



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kapecytabina we wskazaniach:

rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1);
nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23);
zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0);
brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1);
zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8);
drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9)
w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego
raka dróg żółciowych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4321.1.2020
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.5.2017)

Data ukończenia: 14 października 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: *nie dotyczy.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (*nie dotyczy*) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *nie dotyczy.*

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Analiza kliniczna	8
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	8
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.2. Podsumowanie	15
4. Źródła	17
5. Załączniki	19
5.1. Wykaz leków zawierających kapecytabinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.5.2017. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 r. (nr w BIP 187/2017¹) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej: kapecytabina we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.:

- rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5272-187-2017-zlc>

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 01.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2017 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2017 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, https://ptok.pl/strona_glowna); Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG-E, <http://www.ptg-e.org.pl/>);*
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO, <https://www.esmo.org/>); European Association for the Study of the Liver (EASL, <https://easl.eu/publications/clinical-practice-guidelines/>);*
- światowe: *International Liver Cancer Association (ILSA, <https://ilca-online.org/>); International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP, <https://www.isopp.org/>); International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM, <https://www.isobm.org/>);*
- inne: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <https://www.nccn.org/>); American Society of Clinical Oncology (ASCO, <https://www.asco.org/>); The National Institute for Health and Care Excellence (NICE, <https://www.nice.org.uk/>); American Cancer Society (ACS, <https://www.cancer.org/>); National Institutes of Health - National Cancer Institute (NIH-NCI, <https://www.cancer.gov/types>); Trip Database.*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (<https://www.google.com/>) z zastosowaniem słów kluczowych: „cholangiocarcinoma”, „gallbladder”, „biliary tract”, „bile duct”, „Ampulla of Vater”, „guidelines”, „recommendations”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację polską z 2018 r., jedną europejską z 2020 r. oraz pięć rekomendacji amerykańskich z 2018, 2019 i 2020 r. O ile było to możliwe opisywano zalecenia dotyczące wyłącznie terapii adjuwantowej/uzupełniającej pooperacyjnego raka dróg żółciowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTG-E 2018 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne Sekcji Hepatologicznej PTG-E dotyczą postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych – poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące raka dróg żółciowych</u></p> <p>Rak dróg żółciowych (CCA, ang. cholangiocarcinoma) występuje jako powikłanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC). Ze względu na wysokie ryzyko CCA rekomenduje się nadzór onkologiczny nad chorymi z PSC z wyłączeniem osób z zajęciem chorobą wyłącznie małych przewodów żółciowych.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w zależności od lokalizacji i zaawansowania raka oraz stopnia niewydolności wątroby są resekcja, transplantacja wątroby, chemioterapia, radioterapia stereotaktyczna, terapia fotodynamiczna lub brachyterapia. Wyniki leczenia są na ogół złe i zależą od zasięgu zmian nowotworowych oraz naciekania przez guz struktur naczyniowych, limfatycznych i nerwowych.</p> <p>W zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie CCA stanowi przeciwwskazanie do transplantacji wątroby. Leczenie to jest możliwe wyłącznie w wybranych przypadkach wewnątrzwątrobowego CCA i bardzo wczesnych postaci zewnątrzwątrobowego CCA, zwłaszcza po wcześniej przeprowadzonej brachyterapii lub chemioterapii.</p> <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano.</i></p>
<p>ENS-CCA 2020 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia (konsensus wypracowany przez międzynarodową grupę ekspertów we współpracy z ENS-CCA) dotyczą postępowania w raku dróg żółciowych (CCA)</u></p> <p>Po wykonanej resekcji chirurgicznej z zamiarem wyleczenia raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ang. intrahepatic CCA) rekomendowana jest 6-miesięczna chemioterapia adjuwantowa z zastosowaniem kapecytabiny.</p> <p>Wskazano na trzy badania randomizowane III fazy, w których udział brali pacjenci z resekcyjnym rakiem dróg żółciowych (CCA i rakiem pęcherzyka żółciowego) – pacjenci przydzielani byli do grupy obserwacyjnej lub otrzymującej chemioterapię: kapecytabinę w badaniu BILCAP, gemcytabinę w badaniu BCAT oraz gemcytabinę z oksaliplatyną w badaniu PRODIGE-12. Zaznaczono, że w przeciwieństwie do badań BCAT i PRODIGE-12, w których nie wykazano korzyści z zastosowania chemioterapii opartej na gemcytabinie, w badaniu BILCAP raportowano korzyść ze stosowania kapecytabiny w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego czy przeżycia wolnego od nawrotu choroby w porównaniu z samą obserwacją (komentarz analityków Agencji: opis wyników badania BILCAP znajduje się w rozdz. 3. niniejszego opracowania).</p> <p><i>Siła zaleceń: nie wskazano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NIH-NCI 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka pęcherzyka żółciowego – poniżej opisano wytyczne dotyczące raka miejscowego i miejscowo zaawansowanego (resekcyjnego)</u></p> <p>Standardem leczenia raka pęcherzyka żółciowego miejscowego i miejscowo zaawansowanego (resekcyjnego) jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne; • teleradioterapia/napromienianie wiązką zewnętrzną (EBRT, ang. external-beam radiation therapy) z lub bez chemioterapii – stosowane jako leczenie podstawowe w celu uzyskania krótkotrwałej kontroli choroby (raportowane w małych grupach pacjentów); brak badań III fazy potwierdzających zasadność prowadzenia terapii adjuwantowej przy użyciu radioterapii. <p>Do opcji leczenia, które są w trakcie oceny klinicznej skuteczności należy radioterapia skojarzona z lekami zwiększającymi wrażliwość na promieniowanie. Należy rozważyć udział pacjentów w tych badaniach.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano.</p>
<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach wątroby i dróg żółciowych – poniżej opisane zalecenia obejmują nowotwory dróg żółciowych (ang. biliary tract cancers), w tym: raka pęcherzyka żółciowego (ang. gallbladder cancer), raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ang. intrahepatic cholangiocarcinoma) oraz raka obejmującego zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (ang. extrahepatic cholangiocarcinoma)</u></p> <p>W pierwszej kolejności NCCN wskazuje, że najlepszym postępowaniem w przypadku pacjentów z nowotworami jest ich udział w badaniach klinicznych.</p> <p>W przypadku raka resekcyjnego po przeprowadzonym kompletnym leczeniu chirurgicznym należy zastosować leczenie adjuwantowe. Chemioterapia adjuwantowa lub chemoradioterapia są związane z korzyścią w postaci przeżycia u pacjentów z nowotworami dróg żółciowych, szczególnie u pacjentów z chorobą obejmującą węzły chłonne.</p> <p>W ramach leczenia pooperacyjnego/adjuwantowego wśród substancji czynnych rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina – jako opcja preferowana (kategoria 1), • 5-fluorouracyl+oksaliplatyna, • kapecytabina+oksaliplatyna, • gemcytabina+kapecytabina, • gemcytabina+cisplatyna, • 5-fluorouracyl+cisplatyna (kat. 3), • kapecytabina+cisplatyna (kat. 3), • 5-fluorouracyl, • gemcytabina (tyko w raku pęcherzyka żółciowego i raku przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych). <p>W ramach substancji stosowanych łącznie z radioterapią wytyczne wymieniają 5-fluorouracyl oraz kapecytabinę.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej; 1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 3 – w oparciu o dowody dowolnego poziomu, istnieją istotne różnice w zdaniu NCCN czy interwencja jest odpowiednia.</p>
<p>ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia adjuwantowego resekcyjnego raka dróg żółciowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z usuniętym rakiem dróg żółciowych należy zaoferować terapię adjuwantową z zastosowaniem kapecytabiny przez okres 6 miesięcy (typ: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: pośrednia; siła rekomendacji: umiarkowana). <p>Według badania RCT III fazy BILCAP dawkowanie kapecytabiny wynosi 1 250 mg/m² p.c. dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 w 3 tygodniowych cyklach przez 24 tygodnie (8 cykli). Panel ekspertów uznał, że dawkowanie kapecytabiny może być określone zgodnie z praktyką danej instytucji lub regionu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentom z rakiem obejmującym zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (ang. extrahepatic cholangiocarcinoma) lub rakiem pęcherzyka żółciowego oraz z mikroskopowo dodatnim marginesem chirurgicznym (<i>margines R1</i>), można zaoferować chemioradioterapię (typ: oparte na dowodach i konsensusie; korzyści przeważają nad szkodami; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: umiarkowana). <p>Panel ekspertów zaznacza, że w badaniu prospektywnym SWOG0809 radioterapię podawano w dawkach od 45 do 59,4 Gy w zależności od miejsca napromieniania. Natomiast, aktualnie dostępne dowody naukowe są niewystarczające do sformułowania jednoznacznej rekomendacji dotyczącej optymalnego dawkowania w kontekście chemioradioterapii.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: opisane dla każdej rekomendacji (patrz. powyżej). Zalecenia panelu ekspertów opracowane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>AHS 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia raka dróg żółciowych oraz raka pęcherzyka żółciowego</u></p> <p>W chorobie zlokalizowanej i potencjalnie resekcyjnej zalecane jest postępowanie chirurgiczne zarówno w odniesieniu do leczenia gruczolakoraka pęcherzyka żółciowego jak i raka dróg żółciowych (szczegółowo opisane w publikacji źródłowej).</p> <p>W zakresie postępowania pooperacyjnego powołano się na badanie BILCAP, na podstawie którego uznano, że stosowanie kapecytabiny poprawia przeżycie całkowite pacjentów po całkowitej resekcji CCA lub pęcherzyka żółciowego (komentarz analityków Agencji: wyniki badania opisano w rozdz. 3. niniejszego opracowania). Zaznaczono, że dawkowanie kapecytabiny może być określone zgodnie z praktyką danej instytucji lub regionu.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano. Rekomendacje są efektem konsensusu zespołu ekspertów (Alberta Provincial GI Tumour Team) i zostały oparte na przeglądzie literatury naukowej.</p>
<p>ACS 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą leczenia raka pęcherzyka żółciowego</u></p> <p>W zaleceniach wskazano możliwość zastosowania chemioterapii jako leczenia adjuwantowego (pooperacyjnie). Zaznaczono, że chemioterapię można stosować w połączeniu z radioterapią w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu raka. W ramach chemioterapii raka pęcherzyka żółciowego najczęściej stosowana jest gemcytabina, cisplatyna, 5-fluorouracyl, kapecytabina i oksaliplatyna. W niektórych przypadkach stosuje się kombinację dwóch z w/w substancji. W przypadku stosowania chemioterapii z radioterapią najczęściej stosuje się 5-fluorouracyl lub kapecytabinę.</p> <p>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano.</p>

ACS – American Cancer Society, AHS – Alberta Health Services, ASCO – American Society of Clinical Oncology, ENS-CCA – European Network for the Study of Cholangiocarcinoma, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NIH-NCI – National Institutes of Health – National Cancer Institute, PTG-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

Większość wytycznych jednoznacznie wskazuje na zastosowanie kapecytabiny w leczeniu pooperacyjnym nowotworów dróg żółciowych (ENS-CCA 2020, NCCN 2020, ASCO 2019, AHS 2019, ACS 2018). Jedynie w wytycznych polskich z 2018 r. oraz jednych z amerykańskich wytycznych (NIH-NCI 2020) nie odniesiono się do leczenia pooperacyjnego ze wskazaniem konkretnych substancji czynnych. Należy jednak mieć na uwadze, że polskie wytyczne nie dotyczyły wyłącznie raka dróg żółciowych, a ogółem chorób cholestatycznych, natomiast w zakresie CCA wskazały ogólnie na zastosowanie chemioterapii.

Wśród innych substancji rekomendowanych w leczeniu nowotworów dróg żółciowych w odnalezionych publikacjach wskazywano: gemcytabinę, cisplatynę, 5-fluorouracyl i oksaliplatynę. Wymienione wyżej substancje według zaleceń mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. W wytycznych NCCN 2020 wskazano, że gemcytabina powinna być stosowana wyłącznie w raku pęcherzyka żółciowego i raku przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych.

W poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.5.2017), w którym opisano wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie z lat 2013-2017, nie odniesiono się do samej kapecytabiny, a jedynie w wytycznych amerykańskich (NCCN 2017) wskazano na możliwość zastosowania fluoropirymidyny w pooperacyjnym leczeniu raka dróg żółciowych (kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny).

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Analiza kliniczna

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2017 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (ICD-10: C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (ICD-10: C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (ICD-10: C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (ICD-10: C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (ICD-10: C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (ICD-10: C24.9). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.09.2020 r. w bazach medycznych Medline (via Pubmed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto: 01.10.2017 r. w przypadku bazy Medline oraz październik 2017 r. w przypadku bazy Cochrane Library, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.5.2017.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z rozpoznaniem odpowiadającym ocenianemu, w tym: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego; zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe; brodawka większa dwunastnicy Vatera; zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych; drogi żółciowe, nieokreślone;

Interwencja: kapecytabina (CAP) podawana w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych (w monoterapii; jeśli nie odnaleziono badań, w których CAP podawano w monoterapii, włączano badania, w których stosowana była również w skojarzeniu z innymi lekami, o ile w publikacji wyszczególniono wyniki dla kapecytabiny);

Komparator: bez ograniczeń;

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w analizowanej populacji pacjentów;

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA;

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Nie włączano abstraktów i publikacji zawierających wyłącznie opis metodyki badania oraz stanowiących komentarz/list do artykułów opublikowanych.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2. do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 opracowania wtórne:

- Kish 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA) oceniający terapie adjuwantowe wśród pacjentów, u których skutecznie dokonano resekcji raka dróg żółciowych;
- Ghidini 2018 – przegląd systematyczny, w którym m.in. oceniano leczenie adjuwantowe w resekcyjnym raku dróg żółciowych.

W poprzednim raporcie dot. kapecytabiny w ocenianym wskazaniu (OT.4321.5.2017) wskazano:

„W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono m.in. abstrakt konferencyjny z badania BILCAP (BILCAP_2011), natomiast nie odnaleziono żadnego pełnego opracowania z tego badania. (...) badanie ma status badania otwartego. (...) odnaleziono dodatkowo poster konferencyjny (BILCAP_2013) oraz drugi abstrakt konferencyjny (BILCAP_2017). Przez wzgląd na to, że jest to **randomizowane badanie kliniczne III fazy, które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu**, pomimo, że jest opublikowane jedynie w formie materiałów konferencyjnych, zdecydowano się na opisanie go (...)” **Komentarz analityka Agencji: badanie BILCAP jest badaniem randomizowanym z grupą kontrolną, w którym porównano kapecytabinę z obserwacją (brakiem leczenia) u pacjentów z rakiem dróg żółciowych (gruczolakorakiem przewodów żółciowych lub rakiem pęcherzyka żółciowego), którzy przeszli radykalny zabieg chirurgiczny z zamiarem wyleczenia.**

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono publikację pełnotekstową w/w badania (Primrose 2019), która nie została uwzględniona

również w odnalezionych przeglądach systematycznych Kish 2020 oraz Ghidini 2018 (patrz. ograniczenia badań i analizy w niniejszym rozdziale), w opracowaniu przedstawiono jego wyniki.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badania BILCAP

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
BILCAP <i>Primrose 2019</i> <u>Źródło finansowania:</u> Cancer Research UK oraz Roche	Randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące skuteczność kapecytabiny z obserwacją w grupie pacjentów z resekcyjnym rakiem dróg żółciowych. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> <u>Czas badania:</u> - okres randomizacji do badania: 15.03.2006 r. – 04.12.2014 r., - data odcięcia danych: 06.03.2017 r., - czas terapii: 8 cykli (24 tygodnie), - mediana okresu obserwacji: 60 mies. (IQR=37-60) <u>Grupy:</u> - interwencji: kapecytabina (CAP) w dawce 1 250 mg/m ² p.c. dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 w 21-dniowych cyklach – łącznie 8 cykli), - kontrolna: obserwacja (OBS) rozpoczynająca się po 16 tygodniach od operacji. Zgodnie z protokołem badania, dozwolona była modyfikacja dawki CAP i przerwy w cyklach leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 r.ż., - potwierdzony histologicznie rak dróg żółciowych lub naciekający mięśnie rak pęcherzyka żółciowego, który został poddany makroskopowej całkowitej resekcji z zamiarem wyleczenia, - status ECOG < 2, - zachowana prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz układu krwiotwórczego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niekompletna regeneracja po zabiegu chirurgicznym, - uprzednio prowadzona chemio- lub radioterapia w kierunku raka dróg żółciowych, - pacjenci z rakiem trzustki, brodawkowatym, rakiem błony śluzowej pęcherzyka żółciowego lub niedrożnością dróg żółciowych. <u>Liczba pacjentów N = 447</u> ITT CAP N = 223 (do analizy zgodnej z protokołem badania (PPA) włączono 210 pacjentów) ITT OBS N = 224 (do PPA włączono 220 pacjentów)	<u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) – zdefiniowane jako czas od randomizacji do momentu zgonu lub ostatniego momentu obserwacji pacjentów, którzy przeżyli. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie bez nawrotów (RFS, ang. recurrence-free survival) – definiowane jako czas od randomizacji do momentu nawrotu choroby, śmierci z powodu choroby lub ostatniego momentu obserwacji, - toksyczność terapii, - jakość życia. Wskazano, że wyniki długoterminowych punktów końcowych (m.in. jakość życia) zostaną opublikowane, gdy wszyscy żyjący pacjenci osiągną minimalny okres obserwacji wynoszący 60 miesięcy.

IQR – rozstęp ćwiartkowy; ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); PPA – analiza zgodna z protokołem badania (ang. per-protocol analysis).

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu randomizowanym BILCAP wykorzystując standardowe narzędzie Cochrane Collaboration (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook).

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
BILCAP	niskie	niejasne	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niejasne

Wysokie ryzyko wystąpienia błędu wykonania związane było z faktem, że badanie BILCAP zaprojektowano jako *open-label*, natomiast w grupie kontrolnej nie stosowano placebo. W publikacji nie opisano metody utajnienia kodu randomizacji, w związku z czym, ryzyko selekcji w tym zakresie zostało ocenione jako niejasne. Niejasne ryzyko związane było również z błędem detekcji – nie wskazano, czy ocena wyników dokonana została z zachowaniem zaślepienia. Ryzyko wystąpienia innych błędów jest niejasne z uwagi na fakt, że badanie BILCAP było częściowo finansowane przez firmę Roche będącą podmiotem odpowiedzialnym jednego z produktów leczniczych zawierających kapecytabinę (w publikacji wskazano, że fundator pełnił rolę doradczą przy projektowaniu badania, ale nie miał żadnej roli w jego prowadzeniu, zbieraniu, analizie, interpretacji danych oraz tworzeniu raportu). Ryzyko wystąpienia błędów selekcji w zakresie losowego przydziału do grup, utraty oraz raportowania w badaniu RCT BILCAP, zostało przez analityków Agencji ocenione jako niskie. Ocena analityków

Agencji jest zbieżna z oceną RoB przeprowadzoną przez autorów publikacji Kish 2020 (patrz. tab. 7. w niniejszym opracowaniu).

Ograniczenia badań i analizy

- Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej; pomimo pojawiających się nowych publikacji (w porównaniu do opracowania Agencji z 2017 r. OT.4321.5.2017), wciąż brakuje danych długoterminowych dowodzących o skuteczności kapecytabiny w poszczególnych wskazaniach ocenianych w niniejszym raporcie;
- W obu odnalezionych przeglądach systematycznych (Kish 2020, Ghidini 2018) dane dotyczące skuteczności kapecytabiny w ocenianych wskazaniach oparto na tym samym badaniu – BILCAP;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa CAP w populacji docelowej;
- Brak badań bezpośrednio porównujących kapecytabinę z innym aktywnym leczeniem;
- Przeglądy systematyczne włączone do niniejszego opracowania oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II – patrz. tabela 7. niniejszego raportu;
- W przeglądach systematycznych Kish 2020 oraz Ghidini 2018 wyniki badania BILCAP pochodzą z abstraktów konferencyjnych – jednocześnie należy mieć na uwadze, że w niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki z publikacji pełnotekstowej badania BILCAP (Primrose 2019), która została opublikowana po dacie przeprowadzenia przeglądu Ghidini 2018;
- w przeglądzie Ghidini 2018 nie podano daty przeprowadzenia wyszukiwania w bazach danych;
- W publikacji Primrose 2019 (BILCAP) przedstawiono wyniki OS, RFS i bezpieczeństwa, natomiast w odniesieniu do jakości życia zaznaczono, że wyniki te zostaną opublikowane, gdy wszyscy żyjący pacjenci osiągną minimalny okres obserwacji wynoszący 60 miesięcy;
- Na podstawie dostępnych danych niemożliwe było przeprowadzenie analizy profilu bezpieczeństwa terapii CAP względem komparatora – w opracowaniu wtórnym Kish 2020 dokonano porównania pośredniego CAP, GEM i GEMOX jedynie w zakresie skuteczności.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Analiza skuteczności – RCT BILCAP (Primrose 2019)

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Wymagany minimalny okres obserwacji w badaniu wynosił 24 miesiące i został osiągnięty w styczniu 2017, kiedy **mediana okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 60 mies. (IQR=37-60).**

Tabela 4. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez nawrotów (RFS)

Punkt końcowy	Analiza	CAP		OBS		CAP vs OBS		
		N	mediana mies. [95% CI]	N	mediana mies. [95% CI]	HR [95% CI]	wartość p	
OS	ITT	223	51,1 [34,6; 59,1]	224	36,4 [29,7; 44,5]	0,81 [0,63; 1,04]	0,097	
	PPA	210	53 [40; no]	220	36 [30; 44]	0,75 [0,58; 0,97]	0,028	
RFS	ITT	223	24,4 [18,6; 35,9]	224	17,5 [12,0; 23,8]	oszacowane dla okresu obserwacji 0-24 mies.	0,75 [0,58; 0,98]	0,033
						oszacowane dla okresu obserwacji 24-60 mies.	1,48 [0,80; 2,77]	0,21
	PPA	210	25,9 [19,8; 46,3]	220	17,4 [12,0; 23,7]	oszacowane dla okresu obserwacji 0-24 mies.	0,70 [0,54; 0,92]	0,0093
						oszacowane dla okresu obserwacji 24-60 mies.	1,55 [0,82; 2,93]	0,18

no – nie osiągnięto

W badaniu BILCAP w grupie CAP w porównaniu do OBS wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w analizie populacji zgodnej z protokołem badania. W populacji ITT nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy CAP a OBS w zakresie OS.

W obu analizach (ITT oraz PPA) między CAP a OBS wykazano znamienne statystycznie różnice w przeżyciu bez nawrotów oszacowane dla okresu obserwacji do 24 mies., natomiast dla okresu obserwacji od 24 do 60 mies. nie raportowano różnic IS.

Ponadto, w badaniu BILCAP wykonano analizę wrażliwości (uwzględniającą status węzłów chłonnych, stopień choroby oraz płeć pacjentów), w której wykazano istotne statystycznie różnice w OS na korzyść CAP w porównaniu z OBS: HR=0,71 [95% CI=0,55; 0,92], p=0,01.

Tabela 5. Wyniki dotyczące nawrotów choroby

Punkt końcowy	Analiza	CAP N=223	OBS N=224	CAP vs OBS	
		n (%)	n (%)	RR [95% CI]	wartość p
Nawrót choroby	ITT	134 (60)	146 (65)	0,92 [0,08; 1,06] [#]	0,267 [#]

no – nie osiągnięto;

[#] – obliczenia własne Agencji

W grupie CAP nawrót choroby raportowano u 134 (60%), natomiast w grupie OBS – u 146 (65%) pacjentów. Różnice nie były istotne statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa – RCT BILCAP (Primrose 2019)

Dawkowanie: Mediana dawki CAP wyniosła 1 250,0 mg/m² p.c. dwa razy na dobę (IQR=1 060,9-1 250,0).

Wszyscy z wyjątkiem 10 pacjentów (4%) otrzymali przynajmniej jeden cykl terapii CAP. 122 pacjentów (55%) ukończyło 8 cykli terapii CAP. Spośród 213 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię CAP, u 99 (46%) przynajmniej raz zredukowano dawkę.

Zgony raportowano u 114 (51%) pacjentów z grupy CAP oraz u 131 (58%) pacjentów z grupy OBS.

U 69 pacjentów (32%), którzy przerwali leczenie CAP z powodu toksyczności, najczęściej raportowano: zespół ręka-stopa (n=10, 14%), biegunkę (n=9, 13%), inne (n=21, 31%).

Zdarzenia niepożądane (AE) raportowano wyłącznie w grupie CAP, ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w obu grupach (CAP oraz OBS). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyniki bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AE) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Punkt końcowy		CAP	OBS
		n/N (%)	n/N (%)
AE		212/213 (99,5)	NR
AE 3. stopnia		94/213 (44)	
najczęstsze AE 3. stopnia	zespół ręka-stopa	43/213 (20)	
	biegunka	16/213 (8)	
	zmęczenie	16/213 (8)	
AE 4. stopnia		1/213 (<1)	
SAE		47/223 (21)	22/224 (10)

NR – nie raportowano

Zdarzenia niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów leczonych CAP. U 44% pacjentów raportowano AE 3. stopnia, najczęściej zespół ręka-stopa (20%), biegunkę (8%) oraz zmęczenie (8%). AE 4. stopnia raportowano u jednego pacjenta, było to niedokrwienie lub zawał serca („cardiac ischaemia or infarction”).

Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych**Tabela 7. Wyniki przeglądów systematycznych: Kish 2020, Ghidini 2018**

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu																		
Kish 2020 <u>Źródła finansowania:</u> bd <u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową oceniający terapie adjuwantowe wśród pacjentów, u których skutecznie dokonano resekcji raka dróg żółciowych.</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, abstrakty prezentowane na konferencjach ASCO.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało okres do 28.06.2018 r.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z histologicznie potwierdzonym rakiem dróg żółciowych (w tym z rakiem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; rakiem pęcherzyka żółciowego; oraz rakiem obejmującym zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe);</p> <p>I: chemioterapia lub chemioradioterapia adjuwantowa po kompletnej resekcji chirurgicznej (R0 lub R1);</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: przynajmniej jedno z następujących: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez nawrotów (RFS);</p> <p>S: RCT (III fazy).</p>	<p>Liczba wszystkich włączonych badań: 5 RCT, z czego do metaanalizy włączono 3 badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BILCAP – porównujące CAP (N=223) z obserwacją (N=224) u pacjentów z rakiem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; rakiem pęcherzyka żółciowego; oraz rakiem obejmującym zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe; • PRODIGE 12–ACCORD 18 – porównujące gemcytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną (GEMOX, N=95) z obserwacją (N=99) u pacjentów z rakiem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; rakiem pęcherzyka żółciowego; oraz rakiem obejmującym zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe; • BCAT – porównujące gemcytabiny (GEM, N=117) z obserwacją (N=108) u pacjentów z rakiem obejmującym zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe; • badania włączone tylko do analizy opisowej: ESPAC-3 (kwas folinowy+fluorouracyl, N=31 vs GEM, N=34 vs obserwacja, N=31) oraz Takada 2002 (mitomycyna, fluorouracyl, N=65 vs obserwacja, N=58). <p>Kapecytabina była przedmiotem oceny tylko w badaniu BILCAP – wyniki niniejszego badania zostały szczegółowo opisane powyżej.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego terapii adjuwantowych (NMA).</p> <p>Tabela 8. Wyniki porównania pośredniego – OS, RFS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Analiza (wg BILCAP)</th> <th>HR CAP vs GEM [95% CI]</th> <th>HR CAP vs GEMOX [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td>ITT</td> <td>0,80 [0,52; 1,25]</td> <td>0,75 [0,46; 1,24]</td> </tr> <tr> <td>PPA</td> <td>0,74 [0,48; 1,16]</td> <td>0,69 [0,42; 1,15]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">RFS</td> <td>ITT</td> <td>0,82 [0,53; 1,27]</td> <td>0,86 [0,56; 1,34]</td> </tr> <tr> <td>PPA</td> <td>0,76 [0,49; 1,18]</td> <td>0,81 [0,52; 1,25]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi schematami terapii adjuwantowej w raku dróg żółciowych.</p>	Punkt końcowy	Analiza (wg BILCAP)	HR CAP vs GEM [95% CI]	HR CAP vs GEMOX [95% CI]	OS	ITT	0,80 [0,52; 1,25]	0,75 [0,46; 1,24]	PPA	0,74 [0,48; 1,16]	0,69 [0,42; 1,15]	RFS	ITT	0,82 [0,53; 1,27]	0,86 [0,56; 1,34]	PPA	0,76 [0,49; 1,18]	0,81 [0,52; 1,25]	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd umiarkowanej jakości²</p> <p>Do oceny jakości badań randomizowanych włączonych do metaanalizy, autorzy przeglądu wykorzystali standardowe narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB).</p> <p>W każdym z badań ryzyko błędu wykonania (ang. <i>performance bias</i>) oceniono na wysokie – każde z badań było <i>open-label</i>, a grupy kontrolnej nie stanowiło placebo. Ponadto w każdym z badań ryzyko wystąpienia błędów selekcji oraz detekcji oceniono na niejasne. Ryzyko wystąpienia pozostałych błędów (utrata, raportowania, innych) oceniono na niskie.</p>
Punkt końcowy	Analiza (wg BILCAP)	HR CAP vs GEM [95% CI]	HR CAP vs GEMOX [95% CI]																		
OS	ITT	0,80 [0,52; 1,25]	0,75 [0,46; 1,24]																		
	PPA	0,74 [0,48; 1,16]	0,69 [0,42; 1,15]																		
RFS	ITT	0,82 [0,53; 1,27]	0,86 [0,56; 1,34]																		
	PPA	0,76 [0,49; 1,18]	0,81 [0,52; 1,25]																		

² umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przeгляд umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
		<p>Overall Surv Relapse Fre</p> <p>Ryc. 1. Porównanie pośrednie terapii adjuwantowych w zakresie OS i RFS [Kish 2020]</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> Należy mieć na uwadze, że analiza wykazała wyraźny trend faworyzujący kapecytabinę jako terapię adjuwantową w porównaniu z samą GEM lub schematem GEMOX (patrz. ryc. 1 przedstawiona powyżej).</p>	
<p>Ghidini 2018</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktów interesów</p>	<p>Przegląd systematyczny oceniający leczenie raka dróg żółciowych (w tym, leczenie adjuwantowe choroby resekcyjnej). Przeszukane bazy: MEDLINE, baza abstraktów prezentowanych na konferencjach ASCO (2018 r.).</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z rakiem dróg żółciowych;</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania. Kapecytabina była przedmiotem oceny w jednym z nich – BILCAP (poniżej przedstawione wyniki skuteczności z badania BILCAP pochodzą z abstraktów konferencyjnych – do 2018 r.):</p> <ul style="list-style-type: none"> nie wykazano istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy porównywanymi grupami (mediana OS wyniosła 51 mies. w gr. CAP i 36 mies. w gr. OBS, HR=0,8, p=0,097); różnice istotne statystycznie wykazano w: analizie zgodnej z protokołem badania (PPA), gdzie mediana OS była istotnie większa w grupie CAP w porównaniu do OBS (odpowiednio 53 vs 36 mies., p=0,028) oraz w analizie wrażliwości po uwzględnieniu statusu węzłów chłonnych, stopnia choroby i płci (HR=0,71, p<0,01); analiza podgrup: <ul style="list-style-type: none"> wykazała poprawę w zakresie przeżycia wskutek terapii adjuwantowej dla resekcji o marginesie R0 (HR=0,73), korzyść ta była gorsza w grupie z resekcją o marginesie R1 (HR=0,90); 	<p><u>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd krytycznie niskiej jakości³</u></p>

³ krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jedną wadą krytyczną; nie należy opierać wnioskowania na przeglądach krytycznie niskiej jakości; nie zapewniają one kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>I: terapie w kierunku raka dróg żółciowych (z wyjątkiem procedur chirurgicznych i transplantacji);</p> <p>C, O, S: nie określono.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ nie wykazano korzyści z terapii CAP raka dróg żółciowych okolic wnęki (HR=1,08), natomiast wykazano korzyść w OS w kohorcie z zewnątrzwątrobowym rakiem dróg żółciowych (HR=0,70); ○ CAP wykazała skuteczność niezależnie od objęcia węzłów chłonnych chorobą; przy czym w grupie z chorobą obejmującą węzły chłonne 2-letnie OS było mniejsze (50%) w porównaniu z grupą bez zajęcia węzłów chłonnych (80%); ○ terapia wykazała większą skuteczność u mężczyzn (HR=0,70) niż u kobiet (HR=0,93). <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> terapia adjuwantowa z zastosowaniem kapecytabiny istotnie poprawia wyniki pacjentów i powinna być zawsze proponowana pacjentom po operacji.</p>	

bd – brak danych; R0, R1 – margines chirurgiczny

3.2. Podsumowanie

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego Agencji z 2017 r. odnaleziono dwie publikacje wtórne – przeglądy systematyczne Kish 2020 i Ghidini 2018 oraz RCT BILCAP (Primrose 2019), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania kapecytabiny w terapii adjuwantowej nowotworów dróg żółciowych. Wyniki badania RCT BILCAP przedstawione w odnalezionych przeglądach systematycznych (oraz w poprzednim raporcie Agencji, OT.4321.5.2017) pochodziły z abstraktów konferencyjnych. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu opisano je na podstawie publikacji pełnotekstowej.

W zakresie skuteczności, w badaniu BILCAP w grupie CAP w porównaniu do OBS wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS w analizie populacji zgodnej z protokołem badania (w populacji ITT tych różnic nie wykazano). W obu analizach (ITT oraz PPA) między ocenianą interwencją, a grupą obserwacji wykazano znamienne statystycznie różnice w przeżyciu bez nawrotów oszacowane dla okresu obserwacji do 24 mies., natomiast dla okresu obserwacji od 24 do 60 mies. różnic IS nie raportowano. Analiza wrażliwości (uwzględniająca status węzłów chłonnych, stopień choroby oraz płeć pacjentów) wykazała istotne statystycznie różnice w OS na korzyść CAP w porównaniu z OBS: HR=0,71 [95% CI=0,55; 0,92], p=0,01.

W obu odnalezionych opracowaniach wtórnych w ramach oceny skuteczności kapecytabiny włączono badanie BILCAP. Autorzy przeglądu systematycznego Ghidini 2018, na podstawie wyników w/w badania wskazali, że terapia adjuwantowa z zastosowaniem kapecytabiny istotnie poprawia wyniki pacjentów i powinna być zawsze proponowana pacjentom po operacji. Natomiast, w publikacji Kish 2020 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie CAP, GEM oraz GEMOX – wykazano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi schematami terapii adjuwantowej w raku dróg żółciowych. Należy jednak mieć na uwadze, że autorzy analizy wskazali na wyraźny trend faworyzujący kapecytabinę jako terapię adjuwantową w porównaniu z samą GEM lub schematem GEMOX (patrz. ryc. 1., w rozdz. 3.1.3. niniejszego opracowania).

W zakresie bezpieczeństwa, w badaniu BILCAP zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w grupie CAP, a ciężkie zdarzenia niepożądane – w obu grupach (CAP oraz OBS). Zgony raportowano u 114 (51%) pacjentów z grupy CAP oraz u 131 (58%) pacjentów z grupy OBS. Zdarzenia niepożądane raportowano u prawie wszystkich pacjentów leczonych CAP (n/N=212/213). U 44% pacjentów raportowano AE 3. stopnia, najczęściej: zespół rękostopa (20%), biegunkę (8%) oraz zmęczenie (8%). AE 4. stopnia raportowano u jednego pacjenta (niedokrwienie lub zawał serca).

We włączonych do przeglądu opracowaniach wtórnych nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego zidentyfikowano komunikaty EMA oraz URPL z 2020 r. skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia, w których wskazano, że u pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropiryminy (DPD) występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności podczas leczenia fluoropirydynami, w tym kapecytabiną. W związku z powyższym zalecane jest wykonywanie badań fenotypowych i/lub genotypowych przed rozpoczęciem leczenia fluoropirydynami. Leczenie produktami zawierającymi kapecytabinę jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem całkowitym brakiem aktywności DPD, a u pacjentów z częściowym niedoborem należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (EC EMA 2020, URPL 2020).

Do ograniczeń analizy należy głównie brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej. Włączone przeglądy systematyczne były umiarkowanej (Kish 2020) i krytycznie niskiej jakości (Ghidini 2020) wg skali AMSTAR II. O ile przeglądy umiarkowanej jakości umożliwiają wnioskowanie i mogą zapewnić kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym, to wnioskowanie na podstawie opracowań niskiej jakości należy przeprowadzać ze szczególną ostrożnością.

Dodatkowo, w toku prac nad niniejszym raportem zidentyfikowano badania aktualnie trwające, m.in. badanie RCT ACTICCA-1 (ClinicalTrials.gov: NCT02170090⁴), oceniające skuteczność terapii adjuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatyną w porównaniu do terapii standardowej (obserwacja lub kapecytabina+obserwacja). Szacowana data zakończenia badania to kwiecień 2023 r. (szacowana data zakończenia etapu badania dla pierwszorzędnego punktu końcowego to kwiecień 2021 r.). Ponadto zidentyfikowano badanie NCT02548195⁵ (RCT, III fazy) porównujące schemat kapecytabina + oksaliplatyna z kapecytabiną w monoterapii wśród pacjentów z rakiem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych. Według bazy ClinicalTrials.gov dane dot. tego badania nie były aktualizowane w ciągu ostatnich 2 lat, toteż uzyskało ono status nieznan. Natomiast

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02170090>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548195>

według przeglądu niesystematycznego Belkouz z 2020 r. ostatecznych wyników ww. badania należy spodziewać się w ciągu najbliższych kilku lat (Belkouz 2020).

W poprzednim raporcie Agencji z 2017 r. nie odnaleziono wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii lekowej. Natomiast, włączono 1 badanie prospektywne (oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego, w tym CAP, wśród pacjentów po radykalnej resekcji z powodu raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego), analizę retrospektywną (w której porównywano skuteczność stosowania chemioterapii uzupełniającej, w tym CAP w monoterapii oraz w skojarzeniu z GEM, z brakiem jej stosowania u pacjentów po resekcji nowozdiagnozowanego raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) oraz opis przypadku (dotyczący bezpieczeństwa stosowania CAP w skojarzeniu z oksilaplatiną u pacjentki z gruczolakorakiem brodawki Vatera). Ponadto, opisano abstrakty konferencyjne z wynikami z badania BILCAP (szczegóły patrz. rozdz. 3.1.2. niniejszego opracowania).

Wyniki przedstawione w opracowaniu Agencji z 2017 r., szczególnie wyniki badania BILCAP (wtedy jeszcze nieopublikowanego w publikacji pełnotekstowej) wskazywały na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kapecytabiny jako leczenia uzupełniającego, po chirurgicznym usunięciu raka przewodów żółciowych (ORP 373/2017, OT.4321.5.2017).

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Ghidini 2018	Ghidini M, et al., Biliary tract cancer: current challenges and future prospects, <i>Cancer Manag Res.</i> 2019; 11: 379–388.
Kish 2020	Kish M, et al., A systematic review and network meta-analysis of adjuvant therapy for curatively resected biliary tract cancers, <i>Curr Oncol.</i> 2020 Feb; 27(1): e20–e26.
Primrose 2019	Primrose JN, et al., Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study, <i>Lancet Oncol.</i> 2019 May;20(5):663-673.
Rekomendacje kliniczne	
ACS 2018	American Cancer Society, Treating Gallbladder Cancer, 1.800.227.2345. (https://www.cancer.org/cancer/gallbladder-cancer/treating/chemotherapy.html , dostęp: 09.10.2020 r.)
AHS 2019	Alberta Health Services, Cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, March 2019, Clinical Practice Guideline GI-010, Version 5 (https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi010-biliary.pdf , dostęp: 09.10.2020 r.)
ASCO 2019	Shroff RT, et al., Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline, <i>J Clin Oncol.</i> 2019 Apr 20;37(12):1015-1027.
ENS-CCA 2020	Banales JM, et al., Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management, <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2020 Sep;17(9):557-588.
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, Hepatobiliary Cancers, version 5.2020 – August 4, 2020.
NIH-NCI 2020	National Cancer - National Institutes of Health, Gallbladder Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional Version (https://www.cancer.gov/types/gallbladder/hp/gallbladder-treatment-pdq , dostęp: 09.10.2020 r.)
PTG-E 2018	Hartleb M, et al., Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), <i>Gastroenterologia Praktyczna</i> , 2/2018, s.5-32.
Pozostałe publikacje	
Belkouz 2020	Belkouz A, et al., Advances in adjuvant therapy of biliary tract cancer: an overview of current clinical evidence based on phase II and III trials, <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2020 Jul;151:102975.
ChPL Capecitabine Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord (data ostatniej aktualizacji: 03.08.2020 r.)
ChPL Capecitabine Glenmark	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Glenmark (data ostatniej aktualizacji: 06.03.2020 r.)
ChPL Ecansya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ecansya (data ostatniej aktualizacji: 31.07.2020 r.)
ChPL Xeloda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda (data ostatniej aktualizacji: 27.07.2020 r.)
EC EMA 2020	EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal , dostęp: 09.10.2020 r.)
Obwieszczenie MZ z dn. 24.08.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.60)
ORP 373/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie substancji czynnej kapecytabina we wskazaniach pozarejestryjnych: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0); brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1); zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8); drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9); w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych. (http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5177-144-2017-zlc , dostęp: 09.10.2020 r.)

OT.4321.5.2017	Kapecytabina we wskazaniach: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vater (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9), (w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leku zawierającego daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: OT.4321.5.2017. Data ukończenia: 8 listopada 2017 r.
URPL 2020	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Produkty zawierające 5-fluorouracyl podawany dożylnie, kapecytabinę i tegafur: Badania przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności (http://urpl.gov.pl/pl/produkty-zawieraj%C4%85ce-5-fluorouracyl-kapecytabin%C4%99-i-tegafur-badania-przed-rozpoz%C4%99ciem-leczenia-w-0 , dostęp: 09.10.2020 r.)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających kapecytabinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24.08.2020 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN#	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
grupa limitowa: 1006.0, capecitabinum							
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	136,08	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	75,49	79,26	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	503,28	528,44	453,60	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	113,40	119,07	68,04	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	756,00	793,80	453,60	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	453,60	bezpłatny	0

– numery w tabeli są numerami GTIN.

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via Pubmed (data aktualizacji wyszukiwania: 18.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#38	<pre> ((((("Vater"[Title/Abstract] OR "vater*"[Title/Abstract] OR "Hepatopancreatic"[Title/Abstract] AND ("Ampulla"[Title/Abstract] OR "ampull*"[Title/Abstract] OR "papill*"[Title/Abstract])) OR (("papilla"[Title/Abstract] OR "papill*"[Title/Abstract] AND ("major"[Title/Abstract] OR "greater"[Title/Abstract] AND "duodenal"[Title/Abstract] OR "Ampulla of Vater"[MeSH Terms]) AND ("carcinom*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))) OR ("bile ducts, extrahepatic"[MeSH Terms] OR ("bile"[Title/Abstract] OR "biliary"[Title/Abstract] AND ("duct"[Title/Abstract] OR "duct*"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract] OR "trac*"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "system*"[Title/Abstract] OR "tree"[Title/Abstract] AND ("carcinom*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))) OR ("Gallbladder Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Gallbladder"[Title/Abstract] OR "gallblad*"[Title/Abstract] OR "gall blad*"[Title/Abstract] OR "gall blad*"[Title/Abstract] AND ("carcinom*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))) OR ("klatskin*"[Title/Abstract] AND ("carcinom*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))) OR (("Cholangiocellular"[Title/Abstract] AND ("carcinom*"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas*"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))) OR </pre>	61

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"Neoplasms"[MeSH Terms])) OR (("klatskin"[Title/Abstract] AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms])) OR ("Cholangiocellular"[Title/Abstract] AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms])) OR "cholangiocarcinom"[Title/Abstract] OR ("Cholangiocarcinoma"[MeSH Terms] OR "Klatskin Tumor"[MeSH Terms]))	
#35	(((("Vater"[Title/Abstract] OR "vater"[Title/Abstract] OR "Hepatopancreatic"[Title/Abstract]) AND ("Ampulla"[Title/Abstract] OR "ampull"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract])) OR ((("papilla"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract]) AND ("major"[Title/Abstract] OR "greater"[Title/Abstract]) AND "duodenal"[Title/Abstract]) OR "Ampulla of Vater"[MeSH Terms]) AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))	5 301
#34	(((("Vater"[Title/Abstract] OR "vater"[Title/Abstract] OR "Hepatopancreatic"[Title/Abstract]) AND ("Ampulla"[Title/Abstract] OR "ampull"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract])) OR ((("papilla"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract]) AND ("major"[Title/Abstract] OR "greater"[Title/Abstract]) AND "duodenal"[Title/Abstract]) OR "Ampulla of Vater"[MeSH Terms]	10 698
#33	"Ampulla of Vater"[MeSH Terms]	8 941
#32	("papilla"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract]) AND ("major"[Title/Abstract] OR "greater"[Title/Abstract]) AND "duodenal"[Title/Abstract]	587
#31	"duodenal"[Title/Abstract]	60 470
#30	"major"[Title/Abstract] OR "greater"[Title/Abstract]	2 508 814
#29	"papilla"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract]	140 960
#28	("Vater"[Title/Abstract] OR "vater"[Title/Abstract] OR "Hepatopancreatic"[Title/Abstract]) AND ("Ampulla"[Title/Abstract] OR "ampull"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract])	4 084
#27	"Ampulla"[Title/Abstract] OR "ampull"[Title/Abstract] OR "papill"[Title/Abstract]	150 027
#26	"Vater"[Title/Abstract] OR "vater"[Title/Abstract] OR "Hepatopancreatic"[Title/Abstract]	5 865
#25	"bile ducts, extrahepatic"[MeSH Terms] OR (("bile"[Title/Abstract] OR "biliary"[Title/Abstract]) AND ("duct"[Title/Abstract] OR "duct"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract] OR "trac"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "tree"[Title/Abstract]) AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))	45 092
#24	"bile ducts, extrahepatic"[MeSH Terms]	24 069
#23	"Gal bladder Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Gal bladder"[Title/Abstract] OR "gallblad"[Title/Abstract] OR "gall blad"[Title/Abstract]) AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))	15 360
#22	("bile"[Title/Abstract] OR "biliary"[Title/Abstract]) AND ("duct"[Title/Abstract] OR "duct"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract] OR "trac"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "tree"[Title/Abstract]) AND ("carcinom"[Title/Abstract] OR "Carcinoma"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "neoplas"[Title/Abstract] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "cancers"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumors"[Title/Abstract] OR "tumours"[Title/Abstract] OR ("Carcinoma"[MeSH Terms] OR "Neoplasms"[MeSH Terms]))	25 223
#21	("bile"[Title/Abstract] OR "biliary"[Title/Abstract]) AND ("duct"[Title/Abstract] OR "duct"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract] OR "trac"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "tree"[Title/Abstract])	85 959
#20	"duct"[Title/Abstract] OR "duct"[Title/Abstract] OR "tract"[Title/Abstract] OR "trac"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "system"[Title/Abstract] OR "tree"[Title/Abstract]	4 665 641

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	"bile"[Title/Abstract] OR "biliary"[Title/Abstract]	164 807
#18	("Gallbladder"[Title/Abstract] OR "gallblad*" [Title/Abstract] OR "gall blad*" [Title/Abstract] OR "gall blad*" [Title/Abstract]) AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))	13 959
#17	"Gal bladder" [Title/Abstract] OR "gallblad*" [Title/Abstract] OR "gall blad*" [Title/Abstract] OR "gall blad*" [Title/Abstract]	40 628
#16	"Gal bladder Neoplasms" [MeSH Terms]	8 792
#15	("klatskin*" [Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))) OR (("Cholangiocellular" [Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))) OR "cholangiocarcinom*" [Title/Abstract] OR ("Cholangiocarcinoma" [MeSH Terms] OR "Klatskin Tumor" [MeSH Terms]))	16 047
#14	"klatskin*" [Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))	575
#13	"klatskin*" [Title/Abstract]	583
#12	("Cholangiocellular" [Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))) OR "cholangiocarcinom*" [Title/Abstract] OR ("Cholangiocarcinoma" [MeSH Terms] OR "Klatskin Tumor" [MeSH Terms])	15 913
#11	"Cholangiocellular" [Title/Abstract] AND ("carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR ("Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]))	1 091
#10	"Cholangiocellular" [Title/Abstract]	1 121
#9	"cholangiocarcinom*" [Title/Abstract]	13 510
#8	"Cholangiocarcinoma" [MeSH Terms] OR "Klatskin Tumor" [MeSH Terms]	9 387
#6	"carcinom*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract] OR "Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]	4 279 931
#5	"Carcinoma" [MeSH Terms] OR "Neoplasms" [MeSH Terms]	3 361 702
#4	"carcinom*" [Title/Abstract] OR "carcinoma" [Title/Abstract] OR "neoplasm" [Title/Abstract] OR "neoplas*" [Title/Abstract] OR "cancer" [Title/Abstract] OR "cancers" [Title/Abstract] OR "tumor" [Title/Abstract] OR "tumour" [Title/Abstract] OR "tumors" [Title/Abstract] OR "tumours" [Title/Abstract]	3 194 819
#3	"Capecitabine" [MeSH Terms] OR ("Capecitabine" [Title/Abstract] OR (("N" [All Fields] AND 4[UID]) AND "pentyloxycarbonyl 5 deoxy 5 fluorocytidine" [Title/Abstract]) OR (("N" [All Fields] AND 4[UID]) AND "pentyloxycarbonyl 5 deoxy 5 fluorocytidine" [Title/Abstract]) OR (((("5" [All Fields] AND "deoxy" [All Fields] AND "5" [All Fields] AND "fluoro" [All Fields] AND "n4" [All Fields]) AND "pentyloxycarbonyl" [All Fields]) AND "cytidine" [Title/Abstract]) OR (({TermNotFound} AND "pentyloxycarbonyl" [All Fields]) AND "cytidine" [Title/Abstract]) OR ("ro" [All Fields] AND "091978" [Title/Abstract]) OR ("ro" [All Fields] AND "091978" [Title/Abstract]) OR "ro09-1978" [Title/Abstract] OR "ro09-1978" [Title/Abstract] OR "ro091978" [Title/Abstract] OR "Xeloda" [Title/Abstract] OR "capecitab*" [Title/Abstract])	7 168
#2	"capecitabine" [Title/Abstract] OR (("N" [All Fields] AND 4[UID]) AND "pentyloxycarbonyl 5 deoxy 5 fluorocytidine" [Title/Abstract]) OR (("N" [All Fields] AND 4[UID]) AND "pentyloxycarbonyl 5 deoxy 5 fluorocytidine" [Title/Abstract])	6 422

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	5 fluorocytidine"[Title/Abstract] OR (((("5"[All Fields] AND "deoxy"[All Fields] AND "5"[All Fields] AND "fluoro"[All Fields] AND "n4"[All Fields] AND "pentylloxycarbonyl"[All Fields] AND "cytidine"[Title/Abstract] OR ({TermNotFound} AND "pentylloxycarbonyl"[All Fields] AND "cytidine"[Title/Abstract] OR ("ro"[All Fields] AND "09 1978"[Title/Abstract] OR ("ro"[All Fields] AND "091978"[Title/Abstract] OR "ro09-1978"[Title/Abstract] OR "ro09-1978"[Title/Abstract] OR "ro091978"[Title/Abstract] OR "Xeloda"[Title/Abstract] OR "capecitab*"[Title/Abstract]	
#1	"Capecitabine"[MeSH Terms]	4 338

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.09.2020 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1 189
#2	(capecitabine):ti,ab,kw OR (capecitab*):ti,ab,kw	3 805
#3	(ro091978):ti,ab,kw	3
#4	(ro 09 1978):ti,ab,kw	10
#5	(ro 091978):ti,ab,kw	10
#6	(ro-091978):ti,ab,kw	0
#7	(ro09 1978):ti,ab,kw	4
#8	(Xeloda):ti,ab,kw OR (Ecansya):ti,ab,kw OR (Capecitalox):ti,ab,kw OR (Symloda):ti,ab,kw OR (Xalvobin):ti,ab,kw	334
#9	(Apecitab):ti,ab,kw	0
#10	(N(4) pentylloxycarbonyl 5' deoxy 5 fluorocytidine):ti,ab,kw	0
#11	(5' deoxy 5 fluoro n4 (pentylloxycarbonyl)cytidine):ti,ab,kw	1
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	3 827
#13	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	213
#14	MeSH descriptor: [Gallbladder Neoplasms] explode all trees	84
#15	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	219
#16	MeSH descriptor: [Ampulla of Vater] explode all trees	156
#17	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	425
#18	(carcinoma OR carcinom* OR neoplasm OR neoplas* OR cancer OR cancers OR tumor OR tumour OR tumors OR tumours):ti,ab,kw	205 389
#19	(Cholangiocellular):ti,ab,kw	19
#20	#18 AND #19	19
#21	(Cholangiocarcinom*):ti,ab,kw	662
#22	MeSH descriptor: [Klatskin Tumor] explode all trees	20
#23	(klatskin*):ti,ab,kw	30
#24	#23 AND #18	30
25	#20 OR #21 OR #24	684
26	(Gallbladder):ti,ab,kw OR (Gallblad*):ti,ab,kw OR (Gall blad*):ti,ab,kw OR (Gall-blad*):ti,ab,kw	2 809
27	#18 AND #26	622
28	(bile OR biliary):ti,ab,kw AND (duct OR duct* OR trac* OR tract OR system OR system* OR tree):ti,ab,kw	5 362
29	#18 AND #28	1 966
30	(Vater OR Vater* OR Hepatopancreatic):ti,ab,kw AND (Ampulla OR Ampull* OR papill*):ti,ab,kw	354
31	(papilla OR papilla*):ti,ab,kw AND (major OR greater):ti,ab,kw AND (duodenal):ti,ab,kw	65
32	#30 OR #31	394
33	#18 AND #32	205

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
34	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #25 OR #27 OR #29 OR #33	2 591
35	#12 AND #34	99
36	#12 AND #34 <i>with Publication Year from 2017 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Oct 2017 and Dec 2020, in Trials</i>	46