos de tractament.

Anàlisi per centres

- Les dades de SG i despesa es mostren desglossades per centres a l'annex. El compliment global dels criteris va ser del 99%, per la qual cosa no s'ha llistat per centre.
- S'han tractat pacients en 24 centres (des d'1 únic pacient fins a 41 pacients per centre). Sis centres tenen dades de SG per a 10 pacients o més, que han concentrat el 65% de la despesa total i contribueixen al 70% de la informació sobre SG analitzada.

Comparació de les dades de l'RPT amb les dades publicades

- A l'estudi pivot ToGA un 51% de la població era d'origen asiàtic.
- Els pacients tractats al SISCAT van ser de més edat, similars quant a sexe i ECOG en el moment de l'inici del tractament, i van rebre tractament quimioteràpic amb 5FU + cisplatí més freqüentment que els de l'assaig ToGA.
- Les dades de sobreexpressió d'HER2 es van recollir de manera diferent, i les dades de localització del tumor són incompletes, la qual cosa fa difícil la comparació per a aquests paràmetres (taula 4).
- La mediana de SG estimada a partir de les dades de la cohort del SISCAT ha estat de 9,5 mesos (rang interquartil: 8,1-11,0).
- A l'assaig clínic pivot (estudi ToGA) es va observar una mediana de SG per trastuzumab en combinació amb quimioteràpia de 13,8 mesos (rang interquartil: 12-16 mesos) en comparació amb una mediana d'11,1 mesos (RIQ 10-13) per a la quimioteràpia sola ($p = 0,0046$).

Taula 3. Despesa per any

Any	Despesa (€)	IP (€)	Increment anual (%)	Nre. pacients
2011	9.182	+ 9.182	-	1
2012	261.277	+252.095	+2.746	31
2013	444.166	+ 182.889	+70	54
2014	775.697	+331.531	+75	71
2015	721.132	-54.561	-7	68
2016	764.161	+43.029	+6	75
2017*	751.179	+12.982	+2	74

IP: Impacte pressupostari.

*Dades disponibles fins a la facturació de setembre.

- La mitjana de la despesa per pacient dels tractaments amb trastuzumab per al càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica durant el període analitzat ha estat de 14.011 € (rang: 1.055 € - 117.000 €).

- En aquests sis centres, les dades de SG varien entre 6,5 mesos i 11,1 mesos, i la despesa mitjana per pacient entre 8.506 € i 19.871 €.
- La interpretació d'aquests valors s'ha de fer amb cautela perquè no es disposa de dades sobre variabilitat en la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos en cada centre.

Taula 4. Comparació de les característiques basals dels pacients registrats a l'RPT amb les dels pacients de l'assaig pivot ToGA

Característiques basals dels pacients	ToGA	RPT
N	294	291
Edat (mitjana)	59,4	63,8
Homes	77%	79%
Localització tumor		
Gàstric	80%	66%*
Unió gastroesofàgica	20%	37%*
ECOG		
ECOG 0-1	90%	92%
ECOG 2	10%	7%
ECOG ≥ 3	-	1%
Règim de QT		
Capecitabina + cisplatí	87%	49%
5-FU + cisplatí	13%	51%
Determinació HER2		
FISH+/IHK2+	27%	40%
FISH+/IHK3+	45%	-
FISH-/IHK3+	3%	-
FISH/IHQ Desconeguts	2%	-
FISH Desconegut/IHQ3+	3%	60%
Altres resultats HER2	21%	-

* La informació només s'ha recollit en el 87% dels casos enregistrats a l'RPT

Conclusions

- Es presenta l'anàlisi de les dades informades pels prescriptors per als 365 pacients diagnosticats de càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica metastàtic HER2+ tractats amb trastuzumab al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i que han estat inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de novembre de 2011 i el 30 de setembre de 2017.
- S'han avaluat 291 pacients que tenien registrada la informació mínima per a l'anàlisi, amb una edat mitjana (DE) de 63,8 (11,1) anys [edat mediana (IQR) de 66 (56-72) anys] i dels quals 231 (79%) són homes i 60 (21%) dones.
- Els criteris establerts en el dictamen (ECOG \leq 2, grau sobreexpressió HER2) s'han complert en 288 pacients (99%).
- La durada mitjana del tractament (DE) va ser de de 6,6 (7,3) cicles.
- La mediana de supervivència global (SG) ha estat de 9,5 (IC 95% 8,1 a 11,0) mesos.
- La despesa total acumulada des de 2011 ha estat de 3.726.794 €. A partir de l'any 2014, s'estabilitza el nombre anual de pacients al voltant de 70, amb una despesa anual entorn de 750.000 €.
- El 65% dels casos s'han dispensat en 6 centres d'un total de 24; i en aquests centres la SG ha variat entre 6,5 i 11,1 mesos, i el cost per pacient entre 8.506 € i 19.871 €.

Bibliografia

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
2. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de trastuzumab per al tractament del càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica avançat /metastàtic erb2+ (sobreexpressió de la proteïna HER2+ [IHQ2+/FISH+ o IHQ3+]), en combinació amb cisplatí i capecitabina o 5-fluorouracil. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/arxius_informes/informe_trastuzumab.pdf
3. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús de trastuzumab per al tractament del càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica avançat /metastàtic erb2+ (sobreexpressió de la proteïna HER2+ [IHQ2+/FISH+ o IHQ3+]), en combinació amb cisplatí i capecitabina o 5-fluorouracil. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trastuzumab/dictamen_trastuzumab.pdf
4. Variables d'inici i seguiment clínic requerides pel Registre de pacients i tractaments MHDA del CatSalut en relació amb l'ús de trastuzumab per al tractament del càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica avançat / metastàtic erb2+ (sobreexpressió de la proteïna HER2+ [IHQ2+/FISH+ o IHQ3+]), en combinació amb cisplatí i capecitabina o 5-fluorouracil. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/trastuzumab/variables_PHMHDA_trastuzumab_cgastic.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Jan Thomas De Pourcq, Míriam Umbria, Jose Exposito, Marta Roig, Montse Gasol, Anna Feliu, Antoni Vallano, Alba Prat i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats de trastuzumab per al tractament del càncer gàstric o d'unió gastroesofàgica metastàtic HER2+. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018



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>