



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kapecytabina
we wskazaniu:

nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia
pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu
z gemcytabiną (ICD-10: C25)

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

Raport nr: OT.4221.19.2022

(Aneks do opracowań nr: OT.4321.29.2019,
BOR.434.21.2016)

Data ukończenia: 11 maja 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem w 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. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, 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: dane osobowe.

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. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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 przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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. 2176, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913, z późn. zm.).

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	7
3.1. Nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
3.2. Podsumowanie.....	12
4. Źródła.....	13
5. Załączniki.....	14
5.1. Wykaz leków zawierających kapecytabinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.29.2019 i BOR.434.21.2016. Na podstawie ww. opracowań wydano dwie pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 177/2019¹ i nr 212/2016² w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej capecitabinum³ we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25).

Obecnie refundowane są 4 produkty lecznicze (8 prezentacji) zawierające kapecytabinę w tabletkach powlekanych w dawce 150 mg, 300 mg i 500 mg. Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach analizowanego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/5084-wykaz-obowiazujacych-opinii>

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4673-156-2016-zlc>

³ W zleceniu MZ wystąpił błąd pisarski: capecitabinum

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 26.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (<http://www.ptg-e.org.pl/>)
- europejskie i międzynarodowe:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
 - European Society of Digestive Oncology (<http://www.esdo.eu/>);
 - United European Gastroenterology (<https://www.ueg.eu/>);
 - International Society of Gastrointestinal Oncology (<http://www.isgionc.org/>);
 - World Gastroenterology Organisation (<http://www.worldgastroenterology.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *pancreas/pancreatic cancer/neoplasm/tumor/adenocarcinoma; rak /nowotwór trzustki*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne kliniczne: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 roku dotyczące leczenia systemowego chorych na nowotwory lite (w tym nowotwór trzustki) w trakcie pandemii SARS-CoV-2 oraz stanowisko UEG i naukowców europejskich z 2021 roku odnoszące się do gruczolakoraka przewodowego trzustki. W wytycznych PTOK 2020 schemat leczenia gemcytabiną i kapecytabiną (GEM-CAP) w ramach chemioterapii uzupełniającej jest wskazany jako opcja drugiego wyboru po schemacie mFOLFIRINOX, jednocześnie zwrócono uwagę na korzyść z jego stosowania utrzymującą się mimo wdrożenia > 12 tygodni od resekcji. Stanowisko UEG 2021 zwraca uwagę na to, iż pomimo faktu, że schemat mFOLFIRINOX jest zalecany jako preferowany sposób leczenia, trzeba mieć na uwadze, że w badaniu PRODIGE 24 brali udział wysoce wyselekcjonowani pacjenci z bardziej korzystnym rokowaniem niż w badaniu ESPAC-4, gdzie stosowano schemat GEM-CAP, stąd mogą występować różnice między tymi dwoma schematami w przeżyciu całkowitym w różnych podgrupach pacjentów.

Odnalezione zalecenia są częściowo spójne z informacjami przedstawionymi w raporcie OT.4321.29.2019. Wówczas tylko jedno odnalezione zalecenie (nadal obowiązujące europejskie wytyczne ESMO 2019) wymieniały terapię skojarzoną GEM+CAP jako jedną z opcji terapeutycznych po resekcji nowotworu, natomiast w dwóch innych wytycznych (Polskiego Klubu Trzustkowego z 2019 r. i Europejskiej Grupy Badawczej ds. Torbielowatych Guzów Trzustki z 2018 r.) odniesiono się do monoterapii gemcytabiną.

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>PTOK 2020 Polska</p>	<p>Leczenie systemowe chorych na nowotwory lite w trakcie pandemii SARS-CoV-2 – kompleksowe rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</p> <p>Rak trzustki:</p> <p><i>Chemioterapia uzupełniająca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – mFOLFIRINOX (12 cykli IRI 150 mg/m²; OXA 85 mg/m²; leukoworyna 400 mg/m²; 5-FU 2400 mg/m²) q2w, – opcja preferowana – należy utrzymywać zakładaną intensywność dawkowania. mFOLFIRINOX jest schematem o najwyższej skuteczności, preferowanym u chorych w dobrym stanie sprawności (istnieje możliwość redukcji długości hospitalizacji o połowę przez zastosowanie domowego infuzora do długich wlewów 5-FU), – Gemcytabina (1000 mg/m²) ± kapecytabina (1650 mg/m²) d. 1., 8. co 21 dni. Schemat GEM-CAP u chorych w dobrym stanie sprawności jest opcją drugiego wyboru, przy braku dostępności łóżek szpitalnych, infuzorów oraz braku możliwości przekierowania chorego do innego ośrodka. W 2 badaniach retrospektywnych korzyść z leczenia adjuwantowego utrzymywała się mimo jego wdrożenia > 12 tygodni od resekcji. Rozważyć opóźnienie rozpoczęcia leczenia adjuwantowego na czwarty miesiąc po resekcji, szczególnie u chorych z powolną rekonwalescencją.
<p>UEG 2021 Europa</p>	<p>Stanowisko UEG i naukowców europejskich odnoszące się do gruczolakoraka przewodowego trzustki (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)</p> <p>Chemioterapia adjuwantowa (gemcytabina-fluoropirymidyna/mFOLFIRINOX) jest powszechnie stosowana w leczeniu raka trzustki. Wpływ powyższego leczenia na przeżycie w PDAC jest istotny, ale nadal obserwuje się nawrót choroby w ciągu 3 lat u 60%–70% pacjentów. Systematyczne stosowanie chemioterapii adjuwantowej spowodowało wzrost 5-letniego przeżycia od 8% przy samej resekcji, do 30%–50%, gdy następowała po niej 6-miesięczna chemioterapia skojarzona. Najdłuższe przeżycie całkowite osiągnęte jest podczas stosowania schematu mFOLFIRINOX (zmodyfikowany kwas folinowy, 5-fluorouracyl [5-FU], irynotekan i oksaliplatyna), ale schemat ten wiąże się z dodatkową toksycznością i częstymi hospitalizacjami w porównaniu do schematu uwzględniającego gemcytabinę i kapecytabinę. Chociaż mFOLFIRINOX jest zalecany jako preferowany sposób leczenia, trzeba mieć na uwadze, że w badaniu PRODIGE 24 brali udział wysoce wyselekcjonowani pacjenci z bardziej korzystnym rokowaniem niż w badaniu ESPAC-4, stąd mogą występować różnice między tymi dwoma schematami w przeżyciu całkowitym w różnych podgrupach pacjentów.</p>

5-FU – 5-fluorouracyl; d. – dzień; GEM-CAP – gemcytabina-kapecytabina; IRI – irynotekan; OXA – oksaliplatyna; PDAC – gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*); PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; q2w – raz na 2 tygodnie (ang. once every two weeks); UEG – United European Gastroenterology.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w leczeniu nowotworu złośliwego trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.04.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 21.05.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4321.29.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci ze złośliwym nowotworem trzustki.

Interwencja: kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną stosowana w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku do niniejszego opracowania (rozdz. 5.2).

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 3 publikacje⁴:

- metaanalizę **Jesus 2021** porównującą skuteczność najczęściej stosowanych złożonych schematów chemioterapii adjuwantowej (uzupełniającej) u pacjentów po przeprowadzonej resekcji raka trzustki tj. mFOLFIRINOX⁵, GEM-CAP, GEM-NAB;
- przegląd systematyczny z metaanalizą **Kharat 2021** porównującą skuteczność i bezpieczeństwo schematów FOLFIRINOX⁶, GEM-CAP, GEM-NAB stosowanych w pooperacyjnym leczeniu adjuwantowym u pacjentów z resekcyjnym rakiem trzustki oraz w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki;
- przegląd systematyczny z metaanalizą **Parmar 2020** porównującą pooperacyjne leczenie uzupełniające w resekcyjnym gruczolakoraku trzustki.

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę metaanaliz włączonych do analizy.

Jesus 2021

Celem przeprowadzonej metaanalizy z podejściem Bayesa było określenie względnej skuteczności głównych schematów chemioterapii złożonej stosowanej u chorych na raka trzustki w leczeniu uzupełniającym tj. mFOLFIRINOX, gemcytabiny plus kapecytabina (GEM-CAP) i gemcytabiny plus nab-paklitaksel (GEM-NAB).

⁴ Do analizy włączono najnowsze przeglądy systematyczne i metaanalizy, nie przedstawiono danych dla badań RCT z uwagi na to, że zostały one zawarte i przedstawione w uwzględnionych metaanalizach.

⁵ Zmodyfikowany schemat 5-fluorouracyl/irinotecan/oksaliplatyna.

⁶ W publikacji Kharat 2021, napisano o porównaniu względem schematu FOLFIRINOX, jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu PRODIGE24 stosowano schemat zmodyfikowany mFOLFIRINOX.

Dane zostały zaczerpnięte z oryginalnych publikacji dla 3 badań RCT:

- ESPAC-4 (Neoptolemos 2017): GEM (N=336) vs GEM-CAP (N=364),
- PRODIGE 24 (Conroy 2018): GEM (N=246) vs mFOLFIRINOX (N=247),
- AFACT (Tempero 2019): GEM (N=434) vs GEM-NAB (N=432).

Dodatkowo dla badań ESPAC-4 i AFACT, uwzględniono dane dotyczące przeżycia dostępne w formie abstraktów konferencyjnych Neoptolemos 2020 oraz Reni 2020.

Mediana okresu obserwacji w uwzględnionych badaniach wynosiła od 33,6 do 53,3 miesiąca. W metaanalizie schematy polichemioterapii porównano w zakresie przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) przez wspólne ramie referencyjne tj. monoterapię gemcytabiną. Przeprowadzono symulacje Monte Carlo wykorzystujące łańcuchy Markowa z modelem efektów stałych. Skuteczność względną mierzono za pomocą hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR).

Kharat 2021

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą mający na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu FOLFIRINOX względem schematów GEM-CAP oraz GEM-NAB u pacjentów z rakiem trzustki. Do przeglądu włączono 9 badań RCT obejmujących 6 564 pacjentów, z czego 6 badań dotyczyło terapii pierwszej linii u pacjentów z rakiem zaawansowanym (N = 4 475), natomiast 3 badania dotyczyły leczenia adjuwantowego pacjentów po resekcji raka trzustki (N = 2 089):

- ESPAC-4 (Neoptolemos 2017): GEM vs GEM-CAP,
- PRODIGE 24 (Conroy 2018): GEM vs mFOLFIRINOX,
- AFACT (Tempero 2019): GEM vs GEM-NAB.

W publikacji nie przedstawiono informacji o okresie obserwacji. Wszystkie wyniki dotyczące przeżycia pacjentów zostały ocenione na podstawie współczynników HR i 95% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI) dostępnych w opublikowanych badaniach. Wariancje wyznaczono przy użyciu CI. Łączne efekty dla OS i DFS/RFS (ang. *relapse-free survival*)/PFS (ang. *progression-free survival*) mierzono za pomocą modelu efektów losowych, w celu wyznaczenia zbiorczego HR zastosowano bezpośrednią metaanalizę parami (ang. *pairwise direct metaanalysis*). Analizę zdarzeń niepożądanych ograniczono do wybranych zdarzeń 3. i 4. stopnia: neutropenii, anemii, zmęczenia i biegunki. Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) oceniano na podstawie (ang. *risk ratio*, RR), a w celu wyznaczenia zbiorczego RR zastosowano bezpośrednią metaanalizę parami.

Parmar 2020

Przegląd systematyczny wraz z metaanalizą sieciową. Do badania włączono 11 badań RCT, obejmujących łącznie 4 920 pacjentów po przeprowadzeniu resekcji raka trzustki. Pięć badań oceniało chemioterapię uzupełniającą w porównaniu z wyłączną obserwacją:

- CONKO-001: GEM vs Obs. (obserwacja),
- JSAP-02: GEM vs Obs.,
- ESPAC-3 (v1): 5-FU + FA (5-fluorouracyl + kwas folinowy) vs Obs.,
- ESPAC-1 Plus: 5-FU + FA vs Obs.,
- ESPAC-1: 5-FU + FA vs Obs.,

Natomiast 6 badań porównywało dwie różne chemioterapie adjuwantowe:

- AFACT: GEM-NAB vs GEM,
- CONCO-005: GEM-ERL (gemcytabina + erlotynib) vs GEM,
- ESPAC-4: GEM-CAP vs GEM,
- JASPAC-01: S-1 (tegafur + gimeracyl + oteracyl) vs GEM,
- PRODIGE 24: mFOLFIRINOX vs GEM,
- ESPAC-3: 5-FU + FA vs GEM.

W publikacji nie przedstawiono informacji o okresie obserwacji. Wyniki dla DFS oraz OS zostały ocenione na podstawie współczynników HR, różnice w częstości występowania AEs oceniono za pomocą współczynnika RR.

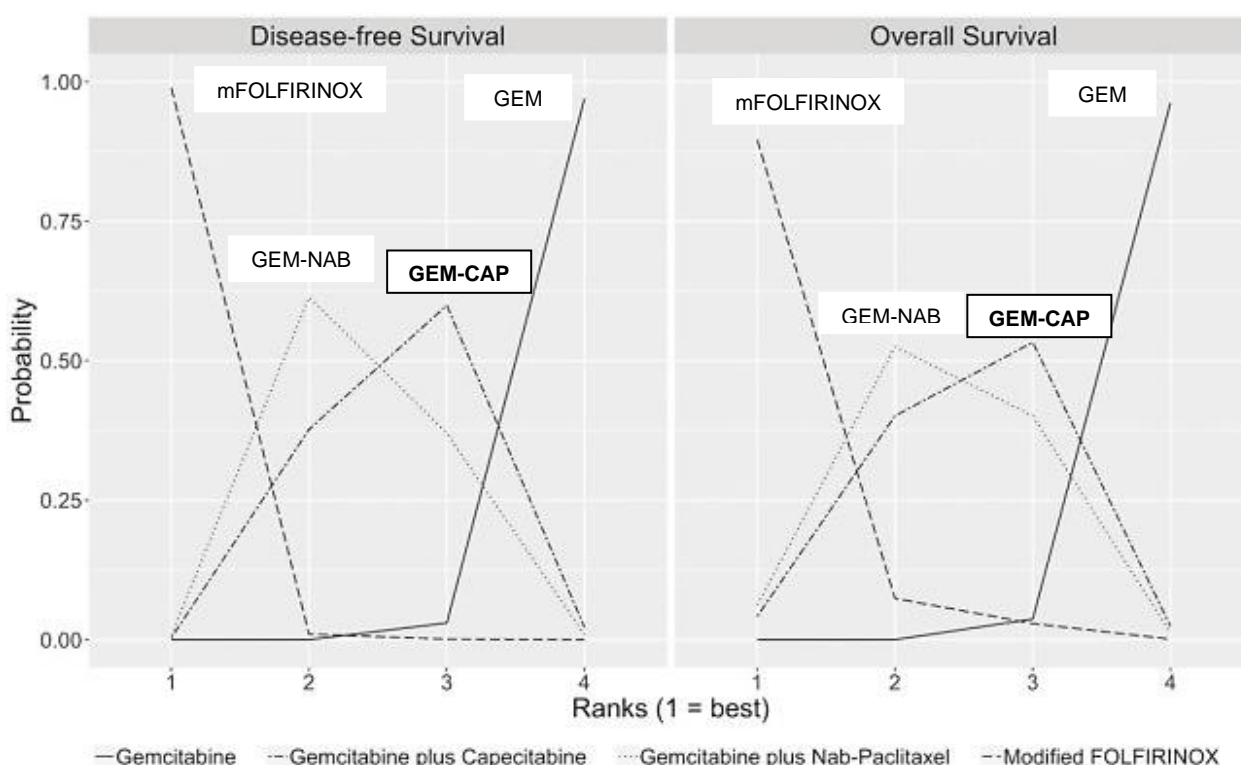
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Jesus 2021

We wszystkich trzech badaniach RCT włączonych do analizy wystąpiły istotne statystycznie różnice w przeżyciu całkowitym OS na korzyść polichemioterapii GEM-CAP, GEM-NAP, mFOLFIRINOX względem monoterapii gemcytabiną. Chemioterapia złożona była związana ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych 3. oraz 4. stopnia.

Metaanaliza wskazuje na to, że mFOLFIRINOX jest najprawdopodobniej najbardziej skutecznym schematem chemioterapii, prawdopodobieństwo osiągnięcia 1. Miejsca w rankingu wyniosło odpowiednio 98,9% i 89,6% dla DFS i OS. Schemat GEM-CAP osiągnął 3. miejsce w rankingu, z uwagi na to, że prawdopodobieństwo reprezentowania drugiego najbardziej skutecznego schematu chemioterapii było niższe niż dla schematu GEM-NAB: 37,7% vs 61,4% dla DFS oraz 40,1% vs 52,5% dla OS. Zgodnie z uzyskanymi wynikami GEM-NAB był związany z nieznacznie dłuższym okresem przeżycia wolnego od choroby (HR = 0,97, 95%CrI: 0,77-1,21) i przeżyciem całkowitym (HR = 0,98, 95%CrI: 0,76-1,25) w porównaniu z GEM-CAP. Różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono na rycinie oraz w tabeli poniżej.



Rycina 1. Rankogram dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) oraz przeżycia całkowitego (OS). Oznaczenia: ranks – miejsce w rankingu; probability – prawdopodobieństwo zajęcia miejsca w rankingu

Tabela 2. Wyniki metaanalizy – współczynniki HR i 95%CrI dla punktów końcowych DFS oraz OS

Porównanie	DFS [HR (95%CrI)]	OS [HR (95%CrI)]
GEM-CAP vs GEM	0,85 (0,73-0,99)	0,84 (0,71-1,00)*
GEM-NAP vs GEM	0,82 (0,70-0,97)	0,82 (0,69-0,97)
GEM-NAB vs GEM-CAP	0,97 (0,77-1,21)	0,98 (0,76-1,25)
mFOLFIRINOX vs GEM	0,58 (0,46-0,73)	0,65 (0,48-0,86)
mFOLFIRINOX vs GEM-CAP	0,69 (0,52-0,90)	0,77 (0,54-1,07)
mFOLFIRINOX vs GEM-NAB	0,72 (0,53-0,94)	0,79 (0,56-1,10)

CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); GEM – gemcytabina; GEM-CAP – gemcytabina + kapecytabina, GEM-NAB – gemcytabina + nabpaklitaksel; mFOLFIRINOX – zmodyfikowany schemat 5-fluorouracyl/irinotecan/oksaliplatyna.

* Zgodnie z danymi z badania ESPAC-4 współczynnik HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,70–0,99). Należy zaznaczyć, że przedział wiarygodności jest inną miarą niepewności niż przedział ufności.

Nie przeprowadzono porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa z uwagi na niespójności w raportowaniu danych dot. toksyczności. W publikacji przedstawiono natomiast bezpośrednie dane z badań RCT, we wszystkich badaniach chemioterapia złożona była związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia toksyczności 3.-4. stopnia. Odnotowane odsetki poważnych zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia ogółem wyniosły:

- GEM vs GEM-CAP: 53,6% vs 63,0%,
- GEM vs FOLFIRINOX: 52,9% vs 75,9,
- GEM vs GEM-NAB: 67,6% vs 86,5%.

Spośród terapii złożonych najniższy odsetek zdarzeń niepożądanych odnotowano dla schematu GEM-CAP, natomiast najwyższy odsetek zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie stosującej GEM-NAB, należy jednak zaznaczyć, że w ramieniu monoterapii gemcytabiną odsetek zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia był wyższy niż w pozostałych badaniach.

W porównaniu do monoterapii gemcytabiną schemat GEM-CAP wiązał się ze zwiększonym odsetkiem neutropenii stopnia 3.-4., biegunki i zespołu dłoniowo-podeszwowego. Schemat mFOLFIRINOX wiązał się ze zwiększoną częstością występowania zmęczenia stopnia 3.-4., nudności, wymiotów, biegunki i neuropatii obwodowej. Schemat GEM-NAB wiązał się z większą częstością występowania niedokrwistości stopnia 3.-4., zmęczenia, biegunki i neuropatii obwodowej.

W oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy autorzy wyciągnęli wniosek, że dla pacjentów wystarczająco sprawnych i kwalifikujących się do leczenia schematem mFOLFIRINOX powinien być on leczeniem z wyboru. Dla osób z przeciwwskazaniami do leczenia mFOLFIRINOX, zarówno GEM-NAB, jak i GEM-CAP można uznać za odpowiednie alternatywy, jednak GEM-NAB jest prawdopodobnie schematem o wyższej skuteczności.

Jednocześnie w publikacji Jesus 2021 zwrócono uwagę na fakt, że w grupie pacjentów leczonych gemcytabiną w monoterapii w badaniu ESPAC-4 odnotowano niższą medianę OS względem pacjentów w badaniach PRODIGE 24 oraz APACT, u których zastosowano to samo leczenie. Jest to zgodne z rozkładem czynników prognostycznych, takich jak ECOG i stopień zaawansowania nowotworu w tych badaniach. Mianowicie, pomimo podobnych kryteriów włączenia i wyłączenia zaobserwowano różnice w rozkładzie cech pacjentów. W badaniu ESPAC-4, odnotowano wyższy odsetek pacjentów z chorobą w III stadium oraz wysoki odsetek pacjentów z resekcją R1. Ponadto, w ww. badaniu umożliwiono włączenie pacjentów z ECOG PS równym 0-2, natomiast w pozostałych badaniach kwalifikowano pacjentów z ECOG 0-1. Dodatkowo, w badaniach PRODIGE 24 i APACT wykluczono pacjentów z pooperacyjnymi poziomami antygenu węglowodanowego 19-9 (CA 19-9) odpowiednio powyżej 180 i 100 UI/ml.

W opinii autorów powyższe różnice mogły wpłynąć na odnotowaną korzyść schematów mFOLFIRINOX i GEM-NAB względem schematu GEM-CAP, przynajmniej pod względem bezwzględnej korzyści w zakresie przeżycia.

Kharat 2021⁷

Metaanaliza 3 badań RCT wykazała, że u pacjentów z resekcyjnym rakiem trzustki schemat mFOFIRINOX stosowany w terapii adjuwantowej jest związany z istotnie statystycznie wyższym OS (HR = 0,78; 95% CI: 0,61-0,99) oraz RFS/DFS/PFS (HR = 0,67; 95% CI: 0,55-0,82) w porównaniu ze schematem GEM-CAP. Nie odnotowano istotnej różnicy w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. (RR = 1,54; 95% CI: 0,14-16,97), chociaż dla schematu mFOLFIRINOX wykazano nieznaczny wzrost ryzyka AEs 3.-4. stopnia związanych ze stosowanym lekiem. Z kolei, dla porównania GEM-NAB vs GEM-CAP nie wykazano różnic w zakresie OS (HR = 1,00; 95% CI: 0,80-1,24), DFS/PFS (HR = 1,02; 95% CI: 0,82-1,28) oraz AEs 3.-4. stopnia (RR = 1,01; 95% CI: 0,87-1,18).

Wśród ograniczeń wymieniono różnice w charakterystykach populacji, protokołach badań, interwencjach i definicjach wyników. Analiza w podgrupach nie była możliwa, z uwagi na ograniczone raportowanie takich wyników w badaniach. Brakowało danych dla kilku zdarzeń niepożądanych i dlatego nie wszystkie AEs zostały uwzględnione. Zaznaczono, że stan sprawności jest ważnym aspektem, który należy wziąć pod uwagę w przypadku oceny badanych schematów chemioterapii. Mianowicie, stan sprawności według ECOG wynoszący 0-1 wskazuje na zdrowszych, młodszych pacjentów, którzy lepiej tolerują agresywne leczenie. Wobec powyższego, przyszłe badania określające bezpieczeństwo i skuteczność leczenia raka trzustki powinny koncentrować się na parametrach klinicznych, takich jak wyniki ECOG i stosunek neutrofilów do limfocytów (marker ogólnoustrojowego zapalenia).

Parmar 2020⁸

W oparciu o metaanalizę 11 badań RCT badających skuteczność leczenia uzupełniającego u pacjentów po resekcji raka trzustki wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść schematu GEM-CAP względem obserwacji oraz monoterapii gemcytabiną w zakresie OS, współczynniki HR wyniosły odpowiednio 0,60 (95% CI: 0,48-0,76) oraz 0,82 (95% CI: 0,67-1,00). W odniesieniu do DFS wyższą skuteczność wykazano wyłącznie względem obserwacji (HR = 0,48; 95% CI: 0,37-0,63). Zgodnie z wynikami analizy, schemat GEM-CAP przynosi mniejszą korzyść względem schematów mFOLFIRINOX (HR = 1,48; 95% CI: 1,11-1,97) oraz S-1 (HR = 1,43; 95% CI: 1,07-1,92) w zakresie DFS oraz S-1 w zakresie OS (HR = 1,44; 95% CI: 1,04-1,99). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem pozostałych schematów chemioterapii tj. 5-FU+FA, GEM-ERL, GEM-NAB.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki metaanalizy – współczynniki HR i 95% CI dla punktów końcowych DFS oraz OS

Porównanie	DFS [HR (95% CI)]	OS [HR (95% CI)]
GEM-CAP vs Obs.	0,48 (0,37-0,63)	0,60 (0,48-0,76)
GEM-CAP vs 5-FU+FA	0,83 (0,67-1,02)	0,82 (0,64-1,05)
GEM-CAP vs GEM	0,86 (0,73-1,02)	0,82 (0,67-1,00)
GEM-CAP vs mFOLFIRINOX	1,48 (1,11-1,97)	1,28 (0,89-1,84)
GEM-CAP vs GEM-ERL	0,91 (0,70-1,19)	0,88 (0,64-1,19)
GEM-CAP vs S-1	1,43 (1,07-1,92)	1,44 (1,04-1,99)
GEM-CAP vs GEM-NAB	0,98 (0,76-1,26)	1,00 (0,75-1,33)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); GEM – gemcytabina; GEM-CAP – gemcytabina + kapecytabina, GEM-ERL – gemcytabina + erlotynib, GEM-NAB – gemcytabina + nabpaklitaksel; mFOLFIRINOX – zmodyfikowany schemat 5-fluorouracyl/irinocetan/oksalipłatylna, Obs. – Obserwacja, S-1 – schemat tegafur/gimeracyl/oteracyl, 5-FU+FA – 5-fluorouracyl + kwas folinowy.

W zakresie bezpieczeństwa stwierdzono niespójność w zakresie raportowania AEs związanych z leczeniem, poważnych AEs oraz AEs 3.-4. stopnia. Najbardziej spójne dane dotyczyły wskaźników toksyczności hematologicznej. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie parami dla czterech AEs 3.-4. stopnia tj. niedokrwistości, trombocytopenii, neutropenii i gorączki neutropenicznej, jednak jedynie dla porównania GEM vs pozostałe interwencje łącznie.

⁷ Przedstawiono wyniki odnoszące się do terapii uzupełniającej w resekcyjnym raku trzustki, pominięto wyniki dla pierwszej linii u pacjentów zaawansowanym rakiem trzustki.

⁸ Przedstawiono wyniki odnoszące się wyłącznie do schematu GEM-CAP.

Ograniczenie badania stanowi brak możliwości wykonania metaanaliz w podgrupach w celu oceny wyników w zależności od znanych czynników prognostycznych, z uwagi na ograniczone raportowanie wyników w podgrupach we włączonych badaniach RCT.

Odnotowano heterogeniczność w zakresie charakterystyk pacjentów, szczególnie względem czynników prognostycznych. Na przykład, w badaniach CONKO-001, JSAP-02, AFACT, PRODIGE i JASPAC-01 występował wyższy odsetek pacjentów o dobrym stanie sprawności. W badaniach PRODIGE i JASPAC-01 zaobserwowano większy odsetek pacjentów w niższym stopniu zaawansowania choroby (tj. stadium II).

Różnice w wyjściowych czynnikach prognostycznych mogły mieć wpływ na obecne wyniki wykazujące wyższość mFOLFIRINOX i S-1 jako leczenia uzupełniającego. Ponadto, autorzy badania zaznaczyli, że uogólnienie wniosków co do wykazanej skuteczności schematu S-1 jest ograniczone z uwagi na to, że badanie JASPAC-01 było przeprowadzone w populacji azjatyckiej z inną definicją dodatniego marginesu chirurgicznego. Obecnie schemat S-1 nie jest zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w ocenianym wskazaniu.

3.2. Podsumowanie

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono wyniki trzech metaanaliz Jesus 2021, Kharat 2021 oraz Parmar 2020 obejmujących ocenę leczenia uzupełniającego u pacjentów po resekcji raka trzustki. We wszystkich analizach wykorzystano dane z badania RCT ESPAC-4 oceniającego skuteczność schematu GEM-CAP w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. W publikacjach Kharat 2021 oraz Parmar 2020 wykorzystano dane przedstawione w publikacji Neoptolemos 2017 (mediana okresu obserwacji 43 miesiące), natomiast w badaniu Jesus 2021 uwzględniono dane opublikowane w abstrakcie Neoptolemos 2020 (mediana okresu obserwacji 60 miesięcy). Zgodnie z najbardziej aktualnymi wynikami 5-letnie wskaźniki przeżycia wyniosły 28% (95% CI: 23-33) dla GEM-CAP i 20% (95% CI: 16-25) dla GEM, wyznaczony współczynnik HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,70-0,99).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych metaanaliz stosowanie GEM-CAP związane jest z wyższą skutecznością względem obserwacji w zakresie DFS oraz OS oraz monoterapią gemcytabiną w zakresie przeżycia całkowitego. Schemat GEM-CAP wykazał się niższą skutecznością względem schematów mFOLFIRINOX oraz S-1 w zakresie OS oraz DFS. Należy przy tym zaznaczyć, że istotną statystycznie różnicę na korzyść mFOLFIRINOX odnotowano wyłącznie w metaanalizie Kharat 2021. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic względem pozostałych schematów chemioterapii tj. 5-FU+FA, GEM-ERL, GEM-NAB.

W zakresie bezpieczeństwa stwierdzono niespójności w zakresie raportowania zdarzeń niepożądanych. Porównanie pośrednie poszczególnych interwencji przeprowadzono wyłącznie w badaniu Kharat 2021 dla wybranych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia: neutropenii, anemii, zmęczenia i biegunki. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych dla schematów GEM-CAP, GEM-NAB oraz mFOLFIRINOX.

We wszystkich publikacjach wskazano na heterogeniczność w rozkładzie cech pacjentów, szczególnie względem znanych czynników prognostycznych np. stopnia zaawansowania nowotworu, stanu sprawności pacjentów. Z uwagi na ograniczone raportowanie wyników w podgrupach we włączonych badaniach RCT, przeprowadzenie metaanalizy w podgrupach nie było możliwe. Różnice w wyjściowych czynnikach prognostycznych mogły mieć wpływ na obecne wyniki wykazujące wyższość mFOLFIRINOX i S-1 w leczeniu adjuwantowym.

W poprzednim opracowaniu Agencji dwa spośród trzech odnalezionych dowodów naukowych tj. publikacja Neoptolemos 2017 oraz metaanaliza sieciowa Xu 2017 także wskazywały na wyższą skuteczność schematu GEM+CAP względem GEM oraz obserwacji. W poprzednim raporcie uwzględniono również metaanalizę Che 2018, której wyniki wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między schematami zawierającymi gemcytabinę (GEM+CAP, GEM+ERL, GEM+UFT), a gemcytabiną stosowaną w monoterapii. Należy jednak zaznaczyć, że powyższe wyniki otrzymano w oparciu o metaanalizę danych uzyskanych z 3 badań (CONKO-005, ESPAC-4 i Yoshitomi 2008), wśród których tylko w jednym z badań tj. ESPAC-4 odnotowano istotną statystycznie różnicę dla OS.

Wnioski przedstawione w odnalezionych publikacjach są spójne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi PTOK 2020 oraz UEG 2021.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Jesus 2021 de Jesus, Victor Hugo Fonseca, and Rachel P. Riechelmann. "Comparative efficacy of modified FOLFIRINOX, gemcitabine plus capecitabine and gemcitabine plus nab-paclitaxel as adjuvant treatment for resected pancreatic cancer: a Bayesian network meta-analysis." *ecancermedicalsecience* 15 (2021). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426008/> (dostęp: 29.04.2022 r.)
- Kharat 2021 Kharat, Aditi, et al. "Comparative Safety and Efficacy of Therapeutic Options in Resectable and Advanced/Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison." *Oncology Research and Treatment* 44.9 (2021): 476-484. <https://www.karger.com/Article/Abstract/517409> (dostęp: 28.04.2022 r.)
- Parmar 2020 Parmar, Ambica, et al. "Adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and network meta-analysis." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 145 (2020): 102817. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842819301891> (dostęp: 28.04.2022 r.)

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2020 Wysocki PJ, Kwinta Ł, Potocki P et al. Systemic treatment of patients with solid tumors during the COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemic — comprehensive recommendations of the Polish Society of Clinical Oncology. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0012. https://onkologia.wim.mil.pl/files/NOWE_KOMPLEKSOWE_WYTYCZNE_PTOK_WS_COVID-191.pdf (dostęp: 26.04.2022 r.)
- UEG 2021 Michl P. et al., UEG position paper on pancreatic cancer. Bringing pancreatic cancer to the 21st century: Prevent, detect, and treat the disease earlier and better. *United European Gastroenterol J.* 2021 Sep; 9 (7):860-871. doi: 10.1002/ueg2.12123. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ueg2.12123> (dostęp: 26.04.2022 r.)

Pozostałe publikacje

- | | | |
|----------------------------|---|---|
| ChPL Capecitabine Accord | Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 04.05.2022 r.) |
| ChPL Capecitabine Glenmark | Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Glenmark | https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28459/characteristic (dostęp: 04.05.2022 r.) |
| ChPL Ecansya | Charakterystyka Produktu Leczniczego Ecansya | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ecansya-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 04.05.2022 r.) |
| ChPL Xeloda | Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda | https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 04.05.2022 r.) |
| Neoptolemos 2020 | Neoptolemos JP, Palmer DH, and Ghaneh P, et al (2020) ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: five year follow-up <i>J Clin Oncol</i> 38(15_suppl) 4516 | https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4516 (dostęp: 28.04.2022 r.) |
| Raport nr OT.4321.29.2019 | Capecitabinum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 5 czerwca 2019 r. | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2019/RPT/OT.4321.29.2019_capecitabinum.pdf (dostęp: 04.05.2022 r.) |
| Raport nr BOR.434.21.2016 | Kapecytabina w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: lipiec 2016 | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/156/RPT/BOR-434-21-2016_KAPECYTABINA_C25_off_label_160715.pdf (dostęp: 04.05.2022 r.) |

5. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu⁹ zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	67,19	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	134,38	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	447,93	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	63,99	67,19	67,19	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	426,60	447,93	447,93	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	86,40	90,72	67,19	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	576,00	604,80	447,93	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	447,93	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 27.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Neoplasms"[Mesh]	3 674 629
#2	Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm	4 635 361
#3	("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)	4 635 361
#4	Pancreatic OR Pancreas	386 098
#5	(Pancreatic OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm))	149 940
#6	"Pancreatic Neoplasms"[Mesh]	85 761
#7	("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Pancreatic OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)))	151 097
#8	"Capecitabine"[Mesh]	5 124
#9	capecitabine	8 198
#10	("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine)	8 198
#11	((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Pancreatic OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)))) AND (("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine))	761
#12	((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ((Pancreatic OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)))) AND (("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine)) AND (2019/05/21:2022[pdat])	137

⁹ Kapecytabina refundowana jest we wskazaniach wyszczególnionych w załącznikach <1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.; wskazanie C25 wg ICD-10 znajduje się w załączniku C.5.b.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 27.04.2022 r.)

Nr wyszukiwani a	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp neoplasm/	4 986 711
#2	neoplasm.ab,kw,ti.	93 896
#3	neoplasms.ab,kw,ti.	133 071
#4	cancer.ab,kw,ti.	2 753 314
#5	cancers.ab,kw,ti.	438 178
#6	tumor.ab,kw,ti.	1 773 802
#7	tumour.ab,kw,ti.	317 358
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5 881 307
#9	pancreatic.ab,kw,ti.	293 616
#10	pancreas.ab,kw,ti.	143 455
#11	9 or 10	365 327
#12	8 and 11	178 882
#13	capecitabine.ab,kw,ti.	14 386
#14	exp capecitabine/	33 521
#15	13 or 14	34 806
#16	12 and 15	3 291
#17	limit 16 to yr="2019 -Current"	805
#18	limit 17 to (meta analysis or "systematic review")	62
#19	limit 17 to (randomized controlled trial or multicenter study)	76
#20	limit 19 to ("reviews (maximizes sensitivity)" or "reviews (maximizes specificity)" or "reviews (best balance of sensitivity and specificity)")	59
#21	18 or 19 or 20	138

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 27.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	87 370
#2	(neoplasms):ti,ab,kw OR (neoplasm):ti,ab,kw OR (cancer):ti,ab,kw OR (cancers):ti,ab,kw OR (tumor):ti,ab,kw	220 472
#3	(tumour):ti,ab,kw	69 481
#4	#1 or #2 or #3	232 032
#5	(pancreatic):ti,ab,kw OR (pancreas):ti,ab,kw	14 262
#6	#4 and #5	6 953
#7	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	1 961
#8	#6 or #7	6 964
#9	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1 371
#10	(capecitabine):ti,ab,kw	4 220
#11	#9 or #10	4 220
#12	#8 and #11	328
#13	#12 with Cochrane Library publication date Between May 2019 and May 2022, in Cochrane Reviews, Trials	75