

Trastuzumab en Carcinoma Gàstric Metastàtic HER2+

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 17/12/2010

*Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat.
Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament del càncer de mama (veure ICOPraxi C.mama)*

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Trastuzumab

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Tractament del càncer gàstric (CG) o d'unió gastroesofàgica (GEJ) avançat/metastàtic erb2+ (sobreeexpressió de la proteïna HER2+(IHQ2+/FISH+ ó IHQ3+)), en combinació amb cisplatí i capecitabina.

Justificació de la sol·licitud: Afegir trastuzumab en l'esquema CDDP-Capecitabina vigent al protocol actual del carcinoma gàstric

Data recepció de la sol·licitud: 15 de Setembre de 2010

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Trastuzumab

Nom comercial: Herceptin®

Laboratori: Roche

Grup terapèutic. Denominació: Altres citostàtics: Anticossos monoclonals

Codi ATC: L01XC03

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA+ deducció Real Decret)
Herceptin® 150mg vial	903674	573,85€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEMyPS i EMEA (09/2010)

Tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric o unió gastroesofàgica metastàtica (GEJ) HER2 positiu que no hagin rebut tractament previ per a la metastasi, en combinació amb capecitabina o 5-fluoracil i cisplatí.

L'ús d'Herceptin® es restringeix a pacients amb tumors que sobreexpressin HER2, definit per

IHQ2+ i confirmat per un resultat SISH o FISH o per un resultat IHQ3+, emprant un mètode exacte i validat.

La dosi d'inici recomanada és de 8 mg/kg de pes. La dosi de manteniment recomanada és de 6 mg/kg de pes cada tres setmanes, començant tres setmanes després de la dosi d'inici, fins toxicidad o progressió.

FDA (10/2010):

Tractament de pacients amb adenocarcinoma gàstric o unió gastroesofàgica metastàtica (GEJ) amb sobreexpressió d'HER2 que no hagin rebut tractament previ per a la metàstasi.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat

Nom	Cisplatí+5Fu +Trastuzumab	Cisplatí+Cape +Trastuzumab	Cisplatí + 5FU	Cisplatí+ capecitabina	Docetaxel+ +Cisplatí+5FU
Presentació	C: vials 100 mg F: 50 mg/ml, vials 5 g H: vial 150 mg	C: vials 100 mg Cape:comprimits 150 mg i 500 mg H: vial 150 mg	C: vials 100 mg F: 50 mg/ml, vials 5 g	C: vials 100 mg Cape: comprimits 150 mg (60c) i 500 mg (120c)	D: vial de 80 mg C: vials 100mg F: 50 mg/ml, vials 5 g
Posologia	C: 80 mg/m ² F: 800 mg/m ² /d (5 dies) H: 8 mg/kg 1r cicle, 6 mg/kg següents Cicles de 21d	C: 80 mg/m ² Cape: 1000 mg/m ² c/12h (x 14 dies) H: 8 mg/kg 1r cicle, 6 mg/kg següents Cicles de 21d	C: 80 mg/m ² F: 1000mg/m ² /d (5 dies) Cicles de 21 d	C: 80 mg/m ² Cape: 1000 mg/m ² c/12h, x 14 dies) Cicles de 21d	D: 75 mg/m ² (dia 1)+ C: 75 mg/m ² (dia1)+ F: 375 mg/m ² /d (5d) Cicles de 21 d

C: Cisplatí; F: fluorouracil; Cape: capecitabina; H: trastuzumab

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Es disposa de l'informe EPAR de trastuzumab en la indicació sol·licitada: EMEA/H/C/278/II/0047(1/3/2010).

Amb data 22/11/2010 es va realitzar una cerca a PubMed (paraules claus "trastuzumab", "gastric cancer" i amb límit "clinical trial"), obtenint un únic assaig fase III, en el què es basa l'aprovació de la indicació d'Herceptin en càncer gàstric, l'estudi ToGA (BO18255), que es descriu a continuació:

Phase III 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. The Lancet ago 2010: 10.1016/S014-6736(10)61121-X

-Nombre de pacients: 584 de 24 països, excloent USA.

-Disseny: Fase III, multicèntric, aleatoritzat, obert, **de superioritat**, de trastuzumab en combinació amb quimioteràpia respecte la quimioteràpia sola

-Tractament grup actiu (FP+H): cisplatí 80 mg/m² cada 3 setmanes durant 6 cicles el primer dia de cada cicle, en combinació amb:

- Capecitabina –1000 mg/m² c/12h per via oral, durant 14 dies, cada 3 setmanes, durant 6 cicles (des de la nit del dia 1 al matí del dia 15 de cada cicle)

ó

- 5-fluorouracil endovenós – 800 mg/m² dia, en perfusió IV continua durant 5 dies, cada 3 setmanes durant 6 cicles (del dia 1 al 5 de cada cicle)

amb

- Trastuzumab 8 mg/kg dia 1 del primer cicle, seguit de 6 mg/kg c/3 setmanes fins progressió, toxicitat inacceptable o retirada del consentiment per part del pacient.

-Tractament grup control (FP): cisplatí 80 mg/ m² cada 3 setmanes durant 6 cicles el primer dia de cada cicle, en combinació amb:

- Capecitabina –1000 mg/ m² c/12h, per via oral, durant 14 dies, cada 3 setmanes, durant 6 cicles (des de la nit del dia 1 al matí del dia 15 de cada cicle)

ó

- 5-fluorouracil endovenós – 800 mg/ m² dia, en perfusió IV continua durant 5 dies, cada 3 setmanes durant 6 cicles (del dia 1 al 5 de cada cicle)

-Criteris d'inclusió: edat ≥ 18 anys, adenocarcinoma d'estómac o GEJ, malaltia localment avançada inoperable o malaltia metastàtica, RECIST mesurable o malaltia avaluable no-mesurable, tumors HER 2+(IHC 3+ i/o FISH+) (classificats segons una avaluació centralitzada mitjançant tècniques d'immunohistoquímica i hibridació in-situ amb fluorescència), ECOG ≤ 2 , esperança de vida superior a 3 mesos, consentiment informat.

-Criteris d'exclusió: tractament quimioteràpic adjuvant en els 6 mesos previs a la inclusió, QMT per a la malaltia avançada, Insuficiència cardíaca congestiva o fracció d'ejecció del ventricle esquerre basal $< 50\%$, aclariment de creatinina < 60 ml/min.

-Variable primària d'eficàcia: Supervivència global (SG), definida com el temps des de la data d'aleatorització fins a la data de mort, per qualsevol causa.

-Variables secundàries: supervivència lliure de progressió (PFS), Temps fins a la progressió (TTP), Taxa global de resposta (ORR), durada de la resposta, taxa de benefici clínic, seguretat, qualitat de vida segons EORTC QLQ C30 i EQ-5D, intensitat del dolor, consum d'analgèsics, augment de pes, farmacocinètica

-Anàlisi de resultats: Avaluació ITT i per protocol. Es va realitzar un anàlisi de subgrups post-hoc.

-Resultats:

	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (95 % IC)	p
SG (mesos)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
IHC 0/FISH + (n=61)	7,2	10,6	0,92 (0,48-1,76)	-
IHC 1+/FISH + (n=70)	10,2	8,7	1,24 (0,70-2,20)	-
IHC 2+/FISH + (n=159)	10,8	12,3	0,75 (0,51-1,11)	-
IHC 3+/FISH + (n=256)	12,3	17,9	0,58 (0,41-0,81)	-
IHC 3+/FISH - (n=15)	17,7	17,5	0,83 (0,20-3,38)	-
SLP (mesos)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
TTP(mesos)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
ORR (CR+PR)(%)	100 (34,5%)	139 (47,3%)	1.70 ¹ (1,22, 2,38)	0,0017
CR	7 (2,4%)	16 (5,4%)		
PR	93 (32,1%)	123 (41,8%)		
SD	101 (34,8%)	93 (31,6%)		
PD	53 (18,3%)	35 (11,9%)		
Falten dades	36 (12,4%)	27 (9,2%)		
No responedors	190 (65,5%)	155 (52,7%)		
Durada resposta (mesos)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0.0001
Taxa de benefici clínic				
Pacients amb benefici clínic (CR+PR+SD)	201 (69,3%)	232 (78,9%)	1,66 ¹ (1,14-2,41)	0.0081
Pacients sense benefici clínic	89 (30,7%)	62 (21,1%)		
ANÀLISI SUBGRUPS:				
Pacients ICH2+/FISH+ i ICH3+ (n=446)				
SG (mesos)	11,8	16	0,65 (0,51-0,82)	
SLP (mesos)	5,5	7,6	0,64 (0,51-0,79)	

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin; FP: Fluoropirimidina/cisplatino

CR: resposta completa, PR: resposta parcial; SD: malaltia estable; PD: malaltia en progressió;

¹: Odds ratio

Fig.1: Supervivència Global (SG):

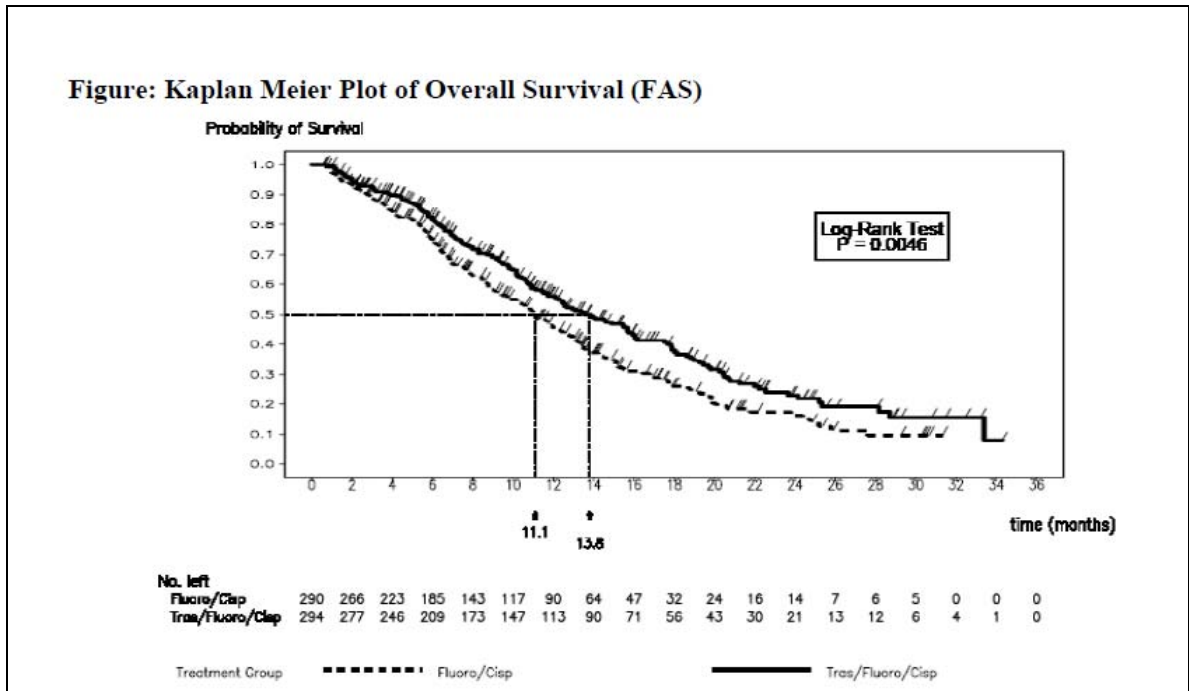


Fig. 2: Supervivència lliure de progressió (PFS)

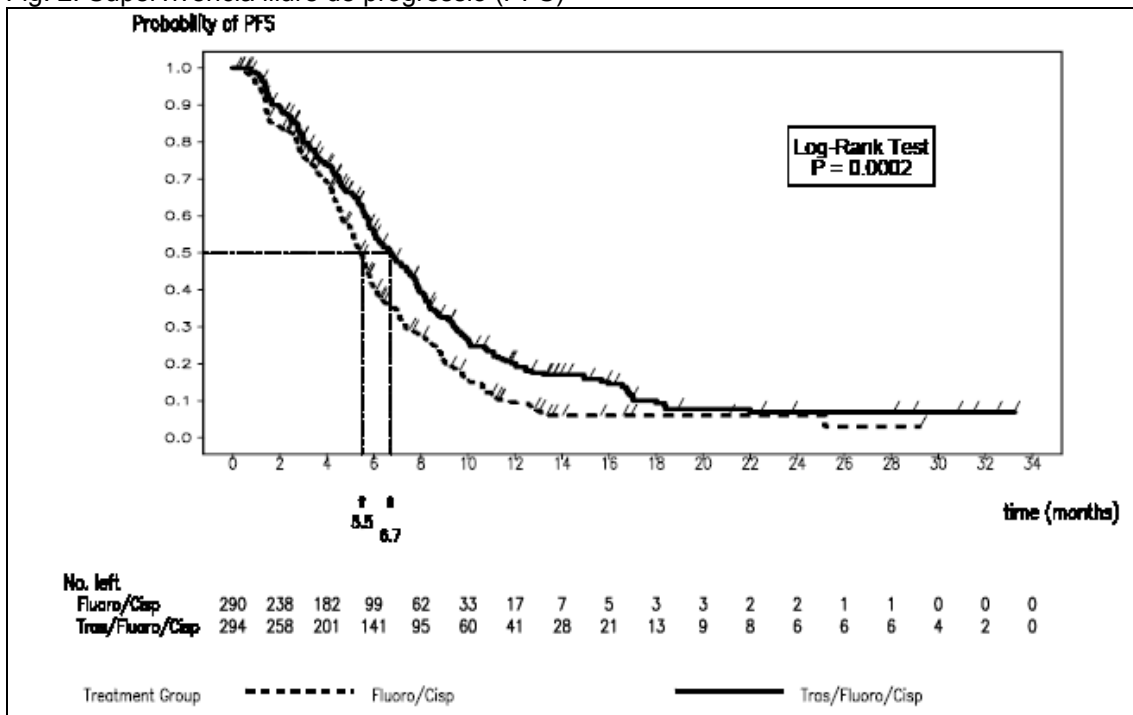


Fig.3: Anàlisi de subgrups

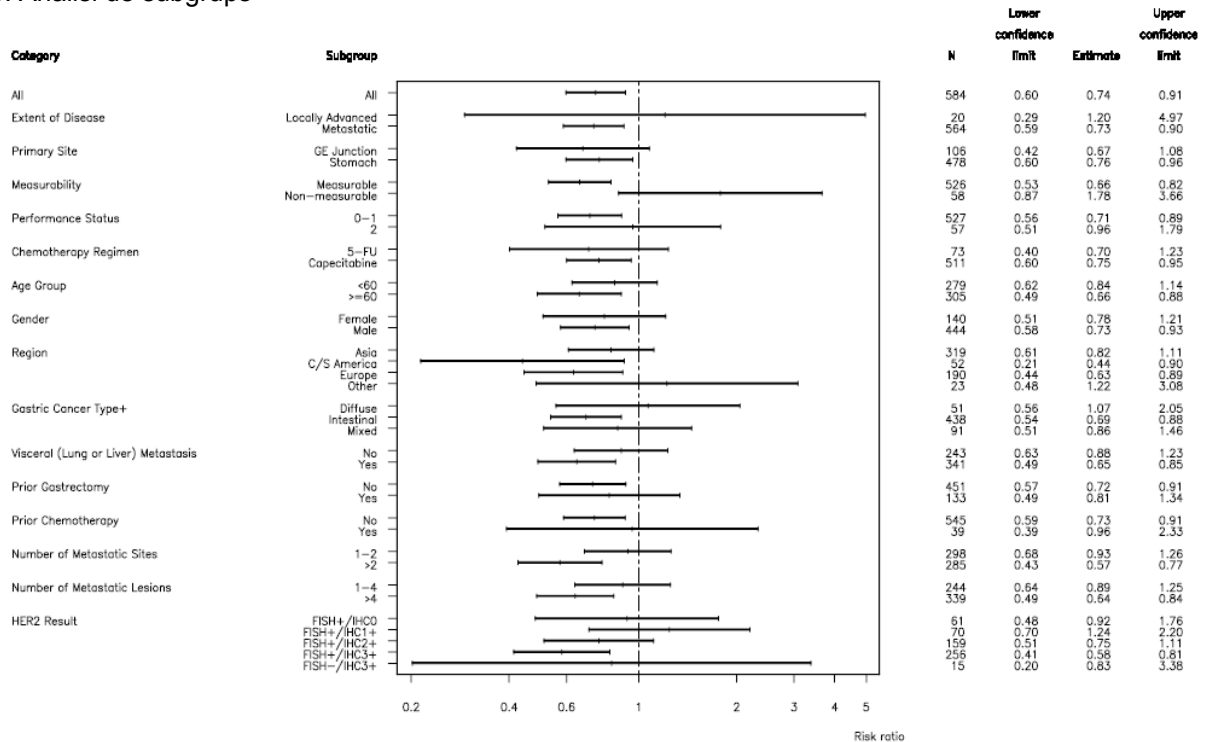


Fig.4: Resum de l'anàlisi múltiple de regressió de Cox de la supervivència global

Effect/ Covariate included in the Model	Hazard Ratio	95% CI for Hazard Ratio	p-Value
Trastuzumab/Fluoropyrimidine/Cisplatin vs Fluoropyrimidine/Cisplatin	0.72	[0.58;0.90]	0.0036
Extent of Disease (LA vs Metastatic)	0.95	[0.45;2.02]	0.8986
Primary Site (Stomach vs GE Junction)	1.24	[0.90;1.71]	0.1823
Measurability (Measurable vs Non-meas.)	1.12	[0.72;1.72]	0.6248
ECOG Performance Status (0-1 vs 2)	0.40	[0.28;0.59]	<.0001
Chemo. Regimen (Cap/Cisp vs 5-FU/Cisp)	0.80	[0.54;1.16]	0.2365
Age (<60 vs >=60)	1.03	[0.82;1.28]	0.8205
Gender (Male vs Female)	0.95	[0.72;1.25]	0.6998
Region (C/S America vs Asia)	2.04	[1.35;3.09]	0.0007
Region (Europe vs Asia)	1.56	[1.18;2.06]	0.0017
Region (Other vs Asia)	1.98	[1.16;3.40]	0.0128
Type of GC (Diffuse vs Intestinal)	1.17	[0.78;1.73]	0.4466
Type of GC (Mixed vs Intestinal)	1.16	[0.84;1.59]	0.3599
Visceral Metastasis (Yes vs No)	1.13	[0.88;1.46]	0.3475
Prior Gastrectomy (Yes vs No)	0.56	[0.40;0.79]	0.0008
Prior Chemotherapy (Yes vs No)	1.29	[0.79;2.13]	0.3094
Number of Metastatic Sites (1-2 vs >2)	0.77	[0.59;1.00]	0.0477
Number of Metastatic Lesions (1-4 vs >4)	0.91	[0.70;1.19]	0.4892
HER2 Result (FISH+/IHC0 vs FISH+/IHC3+)	1.74	[1.17;2.57]	0.0058
HER2 Result (FISH+/IHC1+ vs FISH+/IHC3+)	1.93	[1.36;2.74]	0.0002
HER2 Result (FISH+/IHC2+ vs FISH+/IHC3+)	1.37	[1.05;1.77]	0.0188
HER2 Result (FISH-/IHC3+ vs FISH+/IHC3+)	1.25	[0.62;2.50]	0.5286

Fluoropyrimidine: Investigator preference of Capecitabine or 5-FU
LA=Locally Advanced, GE=Gastroesophageal, GC=Gastric Cancer (assessed by central laboratory)

Validesa interna:

- La principal limitació de l'estudi és que és obert. Per la resta, té un bon disseny, de superioritat, controlat, aleatoritzat, amb estratificació dels pacients (amb sobreexpressió d'HER2) segons ECOG, tractament previ, extensió de la malaltia, focus primari del càncer, mesurabilitat de la malaltia.
- La mida de mostra inicial es va calcular en base als resultats d'estudis anteriors, assumint una supervivència global mediana de 7 mesos per al grup control. En base a la major supervivència observada en ambdós grups, el comitè independent de monitoratge de dades va recomanar revisar les consideracions inicials. En conseqüència, es va estimar una supervivència mediana de 10 mesos pels pacients de la branca control (FP) i de 13 mesos per a la del tractament actiu (FP+H). Per a detectar una diferència de 3 mesos en la supervivència, amb una potència del 80% calien 460 esdeveniments ($\alpha = 0.05$).

- No es va permetre el creuament a trastuzumab en el moment de la progressió dels pacients.
- La mediana de seguiment va ser de 17,1 mesos al braç FP i 18,6 mesos al de FP+H.
- Es va avaluar els resultats per Intenció de Tractar i Per Protocol (dades no disponibles).
- Es van realitzar dues anàlisis intermèdies previstes en assolir el 50 i el 75% d'esdeveniments. Al moment de fer el segon anàlisi, 349 pacients aleatoritzats havien mort (75,9% dels 460 esdeveniments planejats): 182 pacients (62,8 %) al braç control (FP) i 167 pacients (56,8 %) al braç de tractament (FP+H). En aquest moment el comitè independent de monitoratge de dades va recomanar aturar l'estudi.
- La majoria de les morts van ser degudes a esdeveniments relacionats amb el càncer. La resta de pacients van ser censurats al moment l'anàlisi. El 50 % de pacients del braç FP no van completar els 6 cicles de tractament respecte el 37 % del braç FP+H.
- La variable principal d'eficàcia, la supervivència global, és una variable dura de mesura d'eficàcia. El tractament amb trastuzumab en combinació amb quimioteràpia (FP+H) va obtenir un augment significatiu en la SG fins als 13.8 mesos en comparació amb el tractament només amb FP que va ser de 11.1 mesos (augment de supervivència mediana de 2,8 mesos), que es correspon a una disminució del 25% del risc de mort amb el tractament combinat amb trastuzumab.
- Els resultats de les variables secundàries PFS (6,7 vs 5,5 m), ORR (47% vs 35%), TTP (7,1 vs 5,6m), durada de la resposta i taxa de benefici clínic són favorables també a trastuzumab respecte la quimioteràpia sola.
- Els resultats del posterior anàlisi de subgrups suggereixen que el benefici augmenta substancialment en aquells pacients amb el nivell més alt de sobreexpressió de la proteïna HER2, definida com una qualificació 3 + per IHQ, o 2+ per IHQ amb un resultat de FISH positiu. En aquest grup amb alta expressió d'HER2, es va obtenir una millor mediana de SG (16 vs 11,8 mesos) per al grup tractat amb trastuzumab.
- De forma similar, l'anàlisi post-hoc del SLP mitjançant la regressió múltiple de Cox, va demostrar diferències significatives favorables al subgrup IHC 3+/FISH+ amb una millor SLP (7,6 vs 5,5 mesos) en comparació amb les categories IHC 0/FISH+ ($p = 0.0008$), IHC 1+/FISH+ ($p = 0.0008$) i IHC 2+/FISH+ ($p = 0.0002$).
- L'estudi estava patrocinat per Roche, implicat en el disseny, monitoratge i avaluació de les dades. Els investigadors principals van tenir accés a totes les dades de l'estudi i van tenir la responsabilitat final de l'enviament de la publicació.

Validesa externa:

- Cal destacar el criteri d'inclusió exclusiu a malalts HER2+. La detecció de la sobreexpressió del HER2 o de l'amplificació dels gens HER2 de l'estudi es va realitzar de forma centralitzada, per tal d'assegurar resultats precisos i reproduïbles, en un laboratori especialitzat i amb mètodes validats de detecció. Els mètodes emprats per la detecció van ser la detecció per immunohistoquímica dels blocs fixats de tumor, la hibridació in situ amb fluorescència (FISH) o la hibridació in situ cromogènica (CISH). Els resultats de la tècnica van permetre distingir entre la sobreexpressió moderada (c2+) i elevada (3+) d'HER2. Posteriorment es va incorporar una nova tècnica validada de detecció de sobreexpressió d'HER2, la hibridació in situ amb plata (SISH).
- La incidència de càncer gàstric és variable en funció de les àrees geogràfiques, amb una major incidència a l'est d'Àsia (Japó, Corea i Xina), l'Europa de l'est i alguns països d'Amèrica Central i Sud-Amèrica. Tanmateix, els estudis de les taxes de positivitat d'HER2 a partir de tècniques d'immunohistoquímica (IHC), d'hibridació in situ (ISH) o amb fluorescència (FISH) i de marcadors cromogènics (CISH), han demostrat una gran variabilitat de resultats, amb percentatges entre el 6.8% i el 34.0% per la IHC i entre el 7.1% i el 42.6% per al FISH.
- Tenint en compte que per a l'estudi ToGA es va considerar una aproximació del 18% de positivitat d'HER2 com a promig a partir de les dades disponibles sobre el càncer gàstric, i que el 76% dels tumors de l'estudi tenien una alta expressió d'HER2 (IHC2+ i FISH+ o IHC 3+), podem extrapolar que aproximadament el 13,7% del total de tumors tenen sobreexpressió d'HER2.
- Respecte l'estat HER2 basal de la població de l'estudi, el 27% dels pacients (159/584) tenien FISH+/IHC2+, el 44% (256/584) FISH+/IHC3+ i el 2,6% (15/584) FISH-/IHC3+.

Segons els resultats de l'estudi, del total de pacients amb sobreexpressió d'HER2 (IHC2+ o 3+), aproximadament el 37% de total de pacients amb sobreexpressió són IHC2+/FISH+, el 59,5% són IHC3+/FISH+ i el 3,5% IHC3+/FISH-.

- Addicionalment, per a l'estudi es va realitzar un estudi de validació per a definir la puntuació d'HER2 al CG, amb un total de 3667 mostres avaluades, de les quals 810 van ser definides com HER2+(IHC3+ amb o sense FISH+), obtenint un percentatge global de positivitat d'HER2 del 22.1%, comparable amb el càncer de mama. Les taxes de positivitat d'HER2 van ser similars entre Europa i Àsia, però variaven entre els diferents països degut a la diferent histologia. Es va observar una major taxa de positivitat d'HER2 al càncer d'unió gastro-esofàgica que al càncer d'estómac n=2759, 33.2% vs 20.9%.
- Més del 80% dels tumors eren gàstrics i la resta càncers d'unió gastro-esofàgica.
- El 3% dels pacients tenien malaltia localment avançada i el 97% malaltia metastàtica. Donada la petita mostra de dades sobre la població amb malaltia localment avançada, s'exclou aquest subgrup de la indicació d'ús autoritzada.
- L'edat mediana dels pacients era 61 i 59 anys per al grup actiu i control respectivament. Més del 50% dels pacients inclosos a l'estudi eren asiàtics (51 i 54%) i un terç caucàsics (39 i 36%). El 88% dels pacients van rebre tractament amb capecitabina. Més pacients (9%) dels assignats a quimioteràpia i trastuzumab havien rebut quimioteràpia prèvia (4%).
- La combinació de 2 fàrmacs emprada com a estàndard de tractament per a la malaltia metastàtica, és adequada ja que:
 - a) Actualment al centre els esquemes que incorporen una antracilina com a tercer fàrmac al tractament (epirubicina) s'utilitzen per a la malaltia localment avançada. No existeixen assaigs clínics aleatoritzats que comparin la triple teràpia amb epirubicina amb esquemes que incloguin trastuzumab en el tractament del càncer gàstric HER2+.
 - b) Docetaxel combinat amb C i F només ha estat avaluat en un estudi que tenia com a variable principal d'eficàcia el TTP, sense obtenir diferències en SG i amb una major toxicitat associada.
- L'estudi utilitza un esquema de tractament trisetmanal, amb una durada del tractament (6 cicles) en línia amb el que és habitual en el context de tractament de primera línia metastàtic.
- Tot i el limitat poder de l'anàlisi de subgrups, donada la mida de la mostra, per a detectar diferències significatives entre els dos braços d'estudi, els seus resultats han permès generar dubtes respecte el benefici de l'addició d'Herceptin en alguns subgrups com per exemple aquells amb malaltia localment avançada, malaltia no mesurable, IHC 1+ i puntuació ECOG de 2.
- Es va avaluar la qualitat de vida amb els qüestionaris EORTC QLQ-C30, EQ-5D i el Gastric Module ST022. Es va avaluar la utilitat del fàrmac i valorar la intensitat del dolor. Els resultats van indicar una qualitat de vida i valoració del dolor similars en ambdós braços (quimioteràpia sola o en combinació amb trastuzumab).

B. Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

No s'han trobat assaigs d'eficàcia en les condicions sol·licitades.

5.2. Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Assaigs clínics en CG i GEJ en malaltia localment avançada (LA) i metastàtica (M):

Autor	Típus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
Van Cutsem, E 2006, JCO	Fase III	445	D+C+F Vs C+F	1a 3% LA 97% M	Superioritat TTP	5, 6 m vs 3,7m p<0.001 Reducció risc 32% HR 1,47 (1,19-1,82)	SG	9,2 vs 8,6 m HR 1,29 (1-1,6) p=0.02	Millors taxes de resposta però major toxicitat al afegir docetaxel
Cunningham D, 2008, (REAL-2) NEJM	Fase III	1002	E+C+F; E+C+Cape; E+O+F; E+O+Cape	1a 20% LA 80% M	No-inferioritat SG	ECC 9,9m ; ECCape 9,9m ; EOF 9,3m ; EOCape 11,2m ;	SLP	ECC: 6,2m ECCape : 6,7m EOF : 6,5m	Cape i O són tan efectius com F i C, respectivament

						HR cape vs C : 0,85 (0,8-0,99) HR O vs C : 0,92 (0,8-1,1)		EOCape :7m NS	
Al-Batran S-E, 2008, JCO	Fase III	220	F+L+O vs F+L+C	1 ^a 5,9% LA 94,1% M	Superioritat SLP	5,8 vs 3,9m p=0.007 (*En>65a 6 vs 3,1m p=0.029)	SG	10,7 vs 8,8m NS	FLO té menor toxicitat que FLP i en <65 millor eficàcia
Kang YK 2009, Annals of Oncology	Fase III	316	Cape+C vs F+C	1 ^a 2% LA 98% M	No- inferioritat SLP	5,5 vs 5m HR 0,81 (0,63-1,04) p<0.001	SG	10,5 vs 9,3 HR 0,85 (0,64-1,13) p=0.008	Cape+C és no inferior a F+C
Kyoto research Group 1992. Anticancer Res	II	60	C+F E+C+F	1 ^a M i LA	ORR	24% vs 27%	SG	SG (6m): 34% vs 55% (NS) SG (1any):13% vs 27% (NS)	ECF pot ser més beneficiós que CF tot i que aquest últim produïa menys neutropènia i alopècia
Bouche JL 2004, JCO	Fase II	136	F+L F+L+C F+L+I	1 ^a 100% M	ORR	FL:13% (3.4% - 23.3%), FLC:27% (14.1%- 40.4%), FLI: 40% (25.7%- 54.3%)	SLP SG	<u>SLP</u> FL:3,2m FLC:4,9m FLI :6,9m <u>SG</u> FL:6,8m FLC:9,5m FLI:11,3m	La combinació FLI va obtenir uns resultats prometedors i serà avaluada en un fase III (no publicat)
Yun J 2010 Eur J Cancer	II	91	C+Cape vs E+C+Cape	1 ^a LA	No- inferioritat SLP	6,4 vs 6,5 m	ORR	38% vs 37%	Cape+C+E és no inferior a Cape+C i el perfil de seguretat és similar.

Cape: Capecitabina; C: Cisplati; D: Docetaxel, E: epirubicina; F: 5 fluorouracil; I: irinotecan; L: leucovorin O: oxaliplati;

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Les guies NCCN per al tractament del càncer gàstric (v.2.2010) inclouen trastuzumab en combinació amb quimioteràpia sistèmica com a opció per al tractament de pacients amb CG avançat o adenocarcinoma d'unió GE HER2+ determinat per un mètode estandaritzat.

Amb data d'Agost de 2010, l'Scottish Medicines Consortium (SMC) va decidir no recomanar el tractament combinat amb trastuzumab per càncer gàstric en el NHS escocès, per no considerar-lo cost-efectiu.

El NICE ha autoritzat l'ús de trastuzumab en pacients que no han rebut tractament previ per a la malaltia metastàsica, amb adenocarcinoma gàstric o unió gastroesofàgica metastàsica (GEJ) i HER2 positiu, però només en el subgrup ICH3+. També autoritza la continuació de tractament amb trastuzumab en aquells pacients HER2+ amb malaltia metastàsica que no compleixin els criteris anteriors i que actualment estiguin sent tractats amb el fàrmac.

- Els tractaments inclosos en l'avaluació econòmica van ser:
 - Trastuzumab+cisplati+capecitabina
 - Trastuzumab+cisplati+5-fluorouracil
 - Epirubicina+Cisplati+capecitabina (ECCape)
 - Epirubicina+Cisplati+5-Fluorouracil (ECF)
 - Epirubicina+Oxaliplati+Capecitabina (EOCape)
- La selecció de tractaments es va basar en els resultats d'una enquesta sobre el tractament habitual del càncer gàstric a Gales i Anglaterra. Van tenir en compte com a variables d'eficàcia la SG, SLP, ORR, efectes secundaris i qualitat de vida. A l'avaluació econòmica es va presentar el cost incremental per any de vida ajustat per qualitat (QALY) (veure apartat 7.4.).
- Una limitació de l'avaluació és que no existeixen assaigs clínics aleatoritzats que comparin la triple teràpia amb epirubicina amb esquemes que incloguin trastuzumab. Malgrat això, van identificar 4 estudis que avaluaven algun dels tractaments d'interès:
 - Tobe (1992) i Kim (2001) que comparaven epirubicina + cisplati + 5-Fluorouracil amb cisplati + 5-Fluorouracil; (*publicacions no disponibles*)
 - Yun (2010) que compara epirubicina + cisplati + capecitabina amb cisplati + capecitabina;

- REAL-2 (Cunningham) que compara la no-inferioritat de capecitabina respecte 5-Fluorouracil en els tractaments quimioteràpics triples que inclouen epirubicina.
- També es disposava d'un metaanàlisi (Wagner 2006) que avaluava l'eficàcia d'un esquema de tractament triple que inclou una antraciclina en comparació amb un esquema sense antraciclina. Els seus resultats però no es van incloure a l'avaluació donat que només una petita mostra de pacients dels assaigs comparats tenien malaltia greu avançada. Paradoxalment però, si que es van incloure els mateixos assaigs de forma independent al metaanàlisi (Tobe i Kim), fet que va criticar el comitè avaluador.
- El laboratori fabricant va valorar realitzar una avaluació indirecta dels tres esquemes de tractament més emprats al Regne Unit (ECCape, ECF, EOCape) i el comparador de l'estudi ToGA però no va ser possible donat que els estudis tenien diferent variable primària d'eficàcia i les poblacions de pacients no eren comparables.
 - Per a l'esquema ECCape, donat que els resultats de l'estudi de Yun van demostrar que no hi havia una diferència significativa entre l'esquema ECCape i l'esquema emprat com a comparador a l'estudi ToGA, es va estimar que les taxes de SG i SLP d'ambdós esquemes eren comparables (HR de SLP per ECCape comparat amb CCape 0,96 (0,58-1,57). Es va considerar també que la dosi de C emprada a l'estudi ToGA era superior a l'emprada a la pràctica habitual del Regne Unit en el seu ús combinat en la triple teràpia.
 - Per a l'esquema ECF es va considerar equivalent al comparador del ToGA en base als resultats de l'estudi de Tobe en el que es va obtenir una HR de SG per ECF respecte CF de 0,57 (0,27-1,2) i als de l'estudi de Kim, que va mostrar una HR per a la SG per a ECF respecte CF de 0,83 (0,42-1,61).
 - Per al tercer esquema comparador: EOCape, es va considerar que la seva eficàcia era equivalent a ECCape en base als resultats de l'assaig REAL-2, segons el qual O i C tenen eficàcies equivalents (HR SG O vs C: 0,92 (0,8-1,1)).
- El comitè avaluador va fer constar que a banda de les dades presentades pel fabricant, l'eficàcia de la teràpia triple en el tractament del càncer gàstric en pacients HER2+ era desconeguda. Com a crítica va aduir que la conclusió d'equivalència entre els esquemes amb i sense epirubicina basada en estudis de mida de mostra molt petita (Tobe, Kim i Yun) era insuficient per a establir la igualtat d'eficàcia entre aquests esquemes. D'altra banda, va fer notar que la població d'estudi de l'assaig ToGA era més jove que la població amb aquesta patologia del Regne Unit i que també hi havia diferències en quant l'origen ètnic de la població diana (al ToGA el 50% era d'origen asiàtic).

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius.

Els efectes adversos més freqüents a l'estudi ToGA, amb una incidència $\geq 5\%$, es descriuen a continuació.

EA %	F+P Tots	F+P Grau 3/4	F+P+H	F+P+H Grau 3/4
Total	98	68	99	68
Nàusees	63	7	67	7
Vòmits	46	8	20	6
Fatiga	28	2	35	4
Diarrea	28	4	37	9
Restrenyiment	32	2	26	<1
Astènia	18	3	19	4
Estomatitis	15	2	24	<1
Pèrdua de pes	14	2	23	2
Disfàgia	3	<1	6	2
Anorèxia	46	6	46	6
Dolor abdominal	14	1	16	1
Síndrome mà-peu	22	2	26	1
Febre	12	0	18	1
Insuf. Renal	13	1	16	1
Mucositis	6	1	13	2
Nasofaringitis	6	0	13	0

Calfreds	0	0	8	<1
Hipopotassèmia	4	2	7	4
Deshidratació	6	2	6	2
Dispnea	6	2	3	<1
Neutropènia	57	30	53	27
Neutropènia febril	3	3	5	5
Anèmia	21	10	28	12
Trombocitopènia	11	3	16	5
EA cardíacs	6	3	6	1

El perfil d'efectes adversos va ser similar entre ambdós grups, sense diferències significatives en la taxa global d'efectes adversos (tots els tipus, grau 3 o 4). Nàusees, neutropènia, vòmits i anorèxia van ser els efectes adversos més freqüentment reportats. La incidència de diarrea, estomatitis, anèmia, trombopènia, fatiga, calfreds, pèrdua de pes, febre, mucositis i nasofaringitis va ser superior en el grup de pacients assignats a la branca de trastuzumab amb quimioteràpia. La neutropènia va ser l'efecte advers greu més freqüent en ambdós tractaments.

Trastuzumab s'associa a cardiotoxicitat, i tot i que la incidència d'efectes adversos cardíacs de l'estudi no va ser superior en el grup de tractament amb trastuzumab, es requereixen controls de la funció cardíaca durant el tractament i així com tenir precaució en el seu ús en malalts amb patologia cardíaca associada.

El percentatge de pacients que van abandonar el tractament degut a un EA va ser similar en ambdós braços (17% FP i 16% FP+H). Els EA més freqüentment implicats en l'abandonament van ser les alteracions gastrointestinals (diarrea, disfàgia), alteracions renals i urinàries (insuficiència hepàtica), alteracions sanguínies i limfàtiques (trombocitopènia i neutropènia febril).

D'altra banda, van haver més morts al braç FP (63% [182/290]) respecte al FP+H (57% [167/294]), degut a la progressió de la malaltia en un 58% i un 50% respectivament. 31 pacients van morir degut a un esdeveniment advers (EA) (14 FP, 17 FP+H).

7. AREA ECONÒMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.

Nom	<i>Cisplati+5Fu +Trastuzumab</i>	<i>Cisplati+Cape +Trastuzumab</i>	<i>Cisplati + 5FU</i>	<i>Cisplati+ capecitabina</i>	<i>Docetaxel+ +Cisplati+5FU</i>
Preu unitari	C: 3,40 € F: 7,03€ H: 573,85€	C: 3,40 € Cape: 0.91€ (1 comp 150 mg)/3,86€ (comp 500 mg) H: 573,85€	C: 3,40 € F: 7,03€	C: 3,40 € Cape: 0.91€ (1 comp 150 mg)/3,86€ (comp 500 mg)	D: 261,58 € C: 3,40 € F: 7,03€
Posologia (1,7 m² i 70 kg)	136 mg C+6800 mg F+ 560mg H (1r cicle, 8 mg/kg) posteriors 420 mg(6 mg/kg)	136 mg C+ 47600 mg Cape+560 mg /420 mg	136 mg C+8500 mg F	136 mg C+47600 mg Cape	127,5 mg D +127,5 mgC +3187,5 mgF
Cost/cicle	2316 € 1r cicle 1742 € posteriors	2673 € 1r cicle 2099€ posteriors	20,86€	377,36 €	537 €
Cost fins als 6 cicles**	11.026 €	13.168€	125€	2.264€	3.222€
Cost fins progressió als 6 mesos	14.466 €	16.572€	125€	2.264€	3.222€
Cost incremental respecte ttm referència	14.341€ (vs C+F)	14.308€ (vs C+Cape)			

*Preus de compra per al centre avaluador. El preu de docetaxel és el de la EFG de propra inclusió al centre. En el cas de capecitabina, s'inclou el preu de majorista : 150 mg 60 comp=54.87 €, 500 mg 120 comp=463,95 € (PVP 410 € BOT). No s'han tingut en compte les reduccions de dosi ni l'aprofitament de vials.

** Cal tenir en compte que l'administració de trastuzumab es manté fins a la progressió de la malaltia (1720€ c/3 setmanes). Per al càlcul s'ha establert la progressió als 6 mesos (6 cicles QT+trastuzumab + 2 cicles trastuzumab).

7.2. Cost Eficàcia Incremental (CEI). Dades propies

Variable: Supervivència global (independentment de IHC).

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència guanyat
C+F vs C+F+H	14.341€	2,7 mesos	5.312€
C+Cape+H vs C+Cape	14.308€	2,7 mesos	5.299 €

Variable: Supervivència global subgrup **IHC 2+/FISH +**

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència guanyat
C+F vs C+F+H	14.341€	1,5 mesos	9560 €
C+Cape+H vs C+Cape	14.308€	1,5 mesos	9539€

Variable: Supervivència global subgrup **IHC 3+/FISH +**

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència guanyat
C+F vs C+F+H	14.341€	5,6 mesos	2561€
C+Cape+H vs C+Cape	14.308€	5,6 mesos	2555 €

Variable: Supervivència global subgrup **IHC 3+/FISH -**

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència guanyat
C+F vs C+F+H	14.341€	0,2 mesos	71705 €
C+Cape+H vs C+Cape	14.308€	0,2 mesos	71540 €

Anàlisi post-hoc: Variable: Supervivència global subgrup **IHC 2+/FISH+ o IHC 3+**

Tractament control	Cost incrementals	Diferència en supervivència	Cost per mes de supervivència guanyat
C+F vs C+F+H	14.341€	4,2 mesos	3414€
C+Cape+H vs C+Cape	14.308€	4,2 mesos	3407€

7.4- Cost eficàcia incremental estudis publicats

Per a l'avaluació del cost eficàcia realitzada pel NICE té en compte tres factors: eficàcia, utilitat i cost.

- Pel que respecta el primer d'ells, l'apartat 5.3 del document aprofundeix en els aspectes relacionats amb l'eficàcia del fàrmac.
- L'avaluació de la utilitat, és a dir, la salut relacionada amb la qualitat de vida, es va dur a terme per l'estat de salut lliure de progressió i amb progressió. Es va estimar un valor d'utilitat per a l'estat de salut lliure de progressió de 0,792 (amb un increment de 0,000142 per cada dia lliure de progressió), en base als resultats de l'enquesta EQ-5D, completada a l'inici i posteriorment cada 3 setmanes fins a progressió, en el marc de l'estudi ToGA. Per a l'estat de salut en progressió, ja que no es disposava de les dades de l'assaig ToGA després de la progressió, es va estimar la utilitat en base a les dades d'estudis anteriors publicats, atorgant-li un valor de 0,577 obtingut de l'avaluació de Sunitinib en el tractament de tumors de l'estroma gastrointestinal.
- El comitè avaluador va fer notar que aquest increment de 0,000142 per cada dia lliure de progressió no era apropiat ja que normalment els valors d'utilitat decreixen (recomanaven un decrement de 0.003502) en el temps per a un mateix grup de persones.
- Per últim, pel que fa a les despeses associades al tractament, cal considerar el cost de la determinació del HER2, el cost del fàrmac i de la seva administració, el monitoratge durant el període de supervivència lliure de progressió, el tractament d'efectes

adversos durant el període de supervivència sense progressió posterior a la durada de la quimioteràpia i el cost de la teràpia de suport després de la progressió de la malaltia.

- L'avaluació econòmica va tenir en compte que el tractament estava indicat en una mostra petita de pacients, amb una curta esperança de vida, normalment inferior als 24 mesos, i que oferia com a mínim 3 mesos addicionals de vida als pacients, en comparació amb els tractaments actuals del NHS.
- Fins i tot tenint en compte aquests factors, per al seu ús en la població contemplada a l'autorització de comercialització del producte, es va estimar un cost entre 63100£ i 71500£ per QALY guanyat, considerant-lo excessiu, de manera que no el va considerar un tractament apte per a tota la població que figura a fitxa tècnica.
- Posteriorment va avaluar el cost-efectivitat del tractament H+C+Cape, només en el subgrup de pacients amb tumors IHC3 +, obtenint un cost entre 45000 i 50000£ per QALY guanyat, (aproximadament 12,332£ addicionals respecte el tractament amb epirrubicina, cisplatí i capecitabina) considerant-lo cost-efectiu i autoritzant-ne el seu ús.

9.- BIBLIOGRAFIA.

Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net

EPAR Trastuzumab assessment report EMEA/H/C/278/II/0047:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf

Roche trials database:

<http://www.rochetrials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO18255&productGenericName=trastuzumab+%5BHerceptin%5D&productType=Drug&divisionName=PHA>

NCCN Gastric Cancer V2 2010 National Comprehensive Cancer Network: www.nccn.org

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Final appraisal determination – Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Setembre 2010
<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave19/63/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>

Van Cutsem E, Bang Y-G, Feyereislova A et al. *Phase 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 ago-2010, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X

Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. *Efficacy results from the TOGA trial: A phase III study of Trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth receptor 2 (HER²)-positive advanced gastric cancer (GC).* J Clin Oncol (meeting abstracts) 2009, 27: LBA4509

Salah-Eddin Al-Batran, Joerg Thomas Hartmann et al. *Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* J CLIN ONCOL 26 (9) 2008

Cunningham D, Starling N et al. *Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer* N Engl J Med 2008;358:36-46.

Kang Y-K, Kang W-K et al. *Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial* Annals of Oncology 20: 666–673, 2009

Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. *Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803.* J Clin Oncol. 2004 Nov 1;22(21):4319-28

Wagner et al. *Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data* J Clin Oncol 2004 Jun 24(18): 2903-09

Yun J, Lee J, Park SH, et al. *A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer.* Eur J Cancer. 2010 Mar;46(5):885-91. Epub 2010 Jan 7.

Kyoto Research Group for Chemotherapy of Gastric Cancer (KRGCGC). *A randomized, comparative study of combination chemotherapies in advanced gastric cancer: 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus 5-fluorouracil, cisplatin, and 4'-epirubicin (FPEPIR)* Anticancer Res. 1992 Nov-Dec;12(6B):1983-8.