

Carboplatí-paclitaxel

Indicació fora de fitxa tècnica (FFT): En combinació amb +RDT en pacients amb càncer d'esòfag

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 1/12/2014

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

Fàrmac: Carboplatí-Paclitaxel

Declaració Conflicte d'Interessos dels autors: No es declara cap conflicte d'interès

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

Indicació clínica sol·licitada: Es sol·licita la combinació de carboplatí amb paclitaxel per al tractament combinat amb radioteràpia en càncer d'esòfag en dos escenaris diferenciats:

- i) tractament neoadjuvant en pacients potencialment resecables
- ii) tractament radical

El tractament es sol·licita per pacients que no siguin candidats a tractament amb cisplatí per algun dels següents criteris:

- a) Pacients amb insuficiència renal
- b) Pacients amb patologia cardíaca
- c) Pacient fràgil (comorbiditats)
- d) Pacient amb problemes d'accés venós que dificulti la col·locació de via central
- e) Pacient que planteja dubtes sobre el maneig adequat que requereix portar una bomba d'infusió durant varies setmanes.

Veure apartat 4.5 per més informació sobre la justificació de la sol·licitud.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Carboplatí

Nom genèric: Carboplatí EFG

Grup terapèutic. Denominació: Altres agents antineoplàsics: Compostos del platí.

Codi ATC: L01XA01

Via d'administració: Intravenosa

Tipus de dispensació: Ús hospitalari.

Via de registre: Descentralitzat

Paclitaxel

Nom genèric: Paclitaxel EFG

Grup terapèutic. Denominació: Taxans

Codi ATC: L01CD

Via d'administració: Intravenosa

Tipus de dispensació: Ús hospitalari.

Via de registre: Descentralitzat

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Presentació	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA-RD 7.5%)
Carboplatí EFG	150 mg vial	-	22,92€
Paclitaxel EFG	6 mg/ml vial 16.7 ml	-	130,89€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades en càncer d'esòfag.

AEMyPS i EMA: Carboplatí i paclitaxel no tenen indicació aprovada per càncer d'esòfag

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

ESCENARI 1: NEOADJUVÀNCIA

Actualment al ICO l'ús de la QTRT en el tractament neoadjuvant del càncer d'esòfag localment avançat es considera l'estàndard de tractament. L'arbre de classificació actual inclòs a ESPOQ per aquest escenari contempla els següents tractaments:

ESÒFAG/ LOCALMENT AVANÇAT/ NEOADJUVANT/QTRDT

FLUOROURACIL 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES C/21 DIES

CARBOPLATÍ 5 AUC-FLUOROURACIL 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

CISPLATÍ 80 MG/M2 DIA1- FLUOROURACILO 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

El paper de la quimioradioteràpia neoadjuvant ha estat objecte de controvèrsies. Diverses metanàlisi suggereixen un benefici de la quimioradioteràpia preoperatòria en els pacients amb malaltia localment avançada, amb taxes més altes de resecció completa del tumor i millor control local del tumor i supervivència. Es suggereix, però, que la quimioradioteràpia preoperatòria també augmenta les taxes de mortalitat postoperatòries.

No obstant, els resultats d'estudis aleatoritzats de fase III mostren resultats contradictoris i han estat sotmesos a crítiques pel seu disseny. Mentre l'estudi CROSS (van Hagen et al, descrit a continuació) mostrava diferències en SG favorables a la QTRT, l'estudi FFCD 9901 conclouia que la QTRT no suposava cap benefici en SG i si major toxicitat.

Actualment l'esquema de quimioteràpia perioperatòria amb cisplatí i 5-FU es considera estàndard en el càncer d'esòfag. No obstant, l'evidència disponible respecte la combinació de carboplatí i paclitaxel permet plantejar-ne l'ús com alternativa en pacients no candidats a rebre tractament amb platí per contraindicació o per comorbiditats. Ambdós esquemes de tractament no han estat comparats en cap estudi de fase III aleatoritzat.

La finalitat d'aquest informe no és per tant avaluar la rellevància de la neoadjuvència, la qual no està en discussió, si no la incorporació d'un nou esquema de tractament en l'arsenal disponible per al tractament d'aquests pacients.

En la següent taula es contempla el tractament avaluat i les alternatives actualment existents:

	Carboplatí/Paclitaxel	Cisplatí/Fluorouracil	Carboplatí/Fluorouracil	Fluorouracil
Posologia	carboplatí AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m2 setmanal x 5 setmanes	Cisplatí 80 mg/m2 d1 FU 1000 mg/m2 iv IC/24h d1-4 cada 21 dies	Carboplatí AUC 5 + FU 1000 mg/m2 iv IC/24h d1-4 cada 21 dies	1000 mg/m2 x 4 dies c/21d
Radioteràpia	Si	Si	Si	Si

Característiques diferencials	Hipersensibilitat, neuropatia, mielosupressió, artràlgia, toxicitat gastrointestinal, hiperuricèmia	Toxicitat gastrointestinal renal Ototoxicitat Neurotoxicitat Mucositis	Toxicitat hematològica, toxicitat gastrointestinal, mucositis.	Toxicitat hematològica, gastrointestinal, mucositis
--------------------------------------	---	---	--	---

ESCENARI 2: QTRT Radical

Actualment a nivell del ICO es contemplen com opció de tractament en aquest escenari tant la QTRT amb intenció radical (ambdós casos combinen RT però amb periodicitat diferent).

ESÒFAG/ LOCALMENT AVANÇAT/RADICAL/QTRT

CISPLATÍ 80 MG/M2 DIA1- FLUOROURACILO 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

CARBOPLATÍ 5 AUC-FLUOROURACIL 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

ESÒFAG/ LOCALMENT AVANÇAT/RADICAL/QT

CARBOPLATÍ 5 AUC-FLUOROURACIL 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

CISPLATÍ 80 MG/M2 DIA1- FLUOROURACILO 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

FLUOROURACIL 1000 MG/M2/DIA X 4 DIES

Segons la literatura, en pacients no candidats a cirurgia curativa es considera la QTRT com una alternativa adequada de tractament.

La quimioteràpia amb Cisplatí i Fluorouracil ha estat considerada l'estàndard de tractament en base als resultats de l'estudi RTOG 85-01, on la combinació va demostrar millores en la supervivència global respecte la radioteràpia.

Fins al moment no es disposa de cap estudi de fase III en aquest context que hagi avaluat l'eficàcia i seguretat de carboplatí –paclitaxel ni tampoc s'ha comparat a cisplatí-fluorouracil. No obstant aquest tractament s'ha utilitzat en pacients amb comorbiditats que no siguin candidats a tractament amb platí.

En la següent taula es contempla el tractament avaluat i les alternatives actualment existents:

	Carboplatí/Paclitaxel	Cisplatí/Fluorouracil	Carboplatí/Fluorouracil
Posologia	carboplatí AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m2 setmanal x 5 setmanes	Cisplatí 80 mg/m2 d1 FU 1000 mg/m2 iv IC/24h d1-4 cada 21 dies	Carboplatí AUC 5 + FU 1000 mg/m2 iv IC/24h d1-4 cada 21 dies
Radioteràpia	Si	Si	Si
Característiques diferencials	Hipersensibilitat, neuropatia, mielosupressió, artràlgia, toxicitat gastrointestinal, hiperuricèmia	Toxicitat gastrointestinal renal Ototoxicitat Neurotoxicitat Mucositis Requereix major temps a HDIA, port-a-cath i retirada de bomba	Toxicitat hematològica, toxicitat gastrointestinal, mucositis. Requereix port-a-cath i retirada de bomba

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Amb data 5/11/2012 es va realitzar una cerca a PubMed Medical Queries (Therapy/Narrow[filter]) AND (esophageal cancer and chemoradiotherapy). A continuació es descriuen els assaigs que es consideren més rellevants en relació a la sol·licitud:

A) Químio-radioteràpia Neoadjuvant
Estudi CROSS

P. van Hagen, P, Hulshof M, Lanschot J. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84 (CROSS Study)

Disseny: Obert, multicèntric, aleatoritzat i controlat

Nº de pacients: 366 (178 QTRT+IQ, 188 IQ)

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup control: cirurgia
 - Grup actiu: quimioradioteràpia neoadjuvant: carboplatí AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m² setmanal + cirurgia.
- La radioteràpia era una dosi total de 41.4 Gy en 23 fraccions de 1.8 Gy cadascuna, 5 fraccions a la setmana

En els pacients del grup de quimioradioteràpia, la cirurgia tenia lloc tan aviat com fos possible després de la QT (en les 4-6 setmanes posteriors), i en el cas de pacients assignats al grup de cirurgia, tenia lloc després de l'aleatorització

Críteris d'inclusió: Pacients 18-75 anys, amb diagnòstic histològic de carcinoma de cèl·lules escamoses potencialment curable, adenocarcinoma o carcinoma indiferenciat de cèl·lules grans de l'esòfag o unió esofagogastrica. El marge superior del tumor havia d'estar almenys 3 cm per sota de l'esfínter esofàgic superior. Es van excloure els pacients que tenien tumors gàstrics proximals amb mínima invasió de l'esòfag. La longitud i l'amplada del tumor no podrien superar 8 cm i 5 cm, respectivament.

Només es van incloure els pacients amb tumors T1N1 o T2-3N0-1 i sense evidència de metàstasi (M0) i ECOG ≤2.

Variable principal Supervivència global (SG)

Variables secundàries: taxa de resposta i recurrència i toxicitat.

Càlcul mida mostral: Es va estimar que calien 175 pacients per grup per detectar una diferència en la mitjana de la SG de 22 mesos per la QTRT enfront de 16 mesos en el grup de cirurgia (nivell alfa,0,05; nivell beta, 0,80).

Els pacients es van estratificar segons el tipus histològic del tumor, centre de tractament, els ganglis limfàtics (N) estadi, i ECOG

Valoració de la resposta: el grau de regressió histomorfològic es va establir en quatre categories: grau 1: no hi ha evidència de cèl·lules tumorals residuals vitals (resposta patològica completa); grau 2: menys de 10% de cèl·lules tumorals residuals vitals; grau 3: 10 a 50%, i grau 4: més de 50%.

Qualsevol tumor present a ≤1 mm del marge de resecció proximal, distal, o circumferencial, es considerava positiu (R1).

El seguiment mínim dels pacients va ser de dos anys.

Resultats d'eficàcia

	QT+RT +IQ	IQ		
Supervivència global	49.4	24	0.657 (0.495-0.871)	0.003
% SG 1a	82%	70%		
% SG 2a	67%	50%		
% SG 3a	58%	44%		
% SG 5a	47%	34%		
%R ₀	92% (148/161)	69% (111/161)		P<0.001

Anàlisi de subgrups

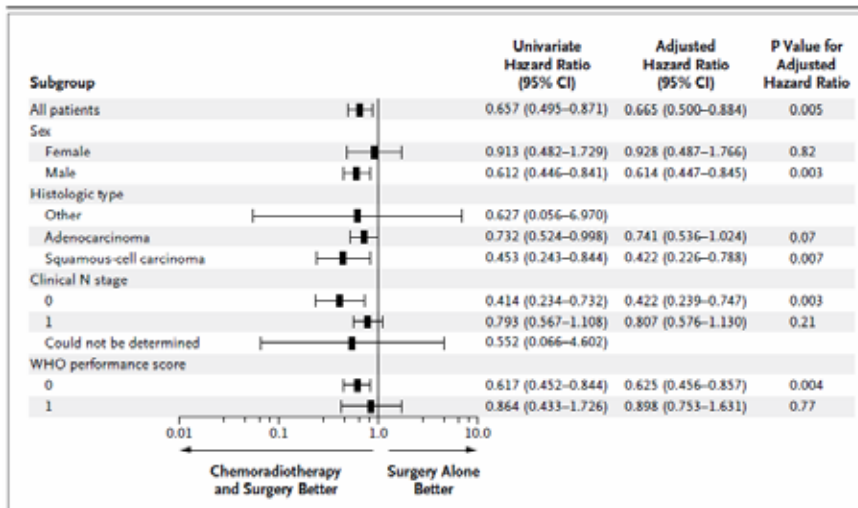
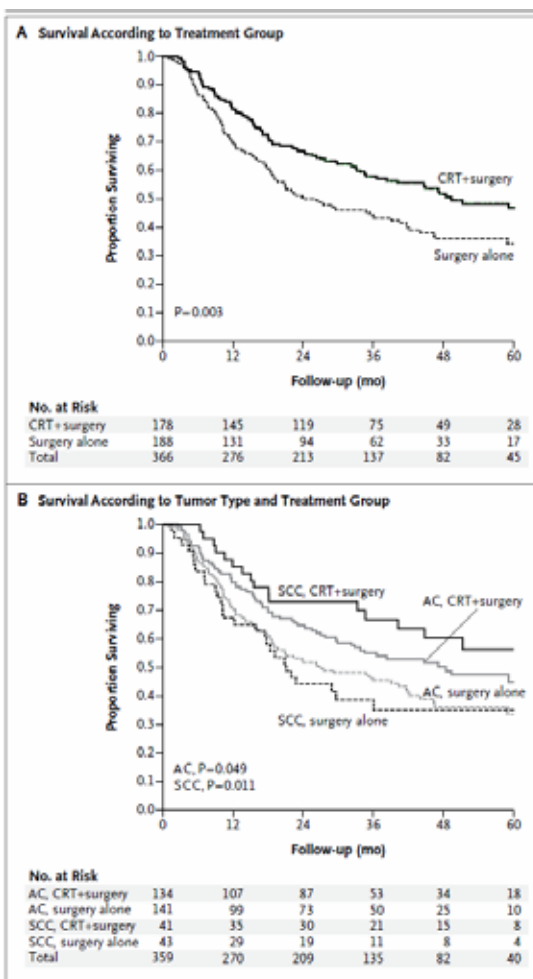


Figure 3. Hazard Ratios for Death.

This forest plot shows hazard ratios for death (oblongs) and 95% confidence intervals (I bars) for 366 patients with esophageal or esophagogastric-junction cancer, according to baseline characteristics. Univariate hazard ratios are shown, as well as hazard ratios adjusted for baseline covariates. Clinical lymph-node (N) stage was assessed by means of endoscopic ultrasonography, computed tomography, or ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and classified according to the International Union against Cancer (UICC) tumor-node-metastasis (TNM) classification.⁹



Aspectes rellevants:

El disseny de l'estudi era aleatoritzat, controlat i obert. El comparador emprat a l'estudi era la cirurgia sola. L'estudi per tant pretenia demostrar el benefici de la QTRT respecte la cirurgia.

L'esquema de QT emprat va ser carboplatí +fluorouracil.

Els factors pronòstics estaven ben balancejats entre ambdós grups. L'edat mediana dels pacients eren 60 anys, majoritàriament homes, i el 75% eren adenocarcinoma i el 65% tenien ganglis positius. La mediana de longitud del tumor era 4 cm.

La mediana de temps fins a cirurgia en el grup control va ser de 24 dies i de 97 en el grup de QTRT, amb una mediana de 6.6 setmanes (5.7-7.9)

La mediana de seguiment va ser de 45.4 mesos (25.5-80.9) malgrat no tenim la informació de la mediana de cicles de QT rebuts.

El 94% dels pacients del grup de QTRT van anar a cirurgia (168) respecte el 99% dels del grup control (186). En el grup de QTRT van ser resecables el 90% dels tumors i en el grup de cirurgia el 86%. Els motius per no accedir a la cirurgia van ser per progressió de la malaltia (7 de QTRT/1 IQ), decisió del pacient (2 de QTRT), diagnòstic de neoplàsia secundària (1 IQ) o mort (1). Sembla doncs que la QTRT no afecta la possibilitat de resecció.

Es va assolir resposta patològica completa en el 23% dels casos amb adenocarcinoma i en el 49% dels carcinomes escamosos. El benefici en supervivència era consistent en els respectius anàlisis de subgrups. La supervivència observada en els dos grups va ser superior a l'esperada i també a la reportada en anteriors estudis.

Estudi FFCD01

Mariette C, Dahan, L, Mornex F Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFCD 9901. JCO June 30,2014				
Disseny: fase III, aleatoritzat				
Nº de pacients: 195				
Tractament grup actiu i tractament grup control:				
- Grup control: cirurgia				
- Grup actiu: FU 800 mg/m2 com IC 24 hores els dies 1 a 4 i 29 a 32 + cisplatí 75 mg/m2 d1 o 2 i d29 o 30. Com a alternativa, 15 mg/m2 dies 1 al 5 i 29 al 33.				
Es permetia l'administració del segon cicle de quimioteràpia a la meitat de dosi en casos de toxicitat hematològica moderada o es podria ometre en casos de toxicitat hematològica greu				
La radioteràpia era una dosi total de 45 Gy en 25 fraccions (cinc fraccions per setmana) durant 5 setmanes.				
Criteris d'inclusió: pacients < 75 anys, amb càncer d'esòfag resecable, estadi I o II (T1 o T2, N0 o N1 i T3N0, M0)				
Criteris d'exclusió: pèrdua de pes > 10% insuficiència respiratòria, hepàtica, o cardíaca. Pacients amb un tumor maligne tractat prèviament, evidència de nòduls supraclavicular o celiacs, tumor multifocal, tumor amb un límit proximal < 19 cm de les dents incisives, o evidència d'invasió de l'arbre traqueobronquial.				
Variable principal: Supervivència global (SG)				
Variables secundàries: supervivència lliure de malaltia, morbiditat postoperatòria, mortalitat hospitalària, taxa de resecció R0, i identificació de factors pronòstics.				
Càlcul mida mostral: En el protocol inicial, s'esperava detectar una diferència en la supervivència als 3 anys del 15%, essent del 35% en el grup de cirurgia i del 50% al grup de QTRT, amb una potència del 80%, i un error alfa del 5%. La mida mostral inicial era de 380 pacients (190 per grup de tractament). El protocol d'estudi es va haver de modificar pel baix reclutament, de 23 pacients per any, i es va afegir una anàlisi intermèdia quan les morts arribessin a 64%. La nova mida de la mostra va ser de 196 pacients (191 morts). Es va realitzar l'anàlisi intermèdia al desembre de 2009 després del 55% de les morts esperades, i es va concloure la impossibilitat de demostrar la superioritat de qualsevol dels braços de tractament (risc ràtio [HR], 1,09; IC del 95%, 0,75-1,59; P=0,66) i per això es va aturar el reclutament				
Resultats d'eficàcia (anàlisi intermèdia, 93.6 mesos)				
	QT+RT +IQ	IQ	HR	
Supervivència global	62.4%	66%	0.99 (0.69-1.4)	p=0.94
SG 3 anys	47.5 (37.1-57.2)	41.1 (30.8-51)		
SG 5 anys	53 (42.3-62.5)	33.8 (23.9-43.9)		

Malaltia recurrent	28.6%	44.3%		
Recurrència locoregional (n=43)	15.3%	28.9%		P=0.02
Recurrència a distància (n=50)	22.5%	28.9%		
Supervivència lliure de malaltia (SLM) (mesos)	27.8 (15.0-42.9)	26.7 (22.9 - 41.1),	0.92; (0.66 -1.30)	P=0.648
DFS als 5 anys	35.6% (25.9%-45.4%)	27.7% (18.6%-37.6%)		

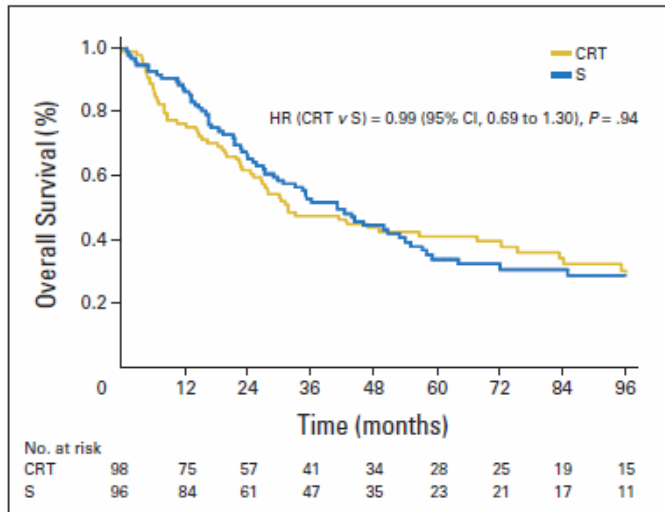
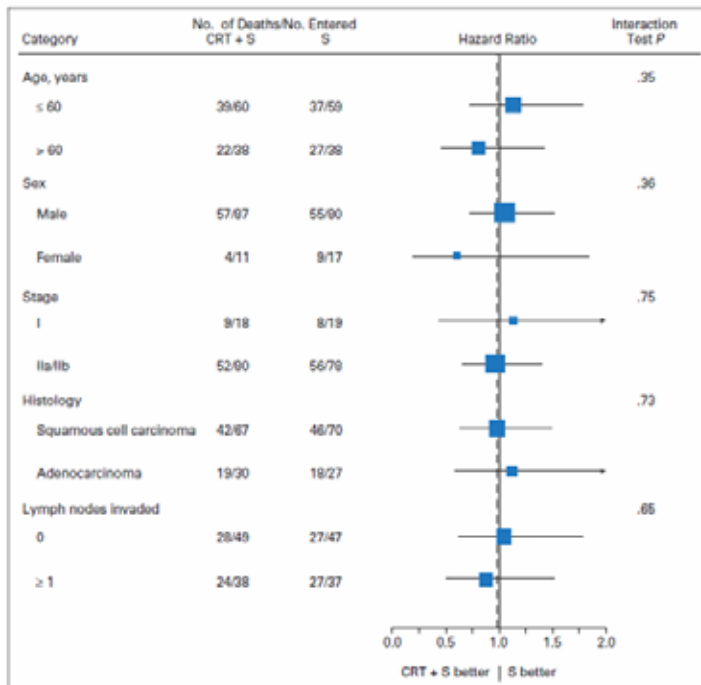


Fig 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival by treatment arm measured from study entry to death resulting from any cause. Hazard ratio (HR; chemoradiotherapy [CRT] v surgery alone [S]) = 0.99 (95% CI, 0.69 to 1.40; P = .94).



Aspectes rellevants:

El disseny de l'estudi era aleatoritzat i controlat. El reclutament de l'estudi va ser més lent del esperat i el nombre de pacients inclosos va ser menor al esperat.

El comparador emprat a l'estudi era la cirurgia sola. L'estudi per tant pretenia demostrar el benefici de la QTRT respecte la cirurgia. En aquest estudi es va emprar la QT amb cisplatí i fluorouracil com a comparador, malgrat en un esquema lleugerament diferent al emprat al ICO.

Més del 70% dels pacients tenien histologia adenocarcinoma.

Després de l'anàlisi intermèdia de la variable principal de supervivència global es va tancar l'assaig. Amb una mediana de seguiment de més de 7 anys (96 mesos), no es van observar diferències significatives en la supervivència a 3 anys ni les taxes de resecció R0.

En canvi, hi va haver un augment significatiu en les taxes de mortalitat postoperatòries en pacients que van rebre teràpia neoadjuvant. També es va observar una millora significativa en les taxes de control local en els pacients assignats a tractament neoadjuvant, gairebé reduint a la meitat la taxa de recidiva locoregional (29% vs 15%). Les taxes de recurrència de la malaltia també es van reduir significativament en els pacients que van rebre el tractament neoadjuvant. Els resultats semblen indicar que els pacients amb estadi precoç i malaltia potencialment resecable no obtenen benefici de la QTRT

L'anàlisi segons el performance status ≥ 1 , estadi tumor II i afectació dels ganglis limfàtics va indicar que eren factors que afectaven a la supervivència.

Diferències entre els estudis CROSS i FFCD 9901

- En ambdós estudis, el comparador és cirurgia però la QT emprada és diferent: cisplatí/fluorouracil en les setmanes 1 i 5 en l'estudi FFCD vs carboplatí / paclitaxel un cop per setmana al CROSS, amb diferents tècniques de radiació i dosi.
- Fins al moment no disposem de cap estudi de fase III que hagi comparat en aquest context ambdós esquemes de tractament. Donades les diferències entre el disseny i criteris d'inclusió/exclusió d'ambdós estudis no es pot dur a terme una comparació indirecta ajustada. Per tant no es poden extraure conclusions sobre l'eficàcia de cisplatí envers carboplatí, ambdós en combinació amb FU.
- L'assaig FFCD 9901 tenia una mida mostral petita, fet que reduïa el poder estadístic per detectar un benefici de supervivència.
- També van ser diferents els subtipus histològics en aquests dos estudis. El 70% dels pacients de l'estudi francès (FFCD) tenia un diagnòstic histològic de carcinoma de cèl·lules escamoses en comparació amb el 23% en l'estudi holandès (CROSS). El carcinoma de cèl·lules escamoses és un tumor maligne que sorgeix sovint en pacients amb antecedents de llarga durada d'ingesta d'alcohol i de consum de tabac, amb les comorbilitats associades, mentre que l'adenocarcinoma d'esòfag s'associa amb l'obesitat, la malaltia per reflux gastroesofàgic, i la malaltia de Barrett. La biologia subjacent i la història natural d'aquests dos tumors malignes és diferent.
- L'estudi francès va incloure més pacients amb malaltia en estadis inicials (menor nombre de pacients amb ganglis positius i T3) amb les corresponents altes taxes de resecció R0.
- També hi havia diferències en les taxes de mortalitat postoperatòries entre aquests assajos. En l'estudi holandès, les taxes de mortalitat eren idèntiques entre el braç de tractament neoadjuvant i els braços de cirurgia (4%). En contrast, la mortalitat en el braç neoadjuvant de l'assaig francès va ser significativament més gran (11% v 3.4%).
- En avaluar la supervivència a llarg termini, però, hi ha un encreuament de les corbes de supervivència de supervivència i lliure de malaltia als 3 a 4 anys. Malgrat les taxes de mortalitat postoperatòries majors de l'estudi CROSS, els resultats de supervivència a 5 anys eren similars en els dos assaigs (53% FFCD9901 i 47% CROSS).

Metanàlisis disponibles

Gut et al

L'objectiu de la metanàlisi era avaluar l'eficàcia de la quimioradioteràpia seguida de cirurgia en la reducció de la mortalitat en pacients amb càncer d'esòfag resecable.

Es van incloure eren assaigs controlats aleatoris que compararessin la quimioradioteràpia preoperatòria més cirurgia amb la cirurgia sola, i que incloguessin pacients amb càncer d'esòfag resecable i sense malaltia metastàsica. Es van identificar sis estudis elegibles.

Els resultats indicaven que la QTRT més cirurgia reduïa significativament la taxa de mortalitat als tres anys en comparació amb la cirurgia sola ((OR) 0,53 (IC95% 0,31-0,93); p =0,03) (NNT=10). L'examen patològic va mostrar que els pacients assignats a la quimioradioteràpia preoperatòria presentaven un estadi menys avançat en l'examen patològic en el moment de la cirurgia), en comparació amb la cirurgia sola (OR 0,43 (IC95% 0,26-0,72), p=0,001). No obstant, el risc de mortalitat postoperatòria va ser més gran en el grup de quimioradioteràpia més cirurgia (OR 2,10 (IC95% 1,18-3,73), p = 0,01).

Sjoquist KM, et al

En una metanàlisi anterior es va identificar un benefici en la supervivència de la quimioteràpia neoadjuvant o quimioradioteràpia abans de la cirurgia en pacients amb carcinoma d'esòfag resecable. S'actualitza aquesta metanàlisi amb els resultats dels assaigs aleatoris nous o actualitzats presentats en els últims 3 anys. També va comparar els beneficis de la quimioteràpia neoadjuvant preoperatòria en comparació amb quimioradioteràpia neoadjuvant.

Es van incloure els 17 assajos de la metanàlisi anterior i set estudis addicionals. 12 comparaven la QTRT neoadjuvant envers la cirurgia sola (n=1854), nou comparaven la QT neoadjuvant respecte la cirurgia sola (n=1981), i dos comparaven la QTRT neoadjuvant amb quimioteràpia neoadjuvant (n=194) en pacients amb esòfag resecable carcinoma;

L'anàlisi actualitzada incloïa 4.188 pacients, mentre que la publicació anterior va incloure 2.933 pacients. La HR per a totes les causes de mort de la quimioradioteràpia neoadjuvant va ser de 0,78 (IC 95% 0,70-0,88; p <0,0001); per al carcinoma de cèl·lules escamoses va ser de 0,80 (0,68-0,93; p = 0,004) i per l'adenocarcinoma de 0,75 (0,59-0,95; p = 0,02).

La HR per a totes les causes de mort per la quimioteràpia neoadjuvant va ser de 0,87 (0,79-0,96; p = 0,005); per al carcinoma de cèl·lules escamoses va ser de 0,92 (0,81-1,04; p = 0,18) i per l'adenocarcinoma va ser de 0,83 (0,71-0,95; p = 0,01).

La HR per a la comparació indirecta general de totes les causes de mortalitat de la quimioradioteràpia neoadjuvant versus quimioteràpia neoadjuvant va ser de 0,88 (0,76-1,01; p = 0,07).

La metanàlisi aporta una forta evidència del benefici en supervivència de la QTRT o QT respecte la cirurgia sola en pacients amb carcinoma d'esòfag. No s'ha establert un clar avantatge de la QTRT neoadjuvant sobre la QT neoadjuvant.

B) QTRT Radical (tumors irressecables)

Estudi RTOG 85-01 (Cooper et al)

L'estudi va incloure pacients amb càncer d'esòfag amb histologia de cèl·lules escamoses o adenocarcinoma, T1-3 N0-1 M0, i una puntuació de Karnofsky d'almenys 50. El tractaments d'estudi va ser QTRT (n = 134): 50 Gy en 25 fraccions durant 5 setmanes, amb cisplatí el primer dia de les setmanes 1, 5, 8 i 11, i fluorouracil, 1 g/m² /dia els primers 4 dies de les setmanes 1, 5, 8, i 11. El comparador va ser RT sola (n = 62): 64 Gy en 32 fraccions durant 6,4 setmanes.

El tractament combinat va augmentar significativament l'SG en comparació amb la RT sola. Als 5 anys de seguiment, l'SG per a la teràpia combinada va ser del 26% (15% -37%) i del 0% amb RT. A la part sense aleatorització, la teràpia combinada va produir una supervivència global als 5 anys del 14% (IC del 95%, 6% -23%). La persistència de la malaltia (malgrat el tractament) va ser el motiu més freqüent de fracàs del tractament; no obstant, va ser menys freqüent en els grups que van rebre tractament combinat (34/130 [26%]) que en el grup tractat amb RT només (23/62 [37%]).

Honing et al
Honing J, Smit J, Muijs C. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Annals of Oncology 25: 638–643, 2014
Disseny: Multicèntric (5 centres), retrospectiu

Nº de pacients: 102 (47 cisplati/FU i 55 carboplatí/paclitaxel)

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup control: cisplati 75 mg / m2 (dia 1) i 5-FU 1 g / m2 (dies 1-4) setmana 1 i 5 durant la RT, amb dos cicles addicionals a la setmana 8 i 11 (esquema RTOG 85-01).
- Grup actiu: carboplatí AUC2/ paclitaxel 50 mg / m2 setmanalment durant la RT els dies 1, 8, 15, 22, 29 (i 35).

La dosi de RT concomitant era de 50.4 Gy.

El carboplatí / paclitaxel va ser el règim estàndard en dos dels cinc centres i també el preferit per sobre de cisplati / 5-FU per als pacients amb comorbiditat cardiovascular.

Càlcul mida mostral: No se'n disposa.

Criteris d'inclusió: tumors tècnicament irreseccables, pacients "unfit" o per pròpia elecció del pacient.

Els pacients amb histologia d'adenocarcinoma o qualsevol altra o carcinoma epidermoide van ser exclosos.

Variables: Supervivència global, supervivència lliure de progressió i toxicitat.

No es disposa de la informació sobre la durada del tractament

Resultats d'eficàcia

	Carboplatí/ paclitaxel	Cisplati/FU	HR	
Supervivència global	13,8 mesos (10,8-16,9).	16,1 (11,8-20,5)	0,97 (IC95% 0,62-1,51)	P = 0,879
Supervivència lliure de malaltia (SLM)	9.7 (5.1–14.4).	11.1 (6.9–15.3)	0,93 (0,60-1,45)]	P = 0,760

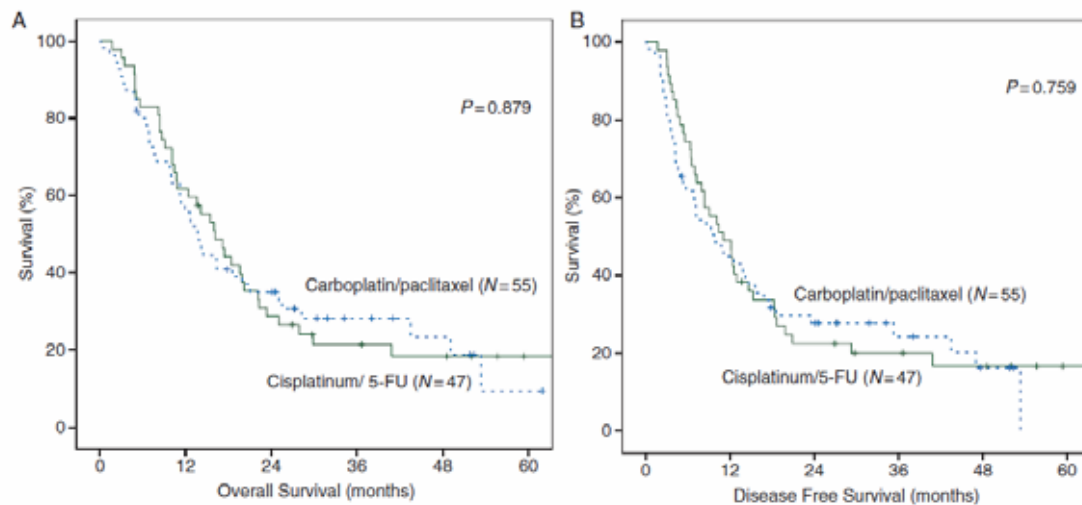


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimation of the overall survival (A) and disease-free survival (B) for dCRT with cisplatinum/5-FU (N = 47) or carboplatin /paclitaxel (N = 55).

- Es tracta d'un estudi retrospectiu. No és possible extraure conclusions respecte l'eficàcia o comparada dels dos fàrmacs donat les mancances del disseny de l'estudi.
- Els grups d'estudi eren diferents pel que fa a l'estadiatge, essent tumors més avançats els del grup de carboplatí/paclitaxel (P=0,008). El 67% dels pacients del grup de cispt/FU eren T3 i el 38% T4, mentre que en el grup de carbo/paclitaxel, el 26% eren T3 i el 38% T4. L'estadi T4 però sembla no estar relacionat amb l'SG i l'SLM en un anàlisi univariat (P = 0.250 and P = 0.201)
- També hi havia diferències en la localització del tumor, essent el 20% dels casos de cis/FU localitzats en la unió esofagogàstrica mentre que en el grup comparador suposaven només un 4%. En canvi, en la localització a nivell d'esòfag mig passava el contrari.
- El 96% dels pacients del grup Cispt/FU tenien un ECOG 1 mentre que en el de carbo/paclí el 13% tenien un ECOG de 2 o 3.

- El % de pacients amb toxicitat cardiovascular inclosos al grup de carboplatí eren gairebé el doble que en el grup de cisplatí.
- L'SG i l'SLM van ser comparable entre el grup de cisplatí/5-FU i el carboplatí/paclitaxel. L'SG i SLM van ser similars segons el subtipus histològics: adenocarcinoma i el carcinoma de cèl·lules escamoses

5.3 Avaluació de fonts secundàries

- **NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versió 1.2014 (National Comprehensive Cancer Network)**
 - Recomanen com a QTRT neoadjuvant tant la combinació de Cisplatí/FU com Carbo/paclitaxel, amb el mateix grau de recomanació
 - Pel que fa a la QT radical, l'elecció es Cisplatí/FU, malgrat Carboplatí/paclitaxel es pot considerar com alternativa però amb menor grau d'evidència.
- **ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Oesophageal cancer.**
 - En malaltia localitzada és d'elecció la cirurgia. En cas d'adenocarcinoma amb sospita d'afectació ganglionar (T1-2N1-3M0) es recomana el tractament neoadjuvant.
 -
 - En malaltia localment avançada, està indicada el tractament neoadjuvant en els casos potencialment resecables. Per carcinoma de cèl·lules escamoses, es recomana la QTRT amb cirurgia o QTRT definitiva per pacients seleccionats. La QTRT definitiva es recomana per pacients amb tumors cervicals. En adenocarcinoma es considera l'estàndard la QT neoadjuvant amb cispt-FU. No obstant, en pacients seleccionats es pot considerar la QTRT.
 - En pacients no candidats a cirurgia, la QTRT combinada és superior a la RT sola (50,4 Gy en fraccions de 1.8 Gy als EUA, 60 Gy en fraccions de 1.8-2 Gy a Europa i Japó)

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius.

A) Neoadjuvència

Estudi CROSS

La quimioradioteràpia es va associar amb una baixa incidència d'efectes tòxics. El tractament preoperatori no va suposar una major morbiditat postoperatòria en el grup de QTRT en comparació amb el grup de cirurgia.

No hi va haver diferències en les complicacions postoperatòries entre ambdós grups. No obstant els percentatges van ser superiors als esperats i a les reportades en altres estudis

Table 2. Adverse Events during Neoadjuvant Chemoradiotherapy and after Surgery.*

Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N=171)	Surgery Alone (N=186)
Postoperative events — no. of patients/total no. (%)†		
Pulmonary complications‡	78/168 (46)	82/186 (44)
Cardiac complications§	36/168 (21)	31/186 (17)
Chylothorax¶	17/168 (10)	11/186 (6)
Mediastinitis	5/168 (3)	12/186 (6)
Anastomotic leakage**	36/161 (22)	48/161 (30)
Death		
In hospital	6/168 (4)	8/186 (4)
After 30 days	4/168 (2)	5/186 (3)
Events of any grade during chemoradiotherapy — no. of patients (%)		
Anorexia	51 (30)	
Alopecia	25 (15)	
Constipation	47 (27)	
Diarrhea	30 (18)	
Esophageal perforation	1 (1)	
Esophagitis	32 (19)	
Fatigue	115 (67)	
Nausea	91 (53)	
Neurotoxic effects	25 (15)	
Vomiting	43 (25)	
Leukopenia	103 (60)	
Neutropenia	16 (9)	
Thrombocytopenia	92 (54)	

Table 2. (Continued.)

Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N=171)	Surgery Alone (N=186)
Events of grade ≥3 during chemoradiotherapy — no. of patients (%)		
Anorexia	9 (5)	
Constipation	1 (1)	
Diarrhea	2 (1)	
Esophageal perforation	1 (1)	
Esophagitis	2 (1)	
Fatigue	5 (3)	
Nausea	2 (1)	
Vomiting	1 (1)	
Leukopenia	11 (6)	
Neutropenia	4 (2)	
Thrombocytopenia	1 (1)	

Estudi Mariette et al

Table A1. Grade 3 and 4 Toxicities During Neoadjuvant Chemoradiotherapy (CRT group; n = 98)

Toxicity	Cycle One		Cycle Two	
	No.	%	No.	%
Leucopenia	3	3.1	4	4.1
Neutropenia	4	4.1	2	2.0
Thrombocytopenia	1	1.0	0	0.0
Infection	1	1.0	0	0.0
Mucositis	2	2.0	3	3.1
Nausea/vomiting	2	2.0	2	2.0
Cardiotoxicity	1	1.0	0	0.0
Other	5	5.1	4	4.1

Abbreviation: CRT, chemoradiotherapy.

B) QT radical

Estudi RTOG 85-01

Es va observar major incidència d'efectes adversos greus aguts en els grups de tractament combinat. No hi va haver diferències significatives en els EA retardats entre els grups. Només van acabar el tractament quimioteràpic com estava planejat 89 (68%) dels 130 pacients (10% va tenir EA tòxics amb risc vital amb el tractament combinat enfront de 2% en el grup de RT).

Estudi Honing et al (Carbo/pacli vs Cisplatí/Pacli)

Un major percentatge de pacients del grup amb carboplatí/paclitaxel van completar el seu tractament en comparació amb el grup de cisplatí / 5-FU (82% respecte 57%, p= 0,010).

En el grup/5-FU cisplatí, el 38% (N=18/47) va experimentar una toxicitat de grau 3 i el 15% (N = 7/47) una toxicitat de grau 4. En el grup de carboplatí / paclitaxel, les taxes de toxicitat van ser més baixes, el 15% (N = 8/55) va experimentar una toxicitat de grau 3 i el 6% (N=3/55) toxicitat de grau 4. La toxicitat hematològica va ser més freqüent en el grup de 5-FU/cisplatí (19% enfront del 4%, P=0,021). Els esdeveniments adversos no hematològics també van ser més freqüents en el grup de 5-FU/cisplatí (38% versus 18%,P = 0,028).

Table 3. Treatment compliance and major toxicities

	Cisplatinum/ 5-FU (N = 47)	Carboplatin/ paclitaxel (N = 55)	<i>P</i> value
Completed chemotherapy	27 (57%)	44 (82%)	<i>0.010</i>
Toxicities (CTCAE 4.0)			
Overall toxicity (≥grade 3)	26 (55%) ^a	12 (22%)	<i>0.001</i>
Hematological ≥grade 3	9 (19%)	2 (4%)	<i>0.021</i>
Nonhematological ≥grade 3	18 (38%)	10 (18%)	<i>0.028</i>
Grade 3	18 (38%)	8 (15%)	<i>0.011</i>
Grade 4	7 (15%)	3 (6%)	0.180
Mortality	2 (4%)	1 (2%)	0.594
Hematologic ^b			
Febrile leucopenia	6 (13%)	2 (4%)	0.139
Trombocytopenia	1 (2%)	2 (4%)	1.000
Bleeding	1 (2%)	0 (0%)	0.461
Anemia	3 (6%)	3 (6%)	1.000
Nonhematologic ^b			
Nausea/vomiting	2 (4%)	0 (0%)	0.210
Fatigue	1 (2%)	0 (0%)	0.461
Diarrhea	0 (0%)	1 (2%)	1.000
Mucositis	2 (4%)	2 (4%)	1.000
Other	14 (30%)	7 (13%)	0.049

Compared using Fisher's exact test.

^aIn cisplatinum/5-FU group, one patient had both a grade 3 hematological toxicity as a grade 4 nonhematological toxicity.

^bAll recorded toxicity.

P < 0.05 was considered significant, significant values presented in italics.

7.2- Cost eficàcia incremental.

Donat que no es disposa d'estudis de fase III que comparin ambdós tractaments en cap dels dos escenaris avaluats i no és possible dur a terme cap comparació indirecta ajustada, no es calcula el cost eficàcia incremental.

8.- ASPECTES MÉS SIGNIFICATIUS.

Escenari:

- Es sol·licita la combinació de carboplatí amb paclitaxel per al tractament combinat amb radioteràpia en càncer d'esòfag en dos escenaris diferenciats:

- iii) tractament neoadjuvant en pacients potencialment resecables
- iv) tractament radical

- El tractament es sol·licita per pacients que no siguin candidats a tractament amb cisplatiní per algun dels següents criteris:
 - a) Pacients amb insuficiència renal
 - b) Pacients amb patologia cardíaca
 - c) Pacient fràgil (comorbiditats)
 - d) Pacient amb problemes d'accés venós que dificulti la col·locació de via central
 - e) Pacient que planteja dubtes sobre el maneig adequat que requereix portar una bomba d'infusió durant varies setmanes.

- Actualment al ICO l'ús de la QTRT en el tractament neoadjuvant del càncer d'esòfag localment avançat es considera l'estàndard, existint com alternatives combinacions de FU/Cisplatí, FU/carboplatí o FU amb RT.
- Respecte el tractament radical, es contempla la QTRT, essent d'elecció els esquemes de FU/Cisplatí o FU/carboplatí.

Eficàcia:

- QTNA: diversos metanàlisi apunten el benefici de la QTRT neoadjuvant. No obstant els dos estudis de fase III disponibles tenen resultats contradictoris, malgrat les diferències en el seu disseny podrien ser el motiu de les discrepàncies.
- QTRT radical: només es disposa d'un estudi retrospectiu que compara l'estàndard de tractament amb l'esquema proposat de carboplatí/paclitaxel. L'estudi conclou que ambdós són eficaços malgrat cal tenir en compte les limitacions de l'estudi i dels seus resultats en no ser un estudi de fase III.

Seguretat:

- La QTRT sembla estar associada a majors taxes de morbiditat. El tractament amb carboplatí/paclitaxel sembla ser millor tolerat que el tractament amb cisplatí/FU segons el resultat de l'estudi retrospectiu

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Honing J, Smit J, Muijs C. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Annals of Oncology* 25: 638–643, 2014
- Fiorica F, Di Bona D, Schepis F. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004 Jul;53(7):925-30.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):681-92
- Mariette C, Dahan L, Mornex F. Surgery Alone Versus Chemoradiotherapy Followed by Surgery for Stage I and II Esophageal Cancer: Final Analysis of Randomized Controlled Phase III Trial FFC09901. *JCO* June 30, 2014
- Cooper J; Guo D, Herskovic A. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer-Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627
- Keresztes RS, Port JL, Pasmantier MW, et al. Preoperative chemotherapy for esophageal cancer with paclitaxel and carboplatin: results of a phase II trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Nov;126(5):1603-8.
-
- Czito BG, Palta M, Willett CG. Results of the FFC09901 trial in early-stage esophageal carcinoma: is it really about neoadjuvant therapy? *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2398-400
- Stahl M, Mariette C, Haustermans K. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi51–vi56, 2013
- NCCN Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, versió 1.2014 (National Comprehensive Cancer Network)
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE.
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>