



# **Agencja Oceny Technologii Medycznych**

## **Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

### **Karboplatyna**

**w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych  
opisanych kodami ICD-10: C15.1 Piersiowa  
część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku,  
C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5  
Dolna część przełyku.**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-RK-434-7/2014

Warszawa, grudzień 2014 r.

## Zastosowane skróty:

<b>skrót</b>	<b>W języku angielskim</b>	<b>W języku polskim</b>
<b>AOTM</b>	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	-
<b>CRT</b>	chemoradiotherapy	chemioradioterapia
<b>ChPL</b>		Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CR</b>	Complete response	Odpowiedź całkowita
<b>5-FU</b>		fluorouracyl
<b>GKS</b>		Glikokortykosteroidy
<b>OS</b>	Overall survival	Przeżycie całkowite
<b>pc</b>		Powierzchnia ciała
<b>PFS</b>	Progression-free survival	Przeżycie wolne od progresji
<b>PL</b>		placebo
<b>PR</b>	Partial response	Częściowa odpowiedź
<b>SD</b>	Stable disease	Stabilizacja choroby
<b>WHO</b>	World Health Organisation	Światowa Organizacja Zdrowia

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	4
2. Problem decyzyjny .....	5
2.1. Problem zdrowotny .....	5
2.1.1. Nowotwory przełyku .....	5
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	12
2.2.1. Interwencja wnioskowana .....	12
2.2.2. Wskazania zarejestrowane .....	13
2.2.3. Komparatory .....	13
2.2.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	13
3. Opinie ekspertów .....	14
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	14
4.1. Rekomendacje kliniczne – podsumowanie .....	14
4.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	16
4.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	17
5. Analiza kliniczna .....	17
5.1.1. Przeglądy systematyczne .....	17
5.2. Metodologia analizy klinicznej .....	18
5.2.1. Badania pierwotne .....	20
5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe .....	26
5.4. Podsumowanie analizy klinicznej .....	32
6. Analiza ekonomiczna .....	32
7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego .....	35
8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	35
9. Piśmiennictwo .....	38

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

26.11.2014 r.  
MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Karboplatyna, we wskazaniach: C15.1 Piersiowa część przelyku, C15.2 Brzuszną część przelyku, C15.4 Środkowa trzecia część przelyku, C15.5 Dolna część przelyku.

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

### Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN

Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156

Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163

Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170

Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187

Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753

Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990851058

Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371

Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388

Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395

Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401

Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418

Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425

Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Carbomedac	Medac, Gesellschaft für klinische, Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Niemcy
Carboplatin - Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseeerstrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
Carboplatin Accord	Accord Healthcare Limited, Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania
Carboplatin Actavis	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia
Carboplatin Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

W dniu 26.11.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 26.11.2014 r., znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych karboplatyny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszna część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### 2.1.1. Nowotwory przełyku

Objawami zaawansowanego raka przełyku są postępująca dysfagia dla pokarmów stałych, odynofagia (bolesne przełykanie) oraz chudnięcie. Objawy wczesne są niespecyficzne. Nowotwór we wczesnym stadium jest rozpoznawany u części chorych z objawową chorobą refluksową, u których wykonywana jest endoskopia.

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruczolakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczołowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Raki neuroendokrynne (w tym rak drobnokomórkowy), mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki w przełyku występują bardzo rzadko.

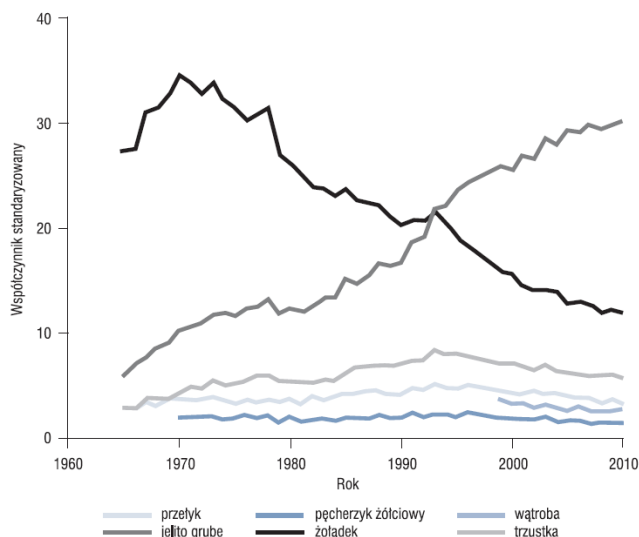
Głównymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Uważa się, że łącznie odpowiadają za 90% zachorowań. Rak płaskonabłonkowy częściej występuje również u osób wcześniej leczonych z powodu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi lub płuca, po przebytych oparzeniach przełyku, ze współistniejącą achalazją przełyku, zespołem Plummer-Vinson, a także genetycznie uwarunkowaną hiperkeratozą dłoni i stóp (tylosis).

Głównymi czynnikami ryzyka występowania gruczolakoraka dolnej części przełyku są choroba refluksowa i zmiana określana mianem przełyku Barretta, a także otyłość oraz palenie tytoniu. Nie zaobserwowano związku zachorowania na ten nowotwór ze spożywaniem alkoholu (PUO 2013).

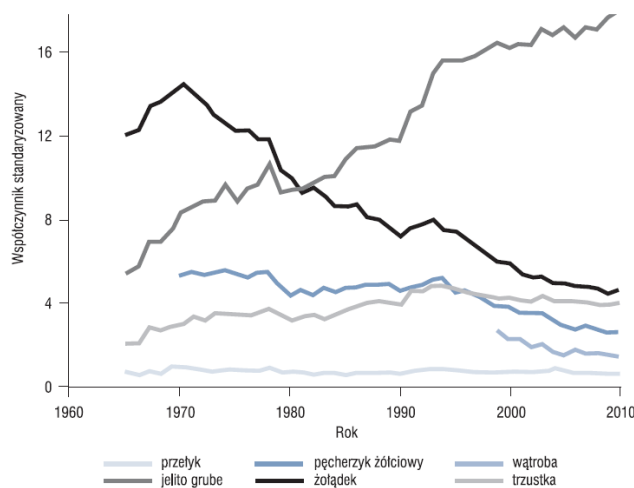
#### Epidemiologia

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dla wskazań opisanych kodami ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4 i C15.5 będących przedmiotem niniejszego zlecenia. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu danych epidemiologicznych dotyczących ogólnie nowotworów przełyku i układu pokarmowego.

Liczba zachorowań na nowotwory układu pokarmowego w Polsce w 2010 roku osiągnęła niemal 29 000 (mężczyźni – 56%), a liczba zgonów wyniosła blisko 27 000 (mężczyźni – 55%). Niewielka różnica między liczbą zachorowań i zgonów może wynikać z faktu, że około 50% nowotworów w obrębie układu trawiennego cechuje złe rokowanie. Wskaźniki przeżywalności w Polsce jedynie dla nowotworów jelita grubego przekraczają 40%, dla pozostałych nowotworów zwykle nie przewyższają 10%. Zwiększenie liczby zachorowań i zgonów w ciągu ostatniej dekady wynika głównie ze wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów jelita grubego oraz trzustki (PUO 2013).

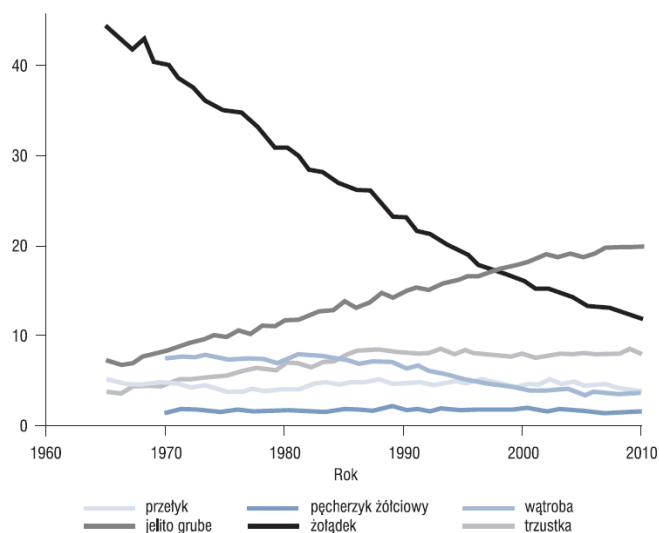


**Rysunek 1. Zachorowalność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2010 (PUO 2013).**

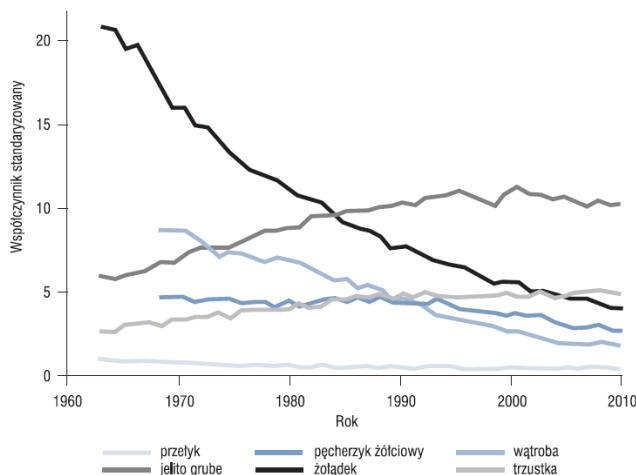


**Rysunek 2. Zachorowalność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u kobiet w Polsce w latach 1980–2010 (PUO 2013).**

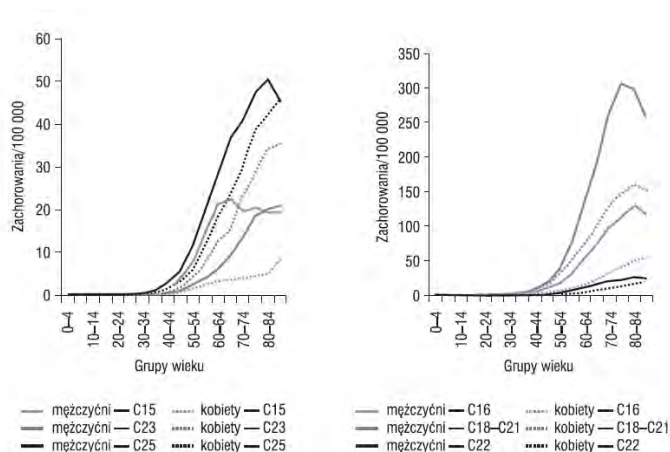
Zachorowalność i umieralność na nowotwory przełyku w Polsce oraz w większości krajów europejskich nie zmienia się istotnie już od 2–3 dekad. We Francji obserwuje się spadek umieralności z powodu nowotworów przełyku, natomiast w Wielkiej Brytanii u obu płci stwierdza się jej wzrost i jest to kraj o najwyższych wskaźnikach umieralności na ten nowotwór w Europie. Nowotwory przełyku znacznie częściej występują u mężczyzn – w Polsce 6-krotnie częściej niż u kobiet (PUO 2013).



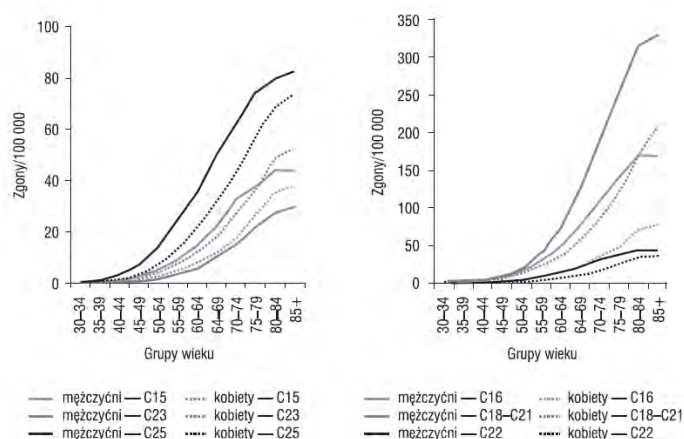
Rysunek 3. Umieralność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u mężczyzn w Polsce w latach 1980–2010 (PUO 2013).



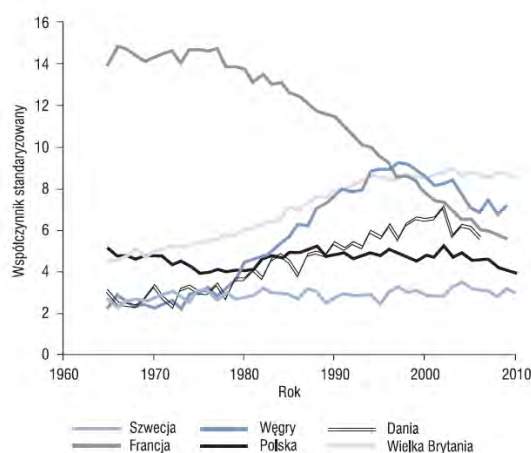
Rysunek 4. Umieralność na wybrane nowotwory złośliwe układu trawiennego u kobiet w Polsce w latach 1980–2010 (PUO 2013).



Rysunek 5. Zachorowalność na nowotwory układu trawiennego w Polsce w latach 2006–2010 (PUO 2013).



Rysunek 6. Umieralność na nowotwory układu trawiennego w Polsce w latach 2006–2010 (PUO 2013).



Rysunek 7. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe przełyku (C15) u mężczyzn w wybranych krajach świata (PUO 2013).

## Leczenie

Leczenie skojarzone raka przełyku o zaawansowaniu miejscowym powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Można je stosować wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach o dużym doświadczeniu, ze względu na znacznie podwyższone ryzyko powikłań towarzyszących intensywnej terapii. Leczenie chirurgiczne należy zaoferować wszystkim chorym na resekcyjnego raka nieszyjnego odcinka przełyku, których stan ogólny i wydolność fizjologiczna pozwalają na wykonanie takiej operacji. U osób niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego z powodu współistniejących schorzeń lub niewyraźających zgody na leczenie chirurgiczne i będących w dobrym stanie sprawności należy rozważyć zastosowanie radykalnej chemioradioterapii (CRTH).

Chorzy na raka szyjnego lub szyjno-piersiowego odcinka przełyku (< 5 cm od mięśnia pierścienno-gardłowego) powinni otrzymać CRTH.

Kryteria braku możliwości wykonania resekcji są następujące:

- guzy T4b z naciekaniami serca, dużych naczyń, tchawicy lub innych narządów;
- guzy o dużych rozmiarach z przerzutami do węzłów chłonnych w wielu lokalizacjach, w połączeniu z podeszłym wiekiem lub złym stanem ogólnym chorego;
- guzy pierwotnie nieoperacyjne przy braku odpowiedzi (lub progresji) na leczenie przedoperacyjne;
- rak połączenia przełykowo-żołądkowego z przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych;
- chorzy z przerzutami odległymi (M1), w tym chorzy z przerzutami do pozaregionalnych węzłów chłonnych.

Wybór metody leczenia operacyjnego zależy od lokalizacji guza, dostępnego narządu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego i doświadczenia oraz preferencji chirurga. U chorych z dysfagią, którzy nie



są w stanie utrzymać pożądanego stanu odżywienia w czasie leczenia przedoperacyjnego, należy wykonać endoskopowe rozszerzenie nowotworowego zwężenia przełyku lub jejunostomię odżywczą. Zdecydowanie należy unikać wykonywania gastrostomii ze względu na znacznie gorszą jakość życia chorych po takim zabiegu oraz niemożność późniejszego wykorzystania żołądka do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego podczas ewentualnej operacji radykalnej.

Najczęściej stosowany dostęp operacyjny obejmuje: ezofagogastrektomię przezrozworową (bez otwierania klatki piersiowej); laparotomię i prawostronną torakotomię; prawostronną torakotomię i laparotomię z zespoleniem na szyi; lewą torakotomię lub dostęp piersiowo-brzuszy z zespoleniem w klatce piersiowej lub na szyi.

Narządy zastępcze to (w kolejności preferencji): żołądek, okrężnica, jelito cienkie. Można wyróżnić następujące zakresy wycięcia węzłów chłonnych: standardowy i rozszerzony. Rozszerzony zakres limfadenektomii przyczynia się do poprawy przeżycia we wszystkich stopniach zaawansowania, z wyjątkiem przypadków najwcześniejszych (ciężka dysplazja, T1a N0 M0) i najbardziej zaawansowanych ( $\geq 7$  węzłów chłonnych z przerzutami) oraz dobrze zróżnicowanych guzów pN0 M0. Zalecane jest wycięcie 10 węzłów u chorych z guzami T1, 20 przy T2 oraz 30 przy T3–4. Wydaje się, że optymalnym sposobem jest tak zwana dwu- lub trójpolowa limfadenektomia (regionalny chłonny spływ brzuszny, piersiowy i ewentualnie szyjny) w wyselekcjonowanej klinicznie (na podstawie EUS/USG szyjnej  $\pm$  biopsja) grupie chorych.

U chorych pierwotnie operowanych (bez przedoperacyjnej CRTH) pożądane jest wykonanie histopatologicznego badania przynajmniej 15 węzłów chłonnych w celu właściwego określenia stopnia zaawansowania nowotworu. Chorzy z nowotworami o zaawansowaniu miejscowym lub miejscowo-regionalnym w dobrym stanie sprawności i bez innych przeciwwskazań do wykonania rozległego zabiegu operacyjnego są poddawani przedoperacyjnej CRTH. W przypadku raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego najczęściej stosuje się przedoperacyjną i pooperacyjną chemioterapię (CTH) (informacje o CTH okołoperacyjnej — podrozdział poświęcony rakowi żołądka).

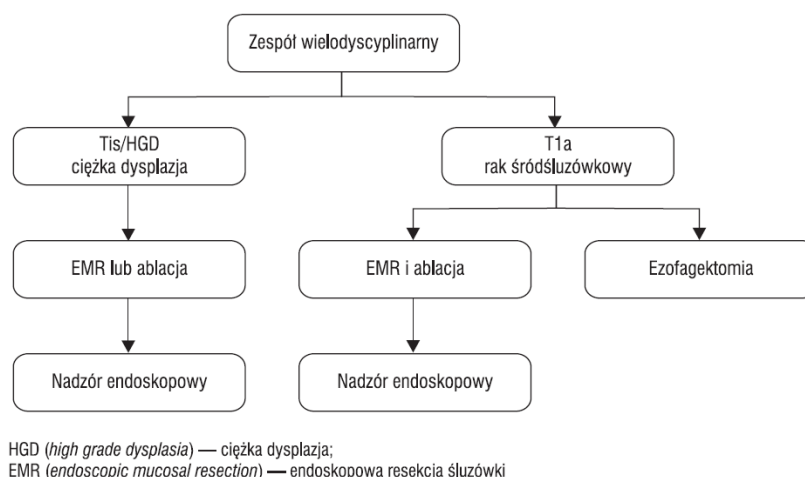
Rak przełyku charakteryzuje się złym rokowaniem — odsetek przeżyć 5-letnich wynosi około 10% (PUO 2013).

#### Leczenie — szczegółowe zasady w poszczególnych stopniach zaawansowania

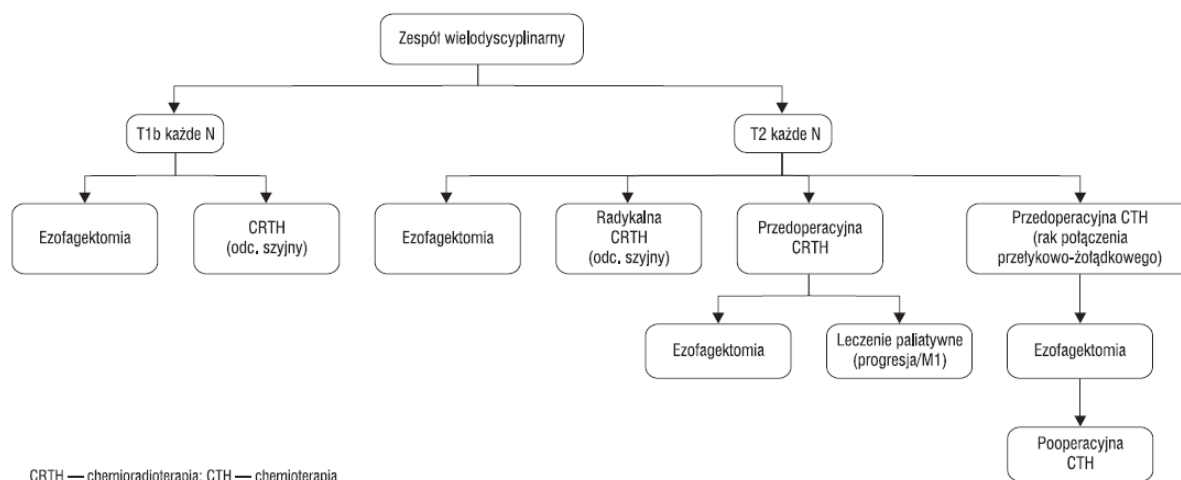
##### Leczenie chirurgiczne

Guzy naciekające warstwę podśluzową (T1b) i głębsze warstwy powinny być leczone chirurgicznie. W terapii raków śródśluzówkowych (T1a) można zastosować endoskopową resekcję śluzówki (EMR, endoscopic mucosal resection) z ablacją lub leczenie operacyjne (w wyspecjalizowanych ośrodkach). Guzy T1–T3 (nawet z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych) są resekcyjne.

Postępowanie u chorych na wczesnego raka przełyku  $\leq$  T1a N0 M0 przedstawiono na rycinie 13, a u chorych z guzami resekcyjnymi T1b–4a N0–3 M0 w stanie ogólnym umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym (PUO 2013).



**Rysunek 8. Postępowanie u chorych na wczesnego raka przełyku  $\leq$  T1a N0 M0 (PUO 2013).**



**Rysunek 9. Postępowanie u chorych na raka przełyku T1b–4a N0–3 M0 w stanie sprawności umożliwiającym wykonanie rozległej operacji w znieczuleniu ogólnym (PUO 2013).**

### Wyłączna radioterapia

Radioterapia, jako samodzielna metoda (teleterapia, brachyterapia wewnątrzprzełykowa) ma zastosowanie jedynie w leczeniu paliatywnym raka przełyku — można dzięki niej uzyskać zmniejszenie bólu i objawów niedrożności przełyku na okres do 12 miesięcy. Odsetek rocznych przeżyć i mediana przeżycia nie przekraczają, odpowiednio, 20% oraz 12 miesięcy.

Wskazaniami do RTH paliatywnej są: znaczne zaawansowanie guza uniemożliwiające leczenie chirurgiczne, nieresekcyjna wznowa nowotworu po operacji oraz dysfagia lub ból u chorego w zaawansowanym stadium choroby. Przeciwwskazaniami są przede wszystkim: zły stan ogólny chorego, obecność (lub zagrożenie wystąpieniem) przetoki do dróg oddechowych lub krwotoku.

Przewagą RTH nad innymi metodami (endoskopowe rozszerzanie, protezowanie, laseroterapia) jest możliwość uzyskania częściowej regresji guza z poprawą przełykania i zmniejszeniem bólu.

Przy napromienianiu wiązkami zewnętrznymi stosuje się frakcjonowanie po 3 Gy do 30 Gy lub po 4 Gy do 20 Gy. Sposób frakcjonowania brachyterapii uzależniony jest od stanu ogólnego pacjenta i zasięgu choroby: od 1 frakcji po 10 Gy do 2–3 frakcji po 6–7 Gy w odstępach, co tydzień (PUO 2013).

### Leczenie pooperacyjne z udziałem radioterapii

W raku płaskonabłonkowym zastosowanie RTH po operacji radykalnej (R0) nie wpływa na poprawę rokowania. Natomiast zawsze należy rozważyć zastosowanie CRTH u chorych po resekcji nieradykalnej (R1/2).

W raku gruczołowym dolnej części przełyku pooperacyjna CRTH zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich i zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie. Alternatywnym postępowaniem jest okołoperacyjna CTH zawierająca cisplatynę i fluorouracyl (FU) ± epirubicynę (więcej informacji na ten temat zawarto w podrozdziale poświęconym rakowi żołądka) (PUO 2013).

### Chemioradioterapia neoadjuwantowa

Chemioradioterapia neoadjuwantowa z następową ezofagektomą pozwala na 2-krotne wydłużenie przeżycia w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym (mediana — 49 wobec 24 miesięcy) i zwiększenie odsetka przeżyć 5-letnich (47% wobec 34%) chorych na pierwotnie resekcyjnego raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego, co dotyczy raka płaskonabłonkowego i gruczolakoraka. Takie postępowanie pozwala na wykonanie u ponad 90% chorych resekcji mikroskopowo radykalnych (R0), a u blisko 30% chorych można osiągnąć całkowitą odpowiedź (potwierdzoną mikroskopowo) na leczenie przedoperacyjne. Dość dobrze tolerowane leczenie przedoperacyjne składa się z karboplatyny ( $2 \geq \text{AUC}$ ) i paklitakselu ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) podawanych w dniach 1., 8., 15., 22. i 29. wraz z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 dni w tygodniu). Ryzyko zgonu pooperacyjnego wynosi 4% (PUO 2013).

### Chemioradioterapia radykalna

Chemioradioterapia pozostaje leczeniem z wyboru raka szyjnego odcinka przełyku, ze względu na efekt odległy porównywalny z radykalnym leczeniem operacyjnym, przy jednoczesnym uniknięciu niepożądanych skutków okaleczającego zabiegu. W pozostałych przypadkach stanowi alternatywę dla leczenia

chirurgicznego u chorych, którzy nie wyrażają zgody na operację lub nie kwalifikują się do niej z powodu współistniejących chorób.

W leczeniu radykalnym stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi frakcjonowanymi po 2 Gy do dawki 60–66 Gy. W obszarze wysokiej dawki powinny znaleźć się zmienione przerzutowo węzły chłonne. Równocześnie z napromienianiem podawana jest CTH: 2 cykle w odstępie 3 tygodni cisplatyna (80 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu cyklu) oraz fluorouracylu (800 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.–4. w ciągłym wlewie 24-godzinnym).

U wybranych chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem można zaproponować przedoperacyjną CRTH, a następnie ponowną analizę resekcyjności. Jest to opcja szczególnie polecana u chorych z guzem granicznie resekcyjnym, ponieważ stwarza szansę na radykalną operację oraz poprawę odsetka przeżyć o 5–10%. Zalecana dawka napromieniania w leczeniu przedoperacyjnym wynosi 50 Gy we frakcjach po 1,8 Gy.

Metaanaliza 10 badań porównujących przedoperacyjną CRTH z leczeniem wyłącznie chirurgicznym wskazuje na poprawę przeżyć 2-letnich o 13%. Alternatywą u chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego jest zastosowanie okołooperacyjnej CTH [schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl) lub skojarzenie cisplatyny z fluorouracylem].

Nie ma zgodności w sprawie wyboru optymalnego sposobu łączenia metod terapeutycznych u chorych z nowotworem zaawansowanym, pierwotnie resekcyjnym. Dostępными opcjami terapeutycznymi są: radykalna operacja, samodzielna CRTH bądź operacja poprzedzona CRTH lub CTH (rak gruczołowy połączenia przełykowo-żołądkowego).

W nowotworach z cechami cT2–T4 N(+) zaleca się jednak stosowanie CRTH oraz ponowną ocenę zaawansowania klinicznego za pomocą badań obrazowych (PET, KT) i EUS.

W raku płaskonabłonkowym, jeżeli uzyskano całkowitą odpowiedź, proponowana jest tylko obserwacja, ponieważ leczenie chirurgiczne zmniejsza odsetek niepowodzeń miejscowych, ale nie poprawia przeżyć odległych. Jeżeli natomiast nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (lub jedynie odpowiedź częściową), wskazane jest ratujące leczenie chirurgiczne.

W gruczolakoraku części innej niż szyjna rekomenduje się leczenie chirurgiczne, ponieważ wykonanie zabiegu poprawia rokowanie (PUO 2013).

#### Chemioterapia okołooperacyjna

Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CTH okołooperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z fluorouracylem w 5-dniowym wlewie przedłużonym. Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu (PUO 2013).

#### Chemioterapia paliatywna

Paliatywna CTH w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych na gruczolakoraka (zwłaszcza połączenia przełykowo-żołądkowego) wydłuża czas życia i poprawia jego jakość.

Chorych kwalifikuje się do leczenia na podstawie typu histologicznego, stanu sprawności, towarzyszących chorób, spodziewanej toksyczności leczenia oraz stanu HER2 w raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

Optymalnymi kandydatami do paliatywnej CTH są chorzy w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1), zwłaszcza z rozpoznaniem raka gruczołowego.

W leczeniu raka gruczołowego przełyku stosuje się te same schematy CTH jak w terapii raka żołądka. Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną ± antracykliną lub docetakselem.

U chorych na raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia pierwszej linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub kapecytabiną.

W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku (najczęściej cisplatyna z fluorouracylem). Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania (PUO 2013).

#### Obserwacja po leczeniu i postępowanie w przypadku nawrotów

Nie istnieje powszechnie przyjęty schemat nadzoru. Zwykle sugeruje się odbywanie wizyt kontrolnych, co 3–6 miesięcy przez pierwsze 1–3 lata po leczeniu (potem rzadziej) i postępowanie zależne od symptomatologii. W nawrotach na ogół stosuje się CRTH (o ile nie wykorzystano jej wcześniej) lub paliatywną CTH (PUO 2013).

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencja wnioskowana

#### Karboplatyna

Carbomedac	Medac, Gesellschaft für klinische, Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Niemcy
Carboplatin - Ebewe	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, A-4866 Unterach, Austria
Carboplatin Accord	Accord Healthcare Limited, Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania
Carboplatin Actavis	Actavis Group PTC ehf., Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Islandia
Carboplatin Pfizer	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

**Grupa farmakoterapeutyczna:** chemioterapeutyki

**Kod ATC:** L01 XA02

**Postać farmaceutyczna:** koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

#### Dawkowanie:

Karboplatynę należy podawać wyłącznie drogą dożylną. Zalecana dawka karboplatyny u dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensem kreatyniny >60 ml/min wynosi 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej, trwającej od 15 do 60 minut. Alternatywnym sposobem określania dawki może być zastosowanie wzoru Calverta.

**Tabela 1. Dawkowanie karboplatyny – schemat**

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5–7 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	dotychczas nieleczony
4–6 mg/ml x min	karboplatyna w monoterapii	wcześniej leczony
4-6 mg/ml x min	karboplatyna + cyklofosfamid	dotychczas nieleczony

Uwaga: na podstawie wzoru Calverta, całkowita dawka karboplatyny jest obliczana w mg, a nie w mg/m<sup>2</sup> pc. Wzór Calverta nie powinien być stosowany u pacjentów, u których zastosowano intensywne leczenie wstępne\*\*.

\*\*Uważa się, że pacjenci zostali uprzednio poddani intensywnemu leczeniu, jeśli zastosowano u nich następujące metody leczenia:

- mitomycyna C,
- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną, cyklofosfamidem i cisplatyną,
- leczenie skojarzone pięcioma lub więcej produktami leczniczymi,
- radioterapia ≥4500 radów, zogniskowana w polu 20 x 20 cm lub na więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nieodpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nietolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać wcześniej, niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) zanim liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie, co najmniej 2000 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi, co najmniej 100 000 płytek/mm<sup>3</sup>.

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej o 20%–25% u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi, jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (punktacja 2–4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego).

Zaleca się określenie najniższych wartości morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń, podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną, w celu dostosowania dawkowania w przyszłości.

Należy spełnić ogólne środki ostrożności dotyczące przygotowania i podania substancji niebezpiecznych.

Karboplatyna powinna być przygotowywana do podania wyłącznie przez osoby przeszkolone w bezpiecznym stosowaniu produktu leczniczego. W trakcie przygotowywania produktu leczniczego należy nosić rękawice ochronne, maski i odzież ochronną.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z klirensiem kreatyniny o wartościach mniejszych niż 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego.

Aby uzyskać optymalne wyniki leczenia karboplatiną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania i częste kontrolowanie zarówno najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir), jak i czynności nerek.

Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi  $\leq 30$  ml/min, nie wolno podawać karboplatyny.

Leczenie skojarzone:

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi środkami mielosupresyjnymi wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Stosowanie u dzieci:

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania karboplatyny u dzieci, nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w zależności od stanu fizycznego, konieczne jest dostosowanie dawkowania na początku leczenia lub później.

### **Mechanizm działania**

Karboplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

## **2.2.2. Wskazania zarejestrowane**

Karboplatyna jest wskazana w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w: leczeniu pierwszego rzutu; leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi okazało się nieskuteczne.
- drobnokomórkowego raka płuca.

## **2.2.3. Komparatory**

Aktualnie w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lecznicze: bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, winblastyna.

W raku przełyku stosuje się następujące strategie leczenia: wyłączne leczenie chirurgiczne, wyłączna radioterapia, wyłączna chemio(radio)terapia, radioterapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + radioterapia pooperacyjna, chemio(radio)terapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + chemio(radio)terapia pooperacyjna.

## **2.2.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną**

Zestawienie dotychczasowych stanowisk i uchwał Rady Przejrzystości dla tematów, które merytorycznie wiążą się z dokonywaną oceną przedstawia poniższa tabela. Dotychczas nie oceniano zasadności finansowania karboplatyny ze środków publicznych. W listopadzie 2014 Rada Przejrzystości podjęła pozytywną decyzję dotyczącą finansowania paklitakselu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej (kody ICD-10: C15.1, C15.4) oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej (kody ICD-10: C15.2, C15.5).



Tabela 2. Uchwały i stanowiska Rady Konsultacyjnej, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Uchwała / Stanowisko Rady Przejrzystości	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 339/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną paclitaxelum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancję czynną paclitaxelum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zaawansowany miejscowo rak przełyku o umiejscowieniu w części piersiowej (kody ICD-10: C15.1, C15.4) oraz zaawansowany miejscowo rak przełyku o lokalizacji brzusznej (kody ICD-10: C15.2, C15.5), pod warunkiem zastosowania paklitakselu w leczeniu chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka przełyku jedynie w przypadku kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Oceniane wskazania charakteryzują się rzadkością występowania. Brak jest wiarygodnych, wysokiej jakości badań klinicznych pozwalających wnioskować o skuteczności paklitakselu w leczeniu raka przełyku. Wyniki odnalezionych badań, dotyczących stosowania paklitakselu w raku przełyku wskazują, że jest on umiarkowanie aktywny i dobrze tolerowany. Nie odnaleziono żadnych badań dotyczących stosowania paklitakselu w monoterapii we wnioskowanych wskazaniach. Wszystkie doniesienia traktują o stosowaniu paklitakselu w różnych schematach leczenia z zastosowaniem innych farmaceutyków.</p> <p>Odnaleziono trzy rekomendacje we wskazaniu rak przełyku: dwie rekomendacje europejskie (POU 2011, ESMO 2013) i jedną amerykańską (NCCN 2013), które zalecają stosowanie paklitakselu w obrębie schematów leczenia z innymi lekami. W POU 2011 nie wymieniono z nazwy paklitakselu.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla powyższych wskazań.</p> <p>Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego mówiącą, że finansowanie paklitakselu stosowanego u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku jest uzasadnione jedynie dla kojarzenia chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) z napromienianiem podczas wstępnego leczenia przed postępowaniem radykalnym z udziałem chirurgicznego leczenia, a w pozostałych sytuacjach chemioterapia raka przełyku nie powinna obejmować paklitakselu, Rada orzekła jak na wstępie.</p>

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 3. Opinie polskich ekspertów, własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko
Prof. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Stosowanie karboplatyny łącznie z paklitakselem w ramach wstępnej chemioradioterapii przed planowaną ezofagektomią z powodu raka przełyku jest uzasadnione we wszystkich wymienionych rozpoznaniach (kody ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4, C15.5). Objęcie refundacją jest uzasadnione i konieczność wydania decyzji w sprawie ratowania życia i zdrowia są uzasadnione.

### 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

#### 4.1. Rekomendacje kliniczne – podsumowanie

W raku przełyku stosuje się następujące strategie leczenia: wyłączne leczenie chirurgiczne, wyłączna radioterapia, wyłączna chemo(radio)terapia, radioterapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + radioterapia pooperacyjna, chemo(radio)terapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + chemo(radio)terapia pooperacyjna. Dla schematów leczenia opartych o karboplatynę odnaleziono badania, w których stosowana była ona w ramach leczenia przedoperacyjnego w monoterapii lub w terapiach złożonych połączonych lub nie z radioterapią oraz w ramach chemo(radio)terapii definitywnej. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów przełyku karboplatyna zaleca jest do stosowania w ramach chemioterapii neoadjuwantowej z resekcyjnym zaawansowanym lub ograniczonym gruczolakorakiem przełyku w schemacie z paklitakselem i radioterapią. Karboplatyna zalecana jest również u pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w kombinacji z paklitakselem oraz radioterapią.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne

Autor, kraj, przedmiot, metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
PUO 2013, Polska, Nowotwory układu pokarmowego. Przegląd literatury i konsensus ekspertów	Karboplatyna zaleca jest w ramach chemioterapii neoadjuwantowej. Szczegółowe informacje patrz: Problem zdrowotny -> Leczenie
NCCN 2014, USA, Nowotwory przełyku i złącza żołądkowo-	Chemioradioterapia przedoperacyjna (Infuzje 5-fluorouracylu mogą być zastąpiona kapecytabiną): Preferowane schematy leczenia: Paklitaksel + karboplatyna (kat. 1); Cisplatiną + fluorouracyl (kat. 1); Oksaliplatiną + fluorouracyl (kat. 1); Irinotekan + cisplatiną (kat. 2B); Paklitaksel + fluoropirymidyna

przelykowego. Przegląd literatury i konsensus ekspertów

(fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2B)

Chemioterapia perioperacyjna (3 cykle chemioterapii przedoperacyjnej + 3 cykle chemioterapii pooperacyjnej. Wyłącznie w przypadku gruczolakoraka ECF (epirubicyna, cisplatyna + fluorouracyl) (kat. 1)

Modyfikacje: Epirubicyna, oksaliplatyna, fluorouracyl; Epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina; Epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina; Fluorouracyl, cisplatyna (kat. 1)

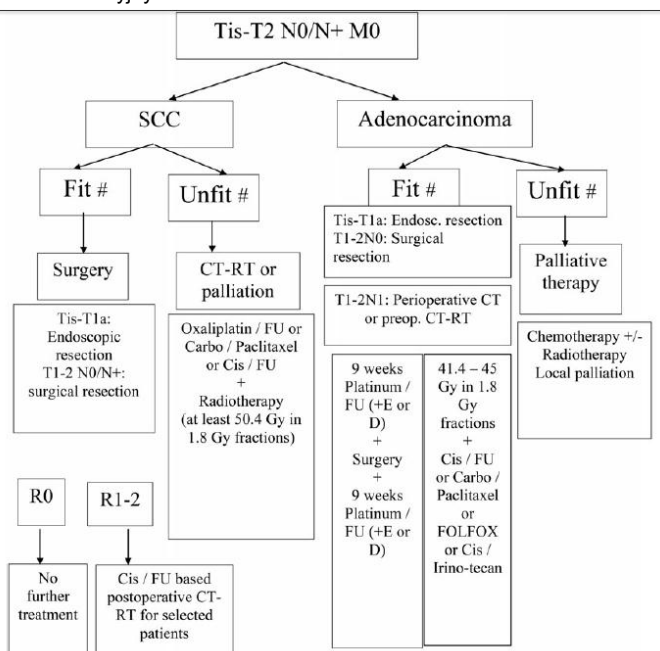
Chemioradioterapia definitywna: Infuzje 5-fluorouracylu mogą być zastąpiona kapecytabiną: Cisplatyna + fluorouracyl (kat. 1); Oksaliplatyna + fluorouracyl (kat. 1); Paklitaksel + karboplatyna (kat. 2A); Cisplatyna + docetaksel lub paklitaksel; Irinotekan + cisplatyna (kat. 2B); Paklitaksel + fluoropyrimidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) (kat. 2B)

Chemioradioterapia pooperacyjna: Fluoropyrimidyna + infuzje fluorouracylu lub kapecytabiny

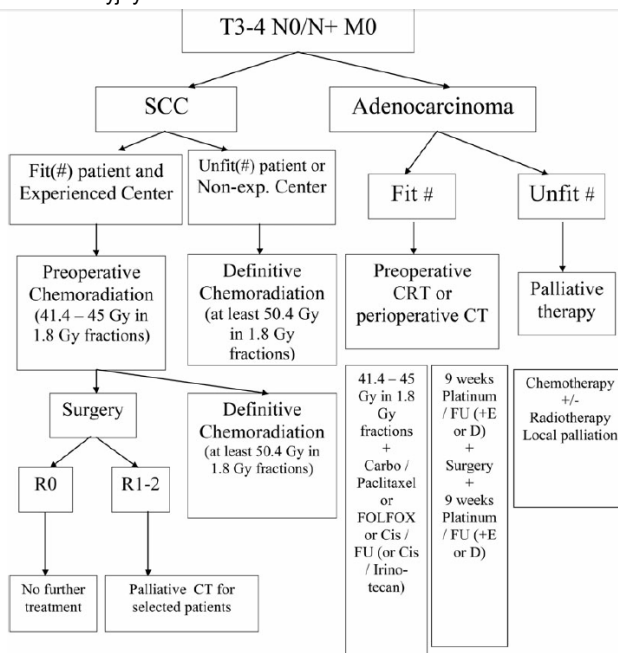
Karboplatyna zalecana jest u pacjentów z resekcyjnym zaawansowanym lub ograniczonym gruczolakorakiem przełyku w schemacie z paklitaksellem i radioterapią, jako chemioradioterapia neoadjuwantową (przedoperacyjną).

Karboplatyna zalecana jest również u pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w kombinacji z paklitaksellem oraz radioterapią.

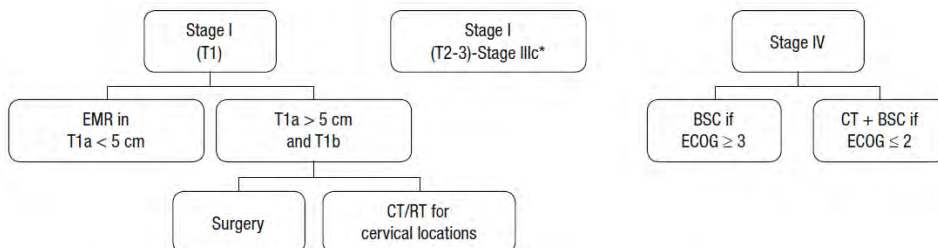
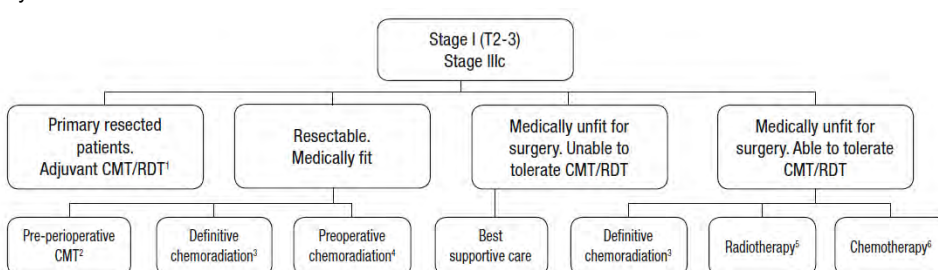
Algorytm leczenia choroby ograniczonej. CT, chemioterapia; RT, radioterapia; Cis, cisplatyna; Carbo, karboplatyna; FU, fluorouracyl; E, epirubicyna; D, docetaksel; R0, całkowita resekcja; R1-2, niecałkowita resekcja; #, fit nowotwór resekcyjny



Algorytm leczenia choroby zaawansowanej. CT, chemioterapia; RT, radioterapia; Cis, cisplatyna; Carbo, karboplatyna; FU, fluorouracyl; E, epirubicyna; D, docetaksel; R0, całkowita resekcja; R1-2, niecałkowita resekcja; #, fit nowotwór resekcyjny



ESMO 2013, Europa, Wytyczne dot. diagnozy i leczenia raka przełyku Przegląd systematyczny literatury

<p>SEOM 2011, Hiszpania, wytyczne leczenia raka przełyku. Nie sprecyzowano.</p>	<p>Stadium I (T1) - limfadenektomia</p> <p>Stadium I (T2-3) – IIIc Pacjenci z nowotworem resekcyjnym - Chemioterapia neoadjuwantowa w oparciu o cisplatynę ((cisplatyna, 5-fluorouracyl; epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl: ECF). - Chemioradioterapia definitywna (cisplatyna, 5-fluorouracyl, plus 50–50.4 Gy), + ewentualna resekcja ratunkowa. - Chemioradioterapia neoadjuwantową (paklitaksel-karboplatyna, plus 41.4 Gy) u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby.</p> <p>Pacjenci z nowotworem nieresekcyjnym - Chemioradioterapia nieresekcyjna (cisplatyna-5-fluorouracyl, plus 50–50.4 Gy) - Radioterapia (50–50.4 Gy) - Chemioterapia (jak w stadium IV)</p> <p>Stadium IV - u pacjentów ze wskaźnikiem ECOG ≥ 3 zaleca się jedynie BSC - chemioterapia: DCF (docetaksel, cisplatyna, 5-fluorouracyl); ECF (epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl), zmodyfikowany schemat ECF w oparciu o kapecytabinę zamiast 5-fluorouracylu lub oksaliplatinę zamiast cisplatyny; kapecytabina lub 5-fluorouracyl plus cisplatyna i trastuzumab. Stosuje się również alternatywne schematy o mniej udowodnionej skuteczności: irinotekan plus cisplatyna, irinotekan plus fluoropirimidina (kapecytabina lub 5-fluorouracyl), schematy w oparciu o paklitaksel, zmodyfikowany schemat DCF, oksaliplatinę plus fluoropirimidina (kapecytabina lub 5-fluorouracyl).</p> <p>Algorytm leczenia</p>  <p>*See Figure 2; BSC, best supportive care; CT, chemotherapy; EMR, endmucosal resection; RT, radiotherapy.</p> <p>Algorytm leczenia</p>  <p><sup>1</sup>In primary resected patients adjuvant chemoradiotherapy (5-fluorouracyl-leucovorin plus 45 Gy) may be considered in T2 and/or N+ adenocarcinomas of the gastroesophageal junction (11). <sup>2</sup>Preoperative or perioperative cisplatin-based chemotherapy (5-8). <sup>3</sup>Definitive chemoradiation (cisplatin-5-fluorouracyl plus 50-50.4 Gy), followed by optional salvage esophagectomy in case of persistent local disease (9). After combined modality treatment, surgery is preferred for adenocarcinomas, while definitive chemoradiation can be considered for squamous cell carcinoma. <sup>4</sup>Also applicable in medically fit patients with locally advanced unresectable esophageal cancer. <sup>5</sup>Preoperative chemoradiation (paclitaxel-carboplatin plus 41.4 Gy) to be considered in selected patients with locally advanced disease (10). <sup>6</sup>Radiotherapy (50-50.4 Gy). <sup>7</sup>See stage IV.</p>
---	--

#### 4.2. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 5. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Subst. czynna	Lek, dawka, kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansow ania	Załącznik zaw. zakres ref. wskazań	Poziom odpł.
Carbopla tinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0; Carbopla tinum	18,90	19,85	14,67	C.6.	bezpłatn e
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,90	44,00	44,00		



Subst. czynna	Lek, dawka, kod EAN	Grupa limit.	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansow ania	Załącznik zaw. zakres ref. wskazań	Poziom odpł.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16	107,16		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	202,99	176,00		
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50	283,50		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		21,60	22,68	14,67		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	48,76	44,00		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,40	147,42	132,00		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	197,32	176,00		
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50	283,50		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	16,44	14,67		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	49,34	44,00		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10	130,10		
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990851058		167,56	175,94	175,94		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	156,90	132,00		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	18,33	14,67		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,20	45,36	44,00		
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	209,20	176,00		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	26,08	14,67		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	44,01	44,00		
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,4	107,4		

#### 4.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania karboplatyny ze środków publicznych w innych krajach we wskazaniu zgodnym ze zleceniem (kod ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4, C15.5).

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1.1. Przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu literatury odnaleziono 2 publikacje o charakterze przeglądu systematycznego literatury (w tym jedną metaanalizę) dotyczące profilu skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowej chemioterapii (m.in. z zastosowaniem karboplatyny) u pacjentów z nowotworami układu pokarmowego.

**Tabela 6. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną chemioterapii neoadjuwantowej w nowotworach przewodu pokarmowego**

Badanie	Metodyka, Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sjoquist 2011	<b>Cel:</b> przeżycie u pacjentów po	<b>Włączone badania:</b> 24 RCT

Badanie	Metodyka, Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, Cancer Australia and Cancer Institute, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>chemio(radio)terapii neoadjuwantowej u których zdiagnozowano raka przełyku</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 2010 roku</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z gruczolakorakiem i/lub rakiem płaskonabłonkowym przełyku</p> <p><b>Interwencja:</b> nie precyzowano</p> <p><b>Komparatory:</b> nie precyzowano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie precyzowano</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane</p> <p><b>Inne:</b> publikacja w j. angielskim</p>	<p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie pacjentów stosujących chemioradioterapię neoadjuwantową wyniosło HR=0,78 (95%CI 0,70–0,88; p&lt;0,0001). HR w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wyniosł 0,80 (95%CI 0,68–0,93; p=0,004), a w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem 0,75 (95%CI 0,59–0,95; p=0,02).</p> <p>Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie pacjentów stosujących chemioterapię neoadjuwantową wyniosło HR=0,87 (95%CI 0,79–0,96; p=0,005). HR w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym wyniosł 0,92 (95%CI 0,81–1,04; p=0,18), a w podgrupie pacjentów z gruczolakorakiem 0,83 (95%CI 0,71–0,95; p=0,01).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> wyniki metaanalizy wskazują na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów, u których zastosowano chemioterapię lub chemioradioterapię neoadjuwantową przed resekcją w porównaniu z wyłączeniem resekcją guza.</p>
<p>Staal 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Stichting Cornelis Vrolijk Development Fund, autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioradioterapii neoadjuwantowej u pacjentów z nowotworem przełyku</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2000–2008</p> <p><b>Populacja:</b> pacjenci z nowotworem przełyku</p> <p><b>Interwencja:</b> chemioradioterapia neoadjuwantową wraz z następującym po niej zabiegiem chirurgicznym</p> <p><b>Komparatory:</b> nie sprecyzowano</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nie sprecyzowano</p> <p><b>Metodyka:</b> badania II lub III fazy, prospektywne badania kohortowe, badania retrospektywne, do których włączono co najmniej 50 pacjentów.</p> <p><b>Inne:</b> nie sprecyzowano</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 38 publikacji</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>Schematy chemioradioterapii różniły się między badaniami, najczęściej stosowano schemat w oparciu o cisplatinę i 5-fluorouracyl.</p> <p>Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była neutropenia.</p> <p>Całkowitą resekcję guza uzyskano u 88,4% pacjentów a całkowita odpowiedź na leczenie potwierdzoną patologicznie u 25,8% pacjentów.</p> <p>Śmiertelność związana z zabiegiem chirurgicznym wyniosła 5,2% populacji.</p> <p>5-letnie przeżycie całkowite pacjentów niezależnie od zastosowanej terapii wahało się od 16 do 59%.</p> <p>5-letnie przeżycie całkowite pacjentów, u których stosowano chemioradioterapię neoadjuwantową wahało się od 34 do 62%.</p> <p>Chemioradioterapia wywierała krótkoterminowy spadek jakości życia.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> oprócz tradycyjnych wartości oceniających skuteczność terapii (jak np. przeżycie) inne parametry terapii powinny być rozważone (jak np. bezpieczeństwo) w celu oceny ryzyka terapii.</p>

## 5.2. Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono, jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostaną do analizy badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy).

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

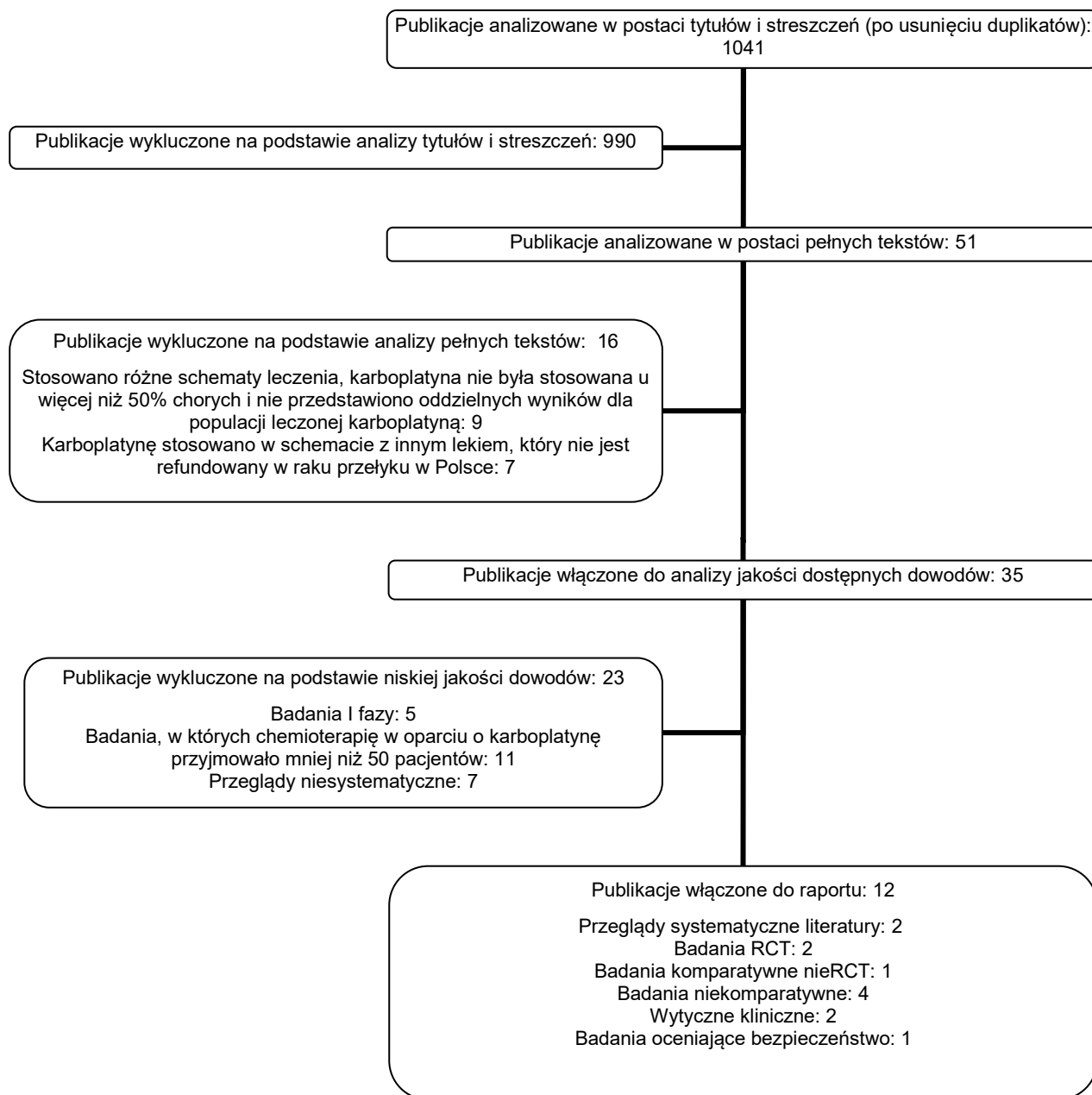
W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne: MEDLINE (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, CRD. Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony zostanie w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy.

Tabela 7 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

	Opis	Komentarz
<b>Kryteria włączenia, wykluczenia</b>	<u>Populacja:</u> pacjenci u których zdiagnozowano nowotwór przełyku	
	<u>Interwencja:</u> karboplatyna	
	<u>Komparator:</u> dowolny	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące karboplatynę z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
	<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), rekomendacje finansowe, badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. W pierwszej kolejności zostaną włączone badania obejmujące populację powyżej 50 pacjentów. Jeśli nie zostaną odnalezione badania obejmujące powyżej 50 pacjentów, pozostałe badania obserwacyjne zostaną włączone. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
	<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	
	<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, jakość życia, działania niepożądane.	-

Wyniki przeglądu literatury zestawiono poniżej.



Rysunek 10. Schemat selekcji publikacji do raportu.

### 5.2.1. Badania pierwotne

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 7 publikacji. Dwie publikacje (van Hagen 2012, van Heijl 2008) stanowią opis randomizowanego badania CROSS. Jedna publikacja (Blom 2014) stanowi opis komparatywnego badania bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność dwóch różnych schematów chemioradioterapii przedoperacyjnej. Poza tym włączono 4 publikacje (van de Schoot 2008, Wang 2007, van Meerten 2006, Meluch 2003) będące opisami jednoramiennych badań II fazy oceniających skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej w oparciu o karboplatynę.

W poniższych tabelach opisano założenia badań z komparatorem oraz zestawiono wyniki wszystkich włączonych badań w podziale na rodzaje terapii. Szczegółowo opisano założenia i wyniki badań komparatywnych. Dodatkowo zestawiono również wyniki niższej jakości badań niekomparatywnych.

#### Chemioradioterapia (z użyciem karboplatyny) przedoperacyjna + operacja vs operacja

Van Hagen 2012

Van Hagen 2012	
Typ badania: badanie kliniczne z randomizacją, zaślepienie – brak danych, badanie 3 fazy Ocena leczenia za pomocą chemioradioterapii z zabiegiem chirurgicznym (RC) z samym zabiegiem chirurgicznym (C).	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem histologicznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rakiem płaskonabłonkowym</li> <li>- gruczolakorakiem</li> <li>- duże niezróżnicowane komórki raka</li> <li>- umiejscowione w obrębie przełyku.</li> </ul> <p>Wieńkość guza minimum 3 cm poniżej górnego zwieracza przełyku. Maksymalna wielkość guza nie może przekraczać 8x5cm.</p> <p>Pacjenci z guzami w stadium klinicznym T1N1 lub T2-3N0-1 bez klinicznych objawów przerzutów(M0) wg UICC.</p> <p>Wiek pacjentów: 18–75 lat z oceną stanu wg klasyfikacji WHO 2 lub niższej.)</p> <p>Spadek masy ciała 10% lub mniej.</p> <p>Prawidłowa funkcja nerek, układu krwiotwórczego, wątroby i płuc.</p> <p>Podpisanie świadomej zgody pacjenta.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Pacjenci z równocześnie występującymi nowotworami w obrębie żołądka.</p> <p>Wcześniejsza historia nowotworowa, wcześniejsza chemio- i radioterapia.</p>
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	2 osoby wycofały się z badania na pisemną zgodę
Miejsce badania	Wieloośrodkowe , Holandia
Okres obserwacji	5 lat
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Funded by the Dutch Cancer Foundation (KWF Kankerbestrijding); Netherlands Trial Register number, NTR487)
Liczba pacjentów	368 (178 chemioradioterapia + zabieg chirurgiczny, 188 zabieg chirurgiczny)
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Główny punkt końcowy: przeżycie całkowite Pozostałe wyniki – wtórne punkty końcowe. Mediana całkowitego przeżycia po 22 miesiącach w grupie RC i po 16 miesiącach w grupie Ch; Czas przeżycia był liczony od momentu randomizacji do śmierci.
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	368
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	Od 18 do 75 lat (mediana wieku = 60 lat)
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Podawanie deksametazonu, klemastyny, ranitydyny i standardowych środków przeciwwymiotnych.
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	<p>W dniach 1,8,15,22,29 podanie dożylnie: 2 mg/mililitr/minutę <b>karboplatyna</b> i 50mg paklitakselu na m<sup>2</sup> powierzchni ciała.</p> <p>Radioterapia: całkowita dawka promieniowania 41,4 Gy w 23 dawkach po 1,8; 5 dawek na tydzień od pierwszego dnia cyklu chemioterapii.</p> <p>Zabieg chirurgiczny: w grupie z radiochemioterapią (CH) w jak najkrótszym czasie po zakończeniu chemioterapii (w ciągu 4–6 tygodni).</p> <p>Pacjenci z grupy chirurgicznej (C) poddawano zabiegowi najszybciej po przydzieleniu do tej grupy. W obu grupach operacja przeprowadzana była wg jednego schematu.</p>
Komparator	Zabieg chirurgiczny

Van Hagen 2012	
Okres obserwacji	W ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia kontrola co 3 miesiące. W drugim roku kontrola co 6 miesięcy. Następnie raz w roku aż do 5 lat po leczeniu.
<b>Wyniki</b>	
<p>Większość pacjentów (275 z 366 [75%]) miało gruczolakoraka, 23% rak płaskonabłonkowy (84 z 366), 7–2%- komórki raka niezróżnicowanego (7z 366, [2%]). W obu grupach średnia długość guza wynosiła 4 cm. Większość guzów zlokalizowane były w dystalnej części przełyku (211 z 366 pacjentów [58%]) i w obrębie połączenia żołądkowo-jelitowego (88/366 [24%])</p> <p>Łącznie 162 pacjentów (91%) otrzymało pełny tryb leczenia chemioterapeutycznego i 164 (92%) pełną dawkę radioterapii. Dwoch pacjentów otrzymało wyższą dawkę radioterapii (45,0 i 54,0 Gy). Najczęstszą przyczyną nie ukończenia pełnej chemioterapii była niewystarczająca liczba płytek krwi. Pozostałe inne działania toksyczne niehematologiczne stopnia 3 i 4 wystąpiły u mniej niż 13% pacjentów.</p> <p>U 12 z 171 pacjentów (7%) grupy CH zaobserwowano działanie hematotoksyczne 3 i 4 stopnia i gorączkę neutropeniczną (1 pacjent). Jedna osoba zmarła przed operacją chirurgiczną najprawdopodobniej na skutek perforacji przełyku połączonego z silnym krwawieniem. Najczęstsze nie hematologiczne efekty toksyczne to: anoreksja 5% i zmęczenie 3%.</p> <p>W grupie CH poddano zabiegowi chirurgicznemu 168 (94%) pacjentów, w grupie C 186 (99%) (P=0,01). Nie przeprowadzono zabiegu na wniosek pacjenta (2 pacjentów w grupie CH) lub w wyniku progresji choroby w trakcie leczenia (7 osób w grupie CH i 1 w C), rozpoznanie drugiego nowotworu (1 pacjent w grupie C) i śmierci pacjenta z powodu toksyczności chemioterapii (1 przypadek).</p> <p>Średni czas między zakończoną chemioterapią a zabiegiem chirurgicznym wyniósł 6,6 tygodnia (zakres 5,7 do 7,9). U 7 pacjentów z grupy CH nie można było przeprowadzić zabiegu chirurgicznego (4%) ze względu na nieoperacyjny charakter zmiany nowotworowej w porównaniu do 25 pacjentów z grupy C (13%; P=0,002).</p> <p>Nie zaobserwowano znaczących różnic w zakresie powikłań pomiędzy badanymi grupami.</p> <p>W obu grupach 4% pacjentów zmarło w szpitalu (P=0,7). W grupie CH zmarło 2% pacjentów w ciągu 30 dni po zabiegu chirurgicznym w porównaniu do 3% w grupie C (P=0,85).</p> <p>Całkowita resekcja guza R0 została zaobserwowana u 148 z 161 pacjentów (92%) w grupie RC w porównaniu do 111 z 161 (69%) pacjentów z grupy C (P&lt;0,001). Całkowita patologiczna odpowiedź wystąpiła u 47 z 161 pacjentów (29%) w grupie RC. W grupie C całkowita patologiczna odpowiedź została zaobserwowana u 28 z 121 pacjentów z gruczolakorakiem (23%) w porównaniu do 18 z 37 pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (49%) (p=0,008).</p> <p>W grupie CH średnio wycięto 15 węzłów chłonnych w porównaniu do grupy C – 18 (P=0,77). Jeden lub więcej węzłów chłonnych z wynikiem pozytywnym w próbce stwierdzono u 50 chorych (31%) w grupie CH w porównaniu do 120 pacjentów (75%) w grupie C (P&lt;0,001).</p> <p><b>Przeżywalność</b></p> <p>Średni czas obserwacji dla pacjentów którzy przeżyli wynosi 45,4 miesiąca (zakres 25,5 do 80,9). Spośród 61 pacjentów z grupy CH którzy zmarli po zakończeniu leczenia 52 (85%) zmarło w wyniku nawrotu raka, 9 (15%) z innych przyczyn (2 – sepsa, 2 – niewydolność serca, 2 - niewydolność oddechowa, 1 – niewydolność nerek, 1 – drugi guz pierwotny, 1 - po operacji trwałej przetoki przełyku). Spośród 83 pacjentów grupy C 78 (94%) zmarło po zakończeniu okresu obserwacji 78 (94%) w wyniku nawrotu raka, 4 (5%) z innych przyczyn (2 – niewydolność serca, 1 – niewydolność oddechowa, 1 – zdarzenie zakrzepowo żyłne) 1 osoba zmarła z nieznaną przyczyną (P=0,14).</p> <p>Średnie przeżycie wolne od choroby dla grupy CH nie została osiągnięta, dla grupy C wyniosła 24,2 miesiące (HR , 0,498 , 95% [ CI ] , 0,357 do 0,693 , p &lt;0,001). Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem wykazała że średni całkowity czas przeżycia pacjentów wynosi 49,4 miesiące w grupie CH w porównaniu do 24 miesięcy w grupie C (P=0,003 log-rank test ; hazard ratio, 0,657; 95% CI, 0,495 to 0,871)</p> <p>Ogólny wskaźnik przeżycia po 1, 2, 3, 5 lat wynosił odpowiednio 82%, 67%, 58% i 47% w grupie CH, w porównaniu do 70%, 50%, 44% i 34% w grupie C</p>	
<b>Wnioski</b>	
<p>Badanie wskazało na skuteczność leczenia chemioterapeutycznego wraz z leczeniem chirurgicznym. Przeżycie ogólne a także średnie przeżycie wolne od choroby w grupie CH jest dłuższe niż w grupie C. Leczenie CH wiąże się z niską częstotliwością występowania poważnych efektów toksycznych. Leczenie przedoperacyjne za pomocą radiochemioterapii skutkuje 34% mniejszym ryzykiem zgonu w trakcie 5 letniego okresu obserwacji (HR 0,657)</p> <p>Chemioterapia przedoperacyjna poprawiła przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Wysoka częstość występowania wydarzeń pooperacyjnych w obu badanych grupach nie prowadzi do zwiększonej śmiertelności pooperacyjnej która była niska i podobna w obu grupach. Całkowita remisja w guzach pierwotnych i węzłach chłonnych była lepsza w przypadku grupy z zastosowaną chemioradioterapią. Chemioradioterapia przedoperacyjna jest równie korzystna dla pacjentów z gruczolakorakiem jak i z rakiem płaskonabłonkowym. Radioterapia z równoczesną chemioterapią <b>karboplatyna</b> i paklitaksel jest bezpieczna i prowadzi do znaczącego wzrostu przeżycia u chorych na raka przełyku.</p>	

### Chemioradioterapia przedoperacyjna różne schematy

Schemat: karboplatyna + paklitaksel + radioterapia

Blom 2014
<p>Typ badania: badanie kliniczne bez randomizacji, zaślepienie – brak zaślepienia</p> <p>Porównanie dwóch schematów chemioradioterapii neoadjuwantowej: cisplatyna + 5-fluorouracyl + radioterapia (A) vs. paklitaksel + <b>karboplatyna</b> + radioterapia (B)</p>



Blom 2014	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
Kryteria włączenia: Do badania kwalifikowano pacjentów z rokującym wyleczeniem rakiem przełyku. Pacjenci z guzami w stadium klinicznym >T1N0 bez klinicznych objawów przerzutów i bez choroby niekwalifikującej się do resekcji.	Kryteria wykluczenia: Nie wskazano
<b>Metodyka badania</b>	
liczba osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Nie wskazano
Miejsce badania	Dwa ośrodki (każdy ze schematów leczenia stosowany był wyłącznie w jednym ośrodku), Holandia
Okres obserwacji	Nie sprecyzowano
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Nie sprecyzowano (prawdopodobnie środki publiczne)
Liczba pacjentów	165 pacjentów (schemat A: 73 pacjentów, schemat B: 92 pacjentów)
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniwane punkty końcowe)	Główny punkt końcowy: przeżycie całkowite Pozostałe wyniki – wtórne punkty końcowe. Odpowiedź na leczenie w czterostopniowej skali, gdzie TRG I: całkowita odpowiedź na leczenie, TRG II: 1–10% rozmiaru pierwotnego guza, TRG III: 11–50% rozmiaru pierwotnego guza, TRG IV: powyżej 50% rozmiaru pierwotnego guza.
<b>Charakterystyka populacji</b>	
Liczba osób	165 pacjentów (schemat A: 73 pacjentów, schemat B: 92 pacjentów)
Wiek (w latach) – średnia (mediana) [zakres]	64 lata (schemat A), 62 lata (schemat B) [w większości mężczyźni – oba ramiona badania]
Wcześniejsze/aktualne leczenie	Nie sprecyzowano
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	Chemioterapia: cisplatyna (100 mg/m <sup>2</sup> ) + 5-fluorouracyl (4dni ciągłej infuzji w dawce 1 000 mg/m <sup>2</sup> ) Radioterapia w tygodniu 1 i 5 w dawce całkowitej 50,4Gy (28x1,8Gy) Zabieg chirurgiczny: 6–10 tygodni po zakończeniu chemioterapii
Komparator	Chemioterapia: paklitaksel (50 mg/m <sup>2</sup> ) + <b>karboplatyna</b> (AUC=2mg/ml/min) w infuzji dożylniej w dniach: 1, 8, 15, 22 i 29 Radioterapia w tygodniu 1 i 5 w dawce całkowitej 41,4Gy (23x1,8Gy) Zabieg chirurgiczny: 6–10 tygodni po zakończeniu chemioterapii
Okres obserwacji	W ciągu pierwszego roku po zakończeniu leczenia kontrola co 3 miesiące. W drugim roku kontrola co 6 miesięcy. Następnie raz w roku aż do 5 lat po leczeniu.
<b>Wyniki</b>	
<p>Chemioradioterapia i działania niepożądane:</p> <p>Chemioterapię ukończyło 96% pacjentów (cisplatyna) i 92% (karboplatyna) pacjentów (P=0,514)</p> <p>Pełen schemat chemioterapii otrzymało 91% (cisplatyna) i 100% (karboplatyna) pacjentów (P=0,007)</p> <p>Działania niepożądane o 3 lub wyższym stopniu ciężkości wystąpiły u 41% (cisplatyna) i 25% (karboplatyna) pacjentów (P=0,025)</p> <p>Zgony związane z leczeniem odnotowano u 4% (cisplatyna) i 1% (karboplatyna) pacjentów (P=0,320)</p> <p>Zabieg chirurgiczny i związane z nim komplikacje:</p> <p>U 86% pacjentów z grupy cisplatinowej przeprowadzono chirurgiczną resekcję nowotworu. Zidentyfikowane następujące przyczyny, z których nie została przeprowadzona resekcja: śmierć związana z zastosowaniem chemioterapii (3 pacjentów), przerzuty choroby po zakończeniu chemioterapii (5 pacjentów), stan pacjenta niepozwalający na zabieg chirurgiczny (1 pacjent), guz nieresekcyjny (1 pacjent).</p>	

Blom 2014
<p>U 93 pacjentów z grupy karboplatyny przeprowadzono chirurgiczną resekcję nowotworu. Zidentyfikowane następujące przyczyny, z których nie została przeprowadzona resekcja: śmierć związana z zastosowaniem chemioterapii (1 pacjent), przerzuty choroby po zakończeniu chemioterapii (3 pacjentów), guz nieresekcyjny (2 pacjentów).</p> <p>Nie zidentyfikowano istotnych różnic w częstości występowania komplikacji po zabiegu chirurgicznym między obiema grupami chorych, z wyjątkiem wycieku chylusu, który występował częściej w grupie karboplatyny (P=0,037).</p> <p>W grupie cisplatyny odnotowano 4/63 (6%) zgony tuż po zabiegu chirurgicznym, w grupie karboplatyny odnotowano 2/86 (2%) zgony.</p> <p>Przeżycie i patologia: 3-letnie przeżycie całkowite uzyskano u 61% pacjentów leczonych schematem w oparciu o cisplatynę i 57% pacjentów leczonych schematem opartym o karboplatynę (P=0,725).</p> <p>W grupie cisplatyny całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 33% pacjentów, u których zdiagnozowano gruczolakoraka i 53% pacjentów, u których zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego. W grupie karboplatyny całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 22% pacjentów, u których zdiagnozowano gruczolakoraka i 33% pacjentów, u których zdiagnozowano raka płaskonabłonkowego. Różnica nie uzyskała istotności statystycznej (P=0,711).</p>
<b>Wnioski</b>
<p>Wyniki badania sugerują, że schemat chemioterapii w oparciu o karboplatynę jest preferowany u pacjentów z nowotworem przełyku. Działania niepożądane występowały rzadziej u pacjentów stosujących schemat oparty o karboplatynę w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat oparty o cisplatynę. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu schematów w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie, 3-letnie przeżycie całkowite.</p>

Tabela 8 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie, typ badania	Interwencja	Komparator	Opis populacji	Okres obserwacji
Blom 2014 Komparatywne nierandomizowane	Karboplatyna (AUC = 2 mg/ml/min), paklitaksel 50 mg/m <sup>2</sup> podawane dożylnie w dniach: 1, 8, 15, 22, 29 terapii. Radioterapia 3-D konformalna 1,8 Gy dziennie w łącznej dawce 41,4 Gy.	Cisplatyna (100 mg/m <sup>2</sup> ), 5-fluorouracyl (ciągły wlew przez 4 dni w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> ) Radioterapia 3-D konformalna w tygodniu 1 i 5 w dawce 1,8 Gy (dawka całkowita 50,4 Gy)	165 pacjentów, u których zdiagnozowano raka przełyku	Nie podano
Wang 2007 Niekomparatywne (II fazy)	Karboplatyna (AUC = 1,5 mg/ml/min) podawano dożylnie w ciągu 30 min, raz w tygodniu, przez 5–6 tygodni. Paklitaksel w dawce 30 mg/m <sup>2</sup> podawano dożylnie w ciągu 1 godziny, 2 razy w tygodniu, przez 5–6 tygodni (10–11 podań). Radioterapia w dawce 1,8 Gy dziennie (dawka całkowita – 45 Gy)	Brak	50 pacjentów, u których zdiagnozowano raka przełyku (gruczolakorak lub rak płaskonabłonkowy) w stadium II-IV wg Manual for Staging of American Joint Committee on Cancer, Edycja IV	32 miesiące (mediana) 5–64 miesiące
van Meerten 2006 Niekomparatywne (II fazy)	Karboplatyna (AUC = 2 mg/ml/min), paklitaksel 50 mg/m <sup>2</sup> podawano w dniach: 1, 8, 15, 22, 29 terapii. Paklitaksel podawano dożylnie w jednogodzinnej infuzji (rozpuszczony w 500 ml roztworu soli fizjologicznej). Następnie podawano 100 ml roztworu soli fizjologicznej przez 30 min, następnie 8 mg ondansetronu w roztworze 100 ml soli fizjologicznej w ciągu 30 min. Później podawano karboplatynę w roztworze 500 ml 5% roztworu dekstrozy. Radioterapia 3-D konformalna 41,4 Gy w 23 dawkach przez 5 dni w tygodniu. Podawano również deksametazon 10 mg, klemastynę 2 mg oraz ranitydynę 50 mg, dożylnie na 30 min przed podaniem chemioterapii.	Brak	54 pacjentów, u których zdiagnozowano raka przełyku (gruczolakorak lub rak płaskonabłonkowy lub niezidentyfikowany rak) o umiejscowieniu większym niż 3 cm od zwieracza przełyku	23,5 miesiąca (mediana) 0–52 miesiące

Schemat: karboplatyna + paklitaksel + 5-FU + radioterapia

Tabela 9 Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Opis populacji	Okres obserwacji
Van de Schoot	Niekomparatywne (II fazy)	Karboplatyna (AUC = 5 mg/ml/min), paklitaksel (175 mg/m <sup>2</sup> ) podawano w dniach: 1, 22 terapii, 5-	Brak	50 pacjentów, u których	41,5 miesiąca



Badanie	Typ badania	Interwencja	Komparator	Opis populacji	Okres obserwacji
2008		fluorouracyl (200 mg/m <sup>2</sup> ) we wlewie ciągłym w dniach 1–42. Radioterapia w dawce całkowitej 45Gy w 23 podaniach.		zdiagnozowano raka przełyku w stadium II–III	(mediana) 21–59 miesięcy
Meluch 2003	Niekomparatywne (II fazy)	<p>Doses: Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>, 1-hour IV infusion, days 1 and 22 Carboplatin AUC 6.0 IV, days 1 and 22 5-FU 225 mg/m<sup>2</sup>/day, 24-hour continuous IV infusion, days 1-42 Radiation therapy (RT) 1.8 Gy/day, 5 days weekly, 25 fractions (total dose 45 Gy)</p>	Brak	129 pacjentów, u których zdiagnozowano raka przełyku w stadium I–III	45 miesięcy (mediana) 31–78 miesięcy

Tabela 10 Ocena skuteczności terapii

Badanie	Punkt końcowy	Wynik
van de Schoot 2008	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono zaplanowaną operację resekcji nowotworu	47/50 (%)
	3 letnie przeżycie (ITT)	56%
	5 letnie przeżycie (ITT)	48%
	Stadium guza po chemioterapii i resekcji: 0	18/47 (38,3%)
	Stadium guza po chemioterapii i resekcji: I	6/47 (12,8%)
	Stadium guza po chemioterapii i resekcji: IIa	12/47 (25,5%)
	Stadium guza po chemioterapii i resekcji: IIb	4/47 (8,5%)
	Stadium guza po chemioterapii i resekcji: III	7/47 (14,9%)
Wang 2007	Całkowita odpowiedź na leczenie	12/50 (26%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie	8/50 (17%)
	Stabilizacja choroby	19/50 (41%)
	Ograniczenie dysfagii	41/50 (91%)
van Meerten 2006	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono zaplanowaną operację resekcji nowotworu	52/54 (96%)
	Całkowita odpowiedź na leczenie	10/54 (18,9%)
	Znacząca odpowiedź na leczenie	23/52 (43,4%)
	Nieznacząca odpowiedź na leczenie	11/54 (20,8%)
	Brak odpowiedzi na leczenie	1/54 (1,9%)
Meluch 2003	Całkowita odpowiedź na leczenie	47/123 (38%)
	Znaczące zmniejszenie rozmiarów guza (guz rezydualny)	30/123 (24%)
	Mediana przeżycia całkowitego	22 miesiące
	Przeżycie jednoroczne	71%
	Przeżycie dwuletnie	47%
	Przeżycie trzyletnie	41%
	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono zaplanowaną operację resekcji nowotworu	94%

### Ograniczenia oceny

Podstawowym ograniczeniem niniejszego raportu jest jakość włączonych badań klinicznych. Odnaleziono badanie RCT ocenia tylko jeden z wielu możliwych schematów terapii w oparciu o karboplatynę. W raku przełyku można stosować następujące strategie leczenia: wyłączne leczenie chirurgiczne, wyłączna radioterapia, wyłączna chemo(radio)terapia, radioterapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + radioterapia pooperacyjna, chemo(radio)terapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + chemo(radio)terapia pooperacyjna. Nie odnaleziono danych klinicznych oceniających skuteczność karboplatyny w innych schematach leczenia niż chemioradioterapia neoadjuwantowa. Ponadto nie zidentyfikowano publikacji ściśle odpowiadających wskazaniu ze zlecenia, w związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu badań, do których włączano pacjentów z rakiem przełyku, niezależnie od jego umiejscowienia w obrębie przełyku.

### 5.3. Bezpieczeństwo – informacje dodatkowe

Na podstawie badań klinicznych:

Tabela 11 Ocena bezpieczeństwa terapii

Badanie	Działanie niepożądane	Częstość występowania
van de Schoot 2008	Leukopenia o 3 stopniu ciężkości	46%
	Zapalenie przełyku	100%
	Zapalenie przełyku powodujące konieczność zastosowania nosowo-żołądkowego żywienia dojelitowego	26%
Wang 2007	Nudności/wymioty o 3/4 stopniu ciężkości	19%
	Zapalenie przełyku o 3/4 stopniu ciężkości	9%
	Neutropenia o 3/4 stopniu ciężkości	4%
van Meerten 2006	Neutropenia o 3/4 stopniu ciężkości	15%
	Trombocytopenia o 3/4 stopniu ciężkości	2%
	Zapalenie przełyku o 3/4 stopniu ciężkości	7,5%
Meluch 2003	Leukopenia o 3/4 stopniu ciężkości	73%
	Zapalenie przełyku o 3/4 stopniu ciężkości	43%

Tabela 12 Ocena bezpieczeństwa terapii – na podstawie publikacji Blom 2014

Działanie niepożądane	Cisplatylna/5-FU/50,4 Gy	Karboplatyna/paklitaksel/41,4 Gy	p*
Anemia, 3 stopień ciężkości	3 (4%)	0 (0%)	<b>0,049</b>
Anemia, 4 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Anemia, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Leukopenia, 3 stopień ciężkości	8 (11%)	8 (9%)	<b>0,008</b>
Leukopenia, 4 stopień ciężkości	9 (13%)	1 (1%)	
Leukopenia, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Neutropenia, 3 stopień ciężkości	4 (6%)	2 (2%)	<b>0,013</b>
Neutropenia, 4 stopień ciężkości	6 (8%)	0 (0%)	
Neutropenia, 5 stopień ciężkości	1 (1%)	0 (0%)	
Trombocytopenia, 3 stopień ciężkości	3 (4%)	1 (1%)	<b>0,020</b>
Trombocytopenia, 4 stopień ciężkości	3 (4%)	0 (0%)	
Trombocytopenia, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Nudności, 3 stopień ciężkości	5 (7%)	4 (5%)	0,510
Nudności, 4 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Nudności, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Wymioty, 3 stopień ciężkości	4 (6%)	4 (5%)	0,781
Wymioty, 4 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Wymioty, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Biegunka, 3 stopień ciężkości	1 (1%)	0 (0%)	0,270
Biegunka, 4 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Biegunka, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Zapalenie przełyku, 3 stopień ciężkości	7 (10%)	9 (1%)	0,920
Zapalenie przełyku, 4 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Zapalenie przełyku, 5 stopień ciężkości	0 (0%)	0 (0%)	
Inne	2 (2%)	1 (1%)	1,00

\* Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką pogrubioną.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badanie Safran 2008 oceniające bezpieczeństwo terapii opartej o cetuksymab, paklitaksel, karboplatynę oraz radioterapię u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. Chemioradioterapia podawana była przez 6 kolejnych tygodni. Do badania włączono 60 pacjentów, u 57 z nich zdiagnozowano raka przełyku a u kolejnych 3 nowotwór żołądka. U 14/60 pacjentów (23%) odnotowano dermatologiczne działania niepożądane o 3 lub wyższym stopniu ciężkości. Odsetek występowania zapalenia przełyku o 3 i 4 stopniu ciężkości wyniósł odpowiednio: 12% i 3%.

Tabela 13 Ocena bezpieczeństwa terapii – na podstawie publikacji Safran 2008

Działania niepożądane	Liczba pacjentów (n=60)		
	2 stopień	3. stopień	4. stopień
Niehematologiczne			
Wysypka	23	14	0
Zapalenie przełyku	21	7	2
Odwodnienie	20	9	0
Zmęczenie	19	2	0
Anoreksja	11	4	0
Spadek masy ciała	10	0	0
Nudności	7	2	0
Wymioty	1	1	0
Biegunka	3	0	0
Zaparcia	5	0	0
Nadwrażliwość na paklitaksel	0	4	1
Nadwrażliwość na cetuksymab	1	2	1
Infekcje	3	4	0
Gorączka	2	1	0
Hyponatremia	2	1	0
Hypomagnezemia	1	2	0
Hypokalemia	3	0	0
Hypokalemia	1	0	0
Hematologiczne			
Neutropenia	21	6	2
Anemia	9	5	1
Trombocytopenia	3	0	0

**Na podstawie ChPL Carboplatin Kabi:**

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych poniżej jest oparta na zbiorczych danych otrzymanych od dużej grupy pacjentów z różnym rokowaniem przed leczeniem.

Zastosowano następujące kryteria częstości występowania: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Po podaniu karboplatyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zgłoszono występowanie nowotworów wtórnych (w tym białaczki promielocytowej, która wystąpiła 6 lat po monoterapii karboplatyną i poprzedzającym napromienianiu) (nie ustalono związku przyczynowego).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę karboplatyny. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może mieć cięższy przebieg i być przedłużone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wcześniej intensywnie leczonych, a także u pacjentów w złym stanie ogólnym i powyżej 65 lat. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może także nasilić się podczas leczenia skojarzonego karboplatyną z innymi mielosupresyjnymi produktami leczniczymi. W przypadku stosowania karboplatyny w monoterapii, w zalecanych dawkach i odstępach czasu, zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj odwracalne i nie kumuluje się.

U około jednej trzeciej pacjentów, którym podaje się maksymalną tolerowaną dawkę karboplatyny stosowanej w monoterapii, stwierdza się małopłytkowość z najmniejszą liczbą płytek krwi mniejszą niż  $50 \times 10^9/l$ . Najmniejsza liczba płytek krwi (nadir) występuje zazwyczaj między 14. a 21. dniem leczenia i wraca do wartości prawidłowej po 35 dniach od rozpoczęcia leczenia.

U około 20% pacjentów obserwowano leukopenię, ale powrót liczby leukocytów od dnia wystąpienia najmniejszej liczby komórek (14–28 dni) może przebiegać wolniej i zazwyczaj następuje po 42 dniach od rozpoczęcia leczenia. Neutropenię z liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej  $1 \times 10^9/l$  obserwowano u około jednej piątej pacjentów.

Często: Zgłoszono również powikłania krwotoczne, zwykle niewielkie.

Niezbyt często: Odnotowano sporadyczne przypadki powikłań zakaźnych.

Rzadko: Zgłoszono również przypadki neutropenii z gorączką. Występowały pojedyncze przypadki zagrażających życiu zakażeń i krwawień. Niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 8 g/dl występuje u 15% pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem hemoglobiny. Częstość występowania niedokrwistości koreluje z ekspozycją pacjenta na karboplatynę.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Często: U mniej niż 2% pacjentów zgłoszono reakcje alergiczne na karboplatynę, np. wysypkę skórą, pokrzywkę, wysypkę rumieniową i gorączkę, bez widocznej przyczyny lub świąd. Te reakcje są podobne do obserwowanych po podaniu innych produktów leczniczych, zawierających platynę i należy je leczyć przez zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego.

Rzadko: Wystąpiły anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, pokrzywka, obrzęk i zaczerwienienie twarzy, duszność, niedociśnienie, zawroty głowy, sapanie i tachykardia.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Po leczeniu karboplatyną zaobserwowano zmniejszenie stężenia elektrolitów w surowicy (sodu, magnezu, potasu i wapnia). Nie zgłoszono jednak, aby zaburzenia elektrolitowe były ciężkie i powodowały subiektywne i obiektywne objawy kliniczne.

Rzadko: Zgłoszono przypadki wczesnej hiponatremii. Straty elektrolitów są niewielkie, przeważnie nie powodują żadnych objawów klinicznych w ich przebiegu.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: Po zakończeniu leczenia karboplatyną, częstość występowania obwodowych neuropatii wynosi 6%. U większości pacjentów neurotoksyczność jest ograniczona do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgnistych. Częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych zwiększają się u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną. Jeśli parestezje występują przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną, szczególnie, jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną, mogą się one utrzymywać lub nasilić podczas terapii karboplatyną.

Niezbyt często: Zgłaszano sporadyczne przypadki objawów z ośrodkowego układu nerwowego, jednakże przypisuje się je często jednoczesnemu stosowaniu przeciwwymiotnych produktów leczniczych.

#### Zaburzenia oka

Rzadko: Rzadko zgłaszano przemijające zaburzenia widzenia, czasem objawiające się przemijającą utratą wzroku podczas leczenia platyną. Te objawy są zwykle związane z podawaniem dużych dawek produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono zapalenie nerwu wzrokowego.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo często: U 15% pacjentów leczonych karboplatyną zgłoszono osłabienie ostrości słuchu, na które składała się utrata słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości (4000–8000 Hz) potwierdzona audiogramem.

Często: Ototoksyczność kliniczna. Tylko u 1% pacjentów wystąpiły objawy kliniczne, które w większości przypadków przejawiały się występowaniem szumów usznych.

Klinicznie istotna utrata słuchu występowała u dzieci otrzymujących karboplatynę w dawkach większych, niż zalecane i w skojarzeniu z innymi ototoksycznymi produktami leczniczymi.

#### Ototoksyczność

W trakcie leczenia karboplatyną może dojść do nasilenia utraty słuchu u pacjentów, u których występowały zaburzenia słuchu spowodowane wcześniejszym leczeniem cisplatyną.

#### Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: W pojedynczych przypadkach zgłoszono zdarzenia ze strony układu krążenia (niewydolność serca, zator), a także zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych (udar mózgu) (związek przyczynowy z karboplatyną nie został ustalony). Zgłoszono również pojedyncze przypadki nadciśnienia tętniczego.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Śródmiąższowa choroba płuc.

Bardzo rzadko: Włóknienie płuc objawiające się uciskiem klatki piersiowej i dusznością. Należy to rozważyć, gdy wykluczony jest stan nadwrażliwości płuc.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: U prawie jednej czwartej pacjentów po przyjęciu karboplatyny zgłoszono występowanie nudności bez wymiotów. Występowanie wymiotów zgłoszono u ponad połowy pacjentów, a u około jednej trzeciej z nich wymioty były ciężkie. Nudności i wymioty zazwyczaj występują z opóźnieniem do 6–12 godzin od podania karboplatyny i zazwyczaj ustępują w ciągu 24 godzin po zakończeniu leczenia. Zwykle ustępują one (lub można im zapobiec) po podaniu przeciwwymiotnych produktów leczniczych. U jednej czwartej pacjentów nie występują nudności ani wymioty. Wymioty, których nie dało się kontrolować podaniem przeciwwymiotnych produktów leczniczych zaobserwowano tylko u 1% pacjentów. Wymioty występują, jak się wydaje, częściej u wcześniej leczonych pacjentów, zwłaszcza cisplatyną. Zaburzenia żołądka i jelit powodujące ból występowały u 8% pacjentów.

Często: Biegunka i zaparcia występowały u 6% pacjentów, obserwowano też zapalenie błony śluzowej.

Rzadko: Zaburzenia smaku. Zgłaszano przypadki jadłowstrętu.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zazwyczaj łagodne lub umiarkowane) zgłaszano po leczeniu karboplatyną u prawie jednej trzeciej pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi. Aktywność fosfatazy alkalicznej jest częściej zwiększona, niż AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny całkowitej. Większość tych nieprawidłowości cofa się samoistnie podczas kursu leczenia.

Rzadko: Po podaniu karboplatyny w dużych dawkach występowała ostra i piorunująca martwica hepatocytów.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Wyłysienie.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: U pacjentów przyjmujących karboplatynę toksyczność nerkowa nie jest zazwyczaj czynnikiem ograniczającym dawkę i nie wymaga zastosowania środków zapobiegawczych, takich jak nawadnianie dużą objętością płynów lub wymuszona diureza. Niemniej jednak, może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i azotu mocznikowego we krwi lub kreatyniny w surowicy.

Często: Mogą też wystąpić zaburzenia czynności nerek, określone przez zmniejszanie się klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min. Częstość występowania oraz nasilenie nefrotoksyczności mogą zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną. Nie jest jasne, czy odpowiednie nawodnienie pacjenta może przeciwdziałać to działanie, ale konieczne jest zmniejszenie dawkowania lub przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny od 41 do 59 ml/min) lub ciężkich zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny od 21 do 40 ml/min). Stosowanie karboplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z klirensem kreatyniny równym bądź mniejszym niż 20 ml/min.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Hiperurykemię obserwowano u około jednej czwartej pacjentów. Stężenie kwasu moczowego we krwi można zmniejszyć, stosując allopurynol. Osłabienie.

Często: Złe samopoczucie, pokrzywka. Objawy grypopodobne, wysypka rumieniowa, świąd.

Niezbyt często: Gorączka i dreszcze bez objawów zakażenia, odczyny w miejscu podania produktu leczniczego, takie jak ból, rumień, obrzęk, pokrzywka i martwica.

Rzadko: Zespół hemolityczno-mocznicowy.

#### Inne działania niepożądane

Zgłaszano wystąpienie wtórnych nowotworów po leczeniu cytotoksycznym przy użyciu terapii skojarzonej zawierającej karboplatynę. Czasami obserwowano łysienie, gorączkę i dreszcze, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, złe samopoczucie, jak również zaburzenia smaku. Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego. Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia zaburzeń układu krążenia (niewydolność serca, zator) jak również pojedyncze przypadki zaburzeń krążenia mózgowego. Zgłaszano przypadki wystąpienia nadciśnienia tętniczego.



### Reakcje miejscowe:

Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pieczenie, ból, zaczerwienienie, obrzęk, pokrzywka, martwica w związku z wynaczynieniem).

### Ostrzeżenia:

Karboplatyna powinna być podawana pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego.

Należy regularnie wykonywać badania morfologii krwi oraz badania czynnościowe nerek i wątroby.

W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego lub nieprawidłowej czynności nerek albo wątroby należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Podczas prowadzenia leczenia oraz na wypadek możliwych powikłań powinien być łatwo dostępny sprzęt diagnostyczny i leczniczy.

### Mielosupresja

Mielosupresja wywołana przez karboplatynę jest ściśle związana z klirensiem nerkowym produktu leczniczego. U pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek lub jednocześnie otrzymujących inne potencjalnie nefrotoksyczne produkty lecznicze, wystąpienie przedłużonego i cięższego działania toksycznego na szpik kostny jest bardziej prawdopodobne. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i po jego zakończeniu należy dokładnie oszacować parametry czynnościowe nerek.

### Toksyczność hematologiczna

Po podaniu karboplatyny występują leukopenia, neutropenia i małopłytkowość. Niedokrwistość występuje często i może się ona kumulować.

W prawidłowych warunkach nie należy powtarzać kursów leczenia karboplatyną do infuzji częściej, niż co miesiąc. Zaleca się częste kontrolowanie morfologii krwi obwodowej w trakcie i po zakończeniu leczenia karboplatyną. Aby zmniejszyć działania addytywne, należy starannie zaplanować leczenie skojarzone karboplatyną z innymi związkami o działaniu mielosupresyjnym odnośnie dawek i czasu podania.

U pacjentów z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego konieczne może być zastosowanie wspomagającej terapii transfuzyjnej.

Nie należy stosować ponownie terapii z użyciem karboplatyny, dopóki liczba leukocytów, neutrofilów, płytek krwi nie powróci do normy. Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie 4 tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) zanim liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie, co najmniej 2000 komórek/mm<sup>3</sup>, a liczba płytek krwi, co najmniej 100 000 płytek/mm<sup>3</sup>.

Niedokrwistość występuje często i może się ona kumulować, rzadko wymaga transfuzji.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, działanie karboplatyny na układ krwiotwórczy było bardziej nasilone i dłuższe, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W tej grupie ryzyka, terapia karboplatyną musi być stosowana ze szczególną ostrożnością.

### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Karboplatyna może powodować zaburzenia czynności nerek i wątroby. Stosowanie bardzo dużych dawek karboplatyny ( $\geq 5$  razy więcej od jednorazowej zalecanej dawki leku w monoterapii) było powodem ciężkich zaburzeń czynności wątroby i (lub) nerek. Nie wiadomo, czy zastosowanie odpowiedniego programu nawadniania pacjenta mogłoby przyczynić się do uniknięcia tych objawów w odniesieniu do czynności nerek. W przypadku umiarkowanych do ciężkich zmian w testach czynnościowych nerek lub wątroby wymagane jest zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Zaburzenie czynności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wystąpiła neurotoksyczność w wyniku wcześniejszej terapii cisplatiną.

### Reakcje alergiczne

Zgłaszano niezbyt częste reakcje alergiczne na karboplatynę, np. wysypkę rumieniową, gorączkę bez wyraźnej przyczyny lub świąd. Rzadko występowała anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, pokrzywka i obrzęk twarzy.

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających platynę, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Reakcje krzyżowe, w niektórych przypadkach śmiertelne, odnotowywano w przypadku stosowania wszystkich związków platyny.

Pacjentów należy poddawać starannej obserwacji, czy nie występują u nich reakcje alergiczne. W razie potrzeby należy zastosować u nich właściwe leczenie wspomagające, z zastosowaniem przeciwhistaminowych produktów leczniczych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów.

Większe prawdopodobieństwo wystąpienia i ciężkiego przebiegu oraz przedłużenia toksycznego działania karboplatyny występuje u pacjentów, którzy byli już poddani intensywnej terapii w ramach leczenia choroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku lub w złym stanie ogólnym. Należy określić parametry czynnościowe nerek przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu terapii z zastosowaniem karboplatyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania z zastosowaniem terapii skojarzonej karboplatyny i cyklofosfamidu wykazały, że pacjenci w podeszłym wieku leczeni karboplatyną są bardziej podatni na rozwój ciężkiej małopłytkowości, niż młodsi pacjenci. U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek jest często obniżona. Należy to wziąć pod uwagę w trakcie ustalania dawki.

Neurotoksyczność

Neurotoksyczność, taka jak parestezja, osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych i ototoksyczność występują częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia i (lub) pacjentów uprzednio leczonych innymi schematami leczenia cisplatyną i innymi ototoksycznymi produktami leczniczymi. Zaburzenie czynności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wystąpiła neurotoksyczność w wyniku wcześniejszej terapii cisplatyną. Nie badano możliwości działania rakotwórczego karboplatyny, lecz zgłaszano, że związki o podobnym mechanizmie działania i mutagenności są rakotwórcze. Należy monitorować i wykonywać badania neurologiczne w regularnych odstępach czasowych.

Zaburzenia wzroku

Po podawaniu większych, niż zalecane dawek cisplatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisywano zaburzenia widzenia, w tym utratę wzroku. Zwykle kilka tygodni po odstawieniu dużych dawek produktu leczniczego następuje odzyskanie wzroku, całkowite, bądź w znacznym stopniu.

Ototoksyczność

W trakcie terapii z zastosowaniem karboplatyny zgłaszano przypadki zaburzeń słuchu.

Ototoksyczność u dzieci

Ototoksyczność może być nasiloną u dzieci. Zgłaszano występowanie opóźnionych przypadków utraty słuchu u dzieci. W tej populacji pacjentów zaleca się prowadzenie długoterminowych uzupełniających badań audiometrycznych.

Żywe szczepionki

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów z odpornością zaburzoną przez stosowanie chemioterapeutyków (w tym karboplatyna), może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać stosowania szczepień z użyciem żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących karboplatynę. Należy stosować zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Podczas przygotowywania i podawania karboplatyny nie wolno stosować sprzętu zawierającego elementy aluminiowe.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania terapii produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub ototoksycznym, takimi jak aminoglikozyd, wankomocyna, kapreomocyna i moczopędne produkty lecznicze, gdyż może to prowadzić do zwiększenia i zaostrzenia działania toksycznego ze względu na powodowanie przez karboplatynę zmian klirensu nerkowego tych substancji.

Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko śmiertelnej choroby. Jednoczesne stosowanie innych żywych, atenuowanych szczepionek nie jest zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia chorób układowych, mogących prowadzić do zgonu. Ryzyko jest większe u pacjentów o odporności zmniejszonej w wyniku choroby podstawowej. Tam, gdzie to możliwe, należy stosować szczepionki inaktywowane.

Jednoczesne podawanie karboplatyny z innymi związkami mielosupresyjnymi (np. inne cytotoksyczne produkty lecznicze, cyklosporyna, takrolimus, sirolimus) lub łącznie z radioterapią może nasilać się działanie mielosupresyjne karboplatyny i (lub) innych związków.

Pacjenci poddani jednoczesnemu leczeniu innymi produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym mogą częściej doświadczać ciężkiej i przedłużonej mielotoksyczności spowodowanej zmniejszeniem klirensu nerkowego karboplatyny.

Należy zachować ostrożność oraz częściej monitorować wartość wskaźnika INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany, ang. International Normalized Ratio) podczas jednoczesnego podawania karboplatyny z warfaryną, jako że istnieją doniesienia o podwyższonych wartościach wskaźnika INR.

Jednoczesne podawanie niezalecane

Fenytoina – może wystąpić ryzyko napadów drgawkowych spowodowane przez zmniejszenie absorpcji fenytoiny z układu pokarmowego przez cytotoksyczny produkt leczniczy albo ryzyko zwiększonej toksyczności lub utraty skuteczności cytotoksycznego produktu leczniczego w wyniku zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

#### 5.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Do analizy klinicznej włączono 7 publikacji. Dwie publikacje (van Hagen 2012, van Heijl 2008) stanowią opis randomizowanego badania CROSS. Jedna publikacja (Blom 2014) stanowi opis komparatywnego badania bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność dwóch różnych schematów chemioradioterapii przedoperacyjnej. Poza tym włączono 4 publikacje (van de Schoot 2008, Wang 2007, van Meerten 2006, Meluch 2003) będące opisami jednoramiennych badań II fazy oceniających skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej w oparciu o karboplatynę.

Badanie CROSS (van Hagen 2012) wskazało na wyższą skuteczność leczenia chemioterapeutycznego wraz z leczeniem chirurgicznym w porównaniu z leczeniem chirurgicznym. Przeżycie ogólne, a także średnie przeżycie wolne od choroby w grupie chemioradioterapia + operacja był dłuższe niż w grupie operacji. Leczenie przedoperacyjne za pomocą radiochemioterapii skutkowało 34% mniejszym ryzykiem zgonu w trakcie 5 letniego okresu obserwacji (HR 0,657).

Chemioterapia przedoperacyjna poprawiła przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Całkowita remisja w guzach pierwotnych i węzłach chłonnych była lepsza w przypadku grupy, w której stosowano chemioradioterapię. Chemioradioterapia przedoperacyjna jest równie korzystna dla pacjentów z gruczolakorakiem jak i z rakiem płaskonabłonkowym. Radioterapia z równoczesną chemioterapią karboplatyna i paklitakselem jest bezpieczna i prowadzi do znaczącego wzrostu przeżycia u chorych na raka przełyku.

Wyniki badania sugerują Blom 2014 (komparatywne nierandomizowane badanie porównujące dwa schematy chemioterapii neoadjuwantowej), że schemat chemioterapii w oparciu o karboplatynę jest preferowany u pacjentów z nowotworem przełyku. Działania niepożądane występowały rzadziej u pacjentów stosujących schemat oparty o karboplatynę w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat oparty o cisplatynę. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu schematów w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie, 3-letnie przeżycie całkowite.

Wyniki analizowanych badań jednoramiennych nie odstępują od wyników badań komparatywnych w odniesieniu do ramienia badania, w którym stosowano karboplatynę.

### 6. Analiza ekonomiczna

W ramach analizy klinicznej odnaleziono jedno badanie RCT porównujące skuteczność chemioradioterapii neoadjuwantowej w oparciu o karboplatynę i w połączeniu z zabiegiem operacyjnym z wyłącznym zabiegiem operacyjnym pacjentów z diagnozą raka przełyku.

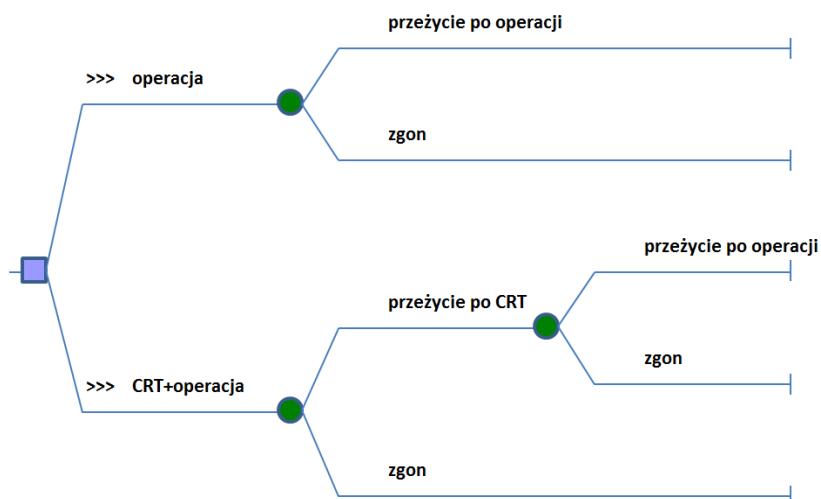
#### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania karboplatyny we wskazaniu rak przełyku.

#### Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy kosztów-efektywności z zastosowaniem drzewa decyzyjnego. Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone koszty terapii.





Rysunek 11. Schemat drzewa decyzyjnego

### Porównywane interwencje

Chemioradioterapia (karboplatyna + paklitaksel + radioterapia 3-D konformalna) + zabieg operacyjny vs. zabieg operacyjny.

### Perspektywa

Wyniki analizy z obu perspektyw, tj. z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatników są tożsame, ze względu na charakter finansowania ocenianych interwencji w ramach programu lekowego (brak dopłat pacjenta).

### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy przyjęto równy czasowi obserwacji w badaniu randomizowanym van Hagen 2012, wyniósł on 60 miesięcy (5 lat). Nie ekstrapolowano kosztów ani efektów zdrowotnych poza ten okres czasu.

### Dyskontowanie

W związku z tym, iż wszystkie koszty uwzględnione w modelu ponoszone są w pierwszym roku terapii odstąpiono od dyskontowania kosztów. Odstąpiono również od dyskontowania efektów zdrowotnych.

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty stosowania radioterapii,
- koszty hospitalizacji z powodu zabiegu chirurgicznego.

Pominięto koszty premedykacji stosowanej przed chemioterapią z uwagi na ich niską wartość (poniżej 20 zł).

### Efekty zdrowotne

W analizie uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów na podstawie badania randomizowanego van Hagen 2012.

### Model

Analiza ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki analizy klinicznej, wszystkich obliczeń dokonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel.

Tabela 14. Kluczowe parametry modelu

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Koszty terapii</b>		
Koszty substancji czynnych (karboplatyna) za 1 mg substancji czynnej	0,312671429 zł	Obwieszczenie MZ (listopad 2014)
Koszty substancji czynnych (paklitaksel) za 1 mg substancji czynnej	1,160666667 zł	Obwieszczenie MZ

Parametr	Wartość	Źródło
		(listopad 2014)
Koszt podania leków (patrz informacja pod tabelą)	5,5 pkt x 52,00zł	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 68/2011/DGL
Radioterapia (Teleradioterapia 3D konformalna - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) lub całego ciała (TBI) lub napromienianie połowy ciała (HBI) lub napromienianie skóry całego ciała (TSI)) za cały cykl leczenia	290 pkt x 52,00 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 69/2009/DSOZ
Średni koszt zabiegu chirurgicznego (patrz informacja pod tabelą)	11 065,78 zł	Obliczono na podstawie danych NFZ
Pozostałe parametry		
Karboplatyna – dawkowanie (średnie dawkowanie dzienne obliczone na podstawie charakterystyki średniego pacjenta w badaniu)	200 mg	van Hagen 2012
Paklitaksel – dawkowanie (średnie dawkowanie dzienne obliczone na podstawie charakterystyki średniego pacjenta w badaniu)	90 mg	van Hagen 2012

Średni koszt podania leków obliczono, jako średnią arytmetyczną wyceny punktowej świadczeń: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, które wyceniane jest na 9 pkt., oraz świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, które wycenione jest na 2 pkt.

Średni koszt zabiegu chirurgicznego obliczono na podstawie średniego kosztu hospitalizacji rozliczanego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (F01 kompleksowe zabiegi przełyku, F02 duże zabiegi przełyku, w tym protezowanie, F03 średnie i endoskopowe zabiegi przełyku, F04 diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego, F07 choroby przełyku) ważonego udziałem pacjentów z ocenianymi wskazaniami w poszczególnych Grupach.

### Ograniczenia analizy

Analizę efektywności kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.

W obliczeniach analizy nie uwzględniono kosztów występowania działań niepożądanych.

Masę i powierzchnię ciała pacjentów wyznaczono na podstawie danych dotyczących masy ciała w populacji ogólnej oraz wieku pacjentów na podstawie charakterystyki pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

W analizie założono, że pacjent przechodzi tylko pięć cykli leczenia chemioradioterapią co stanowi wartość maksymalną, tym samym nie rozważono możliwości stosowania mniejszej liczby cykli chemioradioterapii.

Schemat dawkowania przyjęto na podstawie badań RCT. Rzeczywiste zużycie leków może się różnić od uwzględnionego w analizie.

Wartości parametrów określono na podstawie wyników jednego badania. Dodatkowo obliczenia wymagały przyjęcia wielu założeń, co może mieć wpływ na wartości parametrów przyjętych w obliczeniach.

W analizie zrezygnowano z uwzględniania kosztów utylizacji niewykorzystanej części leku. Z uwagi na duże zróżnicowanie wielkości pojedynczych dawek w dostępnych opakowaniach ocenianych preparatów, pozwalające na optymalny dobór opakowań stosowanego leku, przyjęte postępowanie nie ma najpewniej wpływu na wyniki analizy.

Obliczenia analizy przeprowadzono niezależnie od limitu finansowania, przy uwzględnieniu całkowitych kosztów ocenianych preparatów stosowanych w leczeniu pacjentów w ramach programu lekowego.

Nie uwzględniono kosztów substancji stosowanych w premedykacji chemioterapii z uwagi na ich znikomy udział w całkowitych kosztach terapii.

Przyjęto, iż chemioterapia podawana będzie równej liczbie pacjentów w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, które wyceniane jest na 9 pkt., oraz w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, które wycenione jest na 2 pkt. Możliwe, że w warunkach realnych rozkład pacjentów będzie inny.

### Wyniki analizy

Tabela 15. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	CRT + operacja	Operacja	Wynik inkrementalny
Wyniki zdrowotne: Liczba lat życia (LY)	3,33	2,71	0,62
Różnica kosztów [zł]	29 335,58	11 065,78	18 269,79

ICER [zł/LYG]

29 544,06

**Podsumowanie**

Przeprowadzone oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICER) dla zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej w oparciu o karboplatynę w połączeniu z zabiegiem operacyjnym w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie zabiegu operacyjnego wykazało efektywność-kosztową ocenianej terapii (ICER = 29 544 zł). Należy mieć na uwadze, iż wynik analizy ma charakter szacunkowy i obejmuje liczne ograniczenia, które wymieniono powyżej.

**7. Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego**

W związku z brakiem jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka przełyku opisanego kodami ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4 i C15.5. zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie danych NFZ dotyczących finansowania karboplatyny w omawianych wskazaniach.

Zgodnie z przesłanymi danymi za okres od stycznia 2012 roku do września 2014 roku karboplatyna finansowana była wyłącznie u 2 pacjentów ze wskazaniem C15.5. Łączna wartość świadczeń wyniosła 272,52 zł.

Należy mieć na uwadze, iż powyższe koszty odnoszą się wyłącznie do kosztów substancji czynnej. Rzeczywiste koszty leczenia pacjenta obejmują dodatkowo koszty innych substancji czynnych stosowanych w schemacie z karboplatyną, koszty premedykacji, koszty podania leków, oraz ewentualne koszty hospitalizacji, radioterapii i zabiegów operacyjnych.

**8. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu****Przedmiot wniosku**

W dniu 26.11.2014 r. wpłynęło do Agencji zlecenie Ministra Zdrowia pismem z dnia 26.11.2014 r., znak MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14, dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości oraz materiałów analitycznych AOTM odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych karboplatyny w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych: C15.1 Piersiowa część przełyku, C15.2 Brzuszną część przełyku, C15.4 Środkowa trzecia część przełyku, C15.5 Dolna część przełyku.

**Problem zdrowotny**

Raport dotyczy stosowania karboplatyny w nowotworach przełyku. Objawami zaawansowanego raka przełyku są postępująca dysfagia dla pokarmów stałych, odynofagia (bolesne przełykanie) oraz chudnięcie. Objawy wczesne są niespecyficzne. Nowotwór we wczesnym stadium jest rozpoznawany u części chorych z objawową chorobą refluksową, u których wykonywana jest endoskopia.

Podstawą rozpoznania raka przełyku jest wynik badania histologicznego wycinków pobranych w czasie endoskopii lub materiału komórkowego uzyskanego z ognisk przerzutowych.

Rak płaskonabłonkowy to najczęściej występujący typ histologiczny raka przełyku, zwykle umiejscowiony w środkowej części narządu.

Gruczolakorak przełyku, którego częstość występowania rośnie, na ogół dotyczy dystalnej części i rozwija się z metaplastycznego nabłonka gruczolowego (tzw. przełyku Barretta). U chorych z przerzutowym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego należy dodatkowo ocenić ekspresję HER2, o ile możliwe jest leczenie trastuzumabem.

Raki neuroendokrynne (w tym rak drobnokomórkowy), mięsak gładkokomórkowy i chłoniaki w przełyku występują bardzo rzadko.

**Wnioskowana technologia medyczna**

Karboplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA.

**Alternatywne technologie medyczne**

Aktualnie w przedmiotowym wskazaniu w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lecznicze: bleomycyna, cisplatyna, doksorubicyna, epirubicyna, fluorouracyl, irinotekan, lanreotyd, mitomycyna, winblastyna.

W raku przełyku stosuje się następujące strategie leczenia: wyłączne leczenie chirurgiczne, wyłączna radioterapia, wyłączna chemo(radio)terapia, radioterapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + radioterapia pooperacyjna, chemo(radio)terapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + chemo(radio)terapia pooperacyjna.

### **Skuteczność kliniczna**

Do analizy klinicznej włączono 7 publikacji. Dwie publikacje (van Hagen 2012, van Heijl 2008) stanowią opis randomizowanego badania CROSS. Jedna publikacja (Blom 2014) stanowi opis komparatywnego badania bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność dwóch różnych schematów chemioradioterapii przedoperacyjnej. Poza tym włączono 4 publikacje (van de Schoot 2008, Wang 2007, van Meerten 2006, Meluch 2003) będące opisami jednoramiennych badań II fazy oceniających skuteczność chemioterapii przedoperacyjnej w oparciu o karboplatynę.

Badanie CROSS (van Hagen 2012) wskazało na wyższą skuteczność leczenia chemioterapeutycznego wraz z leczeniem chirurgicznym w porównaniu z leczeniem chirurgicznym. Przeżycie ogólne, a także średnie przeżycie wolne od choroby w grupie chemioradioterapia + operacja był dłuższe niż w grupie operacji. Leczenie przedoperacyjne za pomocą radiochemioterapii skutkowało 34% mniejszym ryzykiem zgonu w trakcie 5 letniego okresu obserwacji (HR 0,657).

Chemioterapia przedoperacyjna poprawiła przeżywalność pacjentów z rakiem przełyku i rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego. Całkowita remisja w guzach pierwotnych i węzłach chłonnych była lepsza w przypadku grupy, w której stosowano chemioradioterapię. Chemioradioterapia przedoperacyjna jest równie korzystna dla pacjentów z gruczolakorakiem jak i z rakiem płaskonabłonkowym. Radioterapia z równoczesną chemioterapią karboplatyna i paklitakselem jest bezpieczna i prowadzi do znaczącego wzrostu przeżycia u chorych na raka przełyku.

Wyniki badania sugerują Blom 2014 (komparatywne nierandomizowane badanie porównujące dwa schematy chemioterapii neoadjuwantowej), że schemat chemioterapii w oparciu o karboplatynę jest preferowany u pacjentów z nowotworem przełyku. Działania niepożądane występowały rzadziej u pacjentów stosujących schemat oparty o karboplatynę w porównaniu z pacjentami stosującymi schemat oparty o cisplatynę. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu schematów w odniesieniu do następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie, 3-letnie przeżycie całkowite.

Wyniki analizowanych badań jednoramiennych nie odstępują od wyników badań komparatywnych w odniesieniu do ramienia badania, w którym stosowano karboplatynę.

### **Rekomendacje kliniczne**

W raku przełyku stosuje się następujące strategie leczenia: wyłączne leczenie chirurgiczne, wyłączna radioterapia, wyłączna chemo(radio)terapia, radioterapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + radioterapia pooperacyjna, chemo(radio)terapia przedoperacyjna + leczenie chirurgiczne, leczenie chirurgiczne + chemo(radio)terapia pooperacyjna. Dla schematów leczenia opartych o karboplatynę odnaleziono badania, w których stosowana była ona w ramach leczenia przedoperacyjnego w monoterapii lub w terapiach złożonych połączonych lub nie z radioterapią oraz w ramach chemo(radio)terapii definitywnej. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów przełyku karboplatyna zaleca jest do stosowania w ramach chemioterapii neoadjuwantowej z resekcyjnym zaawansowanym lub ograniczonym gruczolakorakiem przełyku w schemacie z paklitakselem i radioterapią. Karboplatyna zalecana jest również u pacjentów z ograniczonym nieresekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem przełyku w kombinacji z paklitakselem oraz radioterapią.

### **Analiza ekonomiczna**

Przeprowadzone oszacowanie inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ICER) dla zastosowania chemioradioterapii neoadjuwantowej w oparciu o karboplatynę w połączeniu z zabiegiem operacyjnym w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie zabiegu operacyjnego wykazało efektywność-kosztową ocenianej terapii (ICER = 29 544 zł). Należy mieć na uwadze, iż wynik analizy ma charakter szacunkowy i obejmuje liczne ograniczenia, które wymieniono powyżej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W związku z brakiem jednoznacznych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na raka przełyku opisanego kodami ICD-10: C15.1, C15.2, C15.4 i C15.5. zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie danych NFZ dotyczących finansowania karboplatyny w omawianych wskazaniach.

Zgodnie z przesłanymi danymi za okres od stycznia 2012 roku do września 2014 roku karboplatyna finansowana była wyłącznie u 2 pacjentów ze wskazaniem C15.5. Łączna wartość świadczeń wyniosła 272,52 zł.

Należy mieć na uwadze, iż powyższe koszty odnoszą się wyłącznie do kosztów substancji czynnej. Rzeczywiste koszty leczenia pacjenta obejmują dodatkowo koszty innych substancji czynnych stosowanych w schemacie z karboplatyną, koszty premedykacji, koszty podania leków, oraz ewentualne koszty hospitalizacji, radioterapii i zabiegów operacyjnych.

**Uwagi dodatkowe:**

Brak uwag.

## 9. Piśmiennictwo

- Blom 2014** R.L.G.M. Blom, M.N. Sosef, M. Nap, G. Lammering, F. van den Berkmortel, M.C.C.M. Hulshof, S.L. Meijer, H.W. Wilmink, M.I. van Berge Henegouwen, Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens in patients with potentially curable esophageal carcinoma, *Diseases of the Esophagus* (2014) 27, 380–387
- ESMO2013** M. Stahl, C. Mariette, K. Haustermans, A. Cervantes D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group, Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi51–vi56, 2013
- Meerten 2006** E. van Meerten, K. Muller, H.W. Tilanus, P.D. Siersema, W.M.H. Eijkenboom, H. van Dekken, T.C.K. Tran, A. van der Gaast, Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study, *British Journal of Cancer* (2006) 94, 1389 – 1394
- Meluch 2003** A.A. Meluch, F.A. Greco, J.R. Gray, M. Thomas, V.M. Sutton, J.L. Davis, L.A. Kalman, D.W. Shaffer, M.G.K. Yost, D.A. Rinaldi, J.D. Hainsworth, Preoperative Therapy with Concurrent Paclitaxel/Carboplatin/Infusional 5-FU and Radiation Therapy in Locoregional Esophageal Cancer: Final Results of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial, *The Cancer Journal*, 9, 4, 2003
- PUO 2013** P. Potemski, W. Polkowski, K. Bujko, J. Didkowska, Z. Guzel, R. Herman, A. Łacko, W. Olszewski, J. Pałucki, J. Reguła, Nowotwory układu pokarmowego, [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Praca zbiorowa, Redakcja: M. Krzakowski, K. Warzocha, Gdańsk 2013
- Safran 2008** H. Safran, M. Suntharalingam, Dipetrillo T., Ng T., Doyle L.A., Krasna M., Plette A., Evans D., Wanebo H., Akerman P., Spector J., Kennedy N., Kennedy T., Cetuximab With Concurrent Chemoradiation for Esophagogastric Cancer: Assessment of Toxicity, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 70, 2, 391–395, 2008
- SEOM 2011** J. Gallego, A. Cervantes, C. Pericay, D. Isla, SEOM clinical guidelines for the treatment of oesophageal cancer, *Clin Transl Oncol* (2011) 13:520-524
- Sjoquist 2011** K.M. Sjoquist, B.H. Burmeister, B.M. Smithers, J.R. Zalberg, R.J. Simes, A. Barbour, V. Gebbski, for the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis, *Lancet Oncol* 2011; 12: 681–92
- Staal 2010** E.F.W.C. Staal, B.M.P. Aleman, H. Boot, M.-L.F. van Velthuysen, H. van Tinteren, J.W. van Sandick, Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer, *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1482–1496
- van de Schoot 2008** L. van de Schoot, E.A.P.M. Romme, M.J. van der Sangen, G.J. Creemers, G. van Ljnschoten, O.J. Repelaer van Driel, H.J.T. Rutten, G.A.P. Nieuwenhuizen, A Highly Active and Tolerable Neoadjuvant Regimen Combining Paclitaxel, Carboplatin, 5-FU, and Radiation Therapy in Patients with Stage II and III Esophageal Cancer, *Annals of Surgical Oncology* 15(1):88–95
- van Hagen 2012** P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot, E.W. Steyerberg, M.I. van Berge Henegouwen, B.P.L. Wijnhoven, D.J. Richel, G.A.P. Nieuwenhuizen, G.A.P. Hospers, J.J. Bonenkamp, M.A. Cuesta, R.J.B. Blaisse, O.R.C. Busch, F.J.W. ten Kate, G.-J. Creemers, C.J.A. Punt, J.T.M. Plukker, H.M.W. Verheul, E.J. Spillenaar Bilgen, H. van Dekken, M.J.C. van der Sangen, T. Rozema, K. Biermann, J.C. Beukema, A.H.M. Piet, C.M. van Rij, J.G. Reinders, H.W. Tilanus, and A. van der Gaast, for the CROSS Group, Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer, *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- van Heijl 2008** M. van Heijl, J.J.B. van Lanschot, L.B. Koppert, M.I. van Berge Henegouwen, K. Muller, E.W. Steyerberg, H. van Dekken, B.P.L. Wijnhoven, H.W. Tilanus, D.J. Richel, O.R.C. Busch, J.F. Bartelsman, C.C.E. Koning, G.J. Offerhaus, A. van der Gaast, Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery versus surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS), *BMC Surgery* 2008, 8:21
- Wang 2007** H. Wang, J.Ryu, D. Gandara, R.J. Bold, S. Urayama, M. Tanaka, Z. Goldberg, D. Follette, S. Narayan, D. Lau, A Phase II Study of Paclitaxel, Carboplatin, and Radiation with or without Surgery for Esophageal Cancer, *Journal of Thoracic Oncology*, 2, 2, 2007