



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.422.1.32.2023  
(Aneks do opracowań nr: OT.4321.1.2020, OT.4321.5.2017)

Data ukończenia: 14 września 2023 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 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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

**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 (nie dotyczy).

**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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

**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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i> )
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>ECOG</b>	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i> )
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>IV</b>	Podanie dożylnie
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>9</b>
3.1. Uzupełniające leczenie pooperacyjne raka dróg żółciowych .....	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie .....	13
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających kapecytabinę finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15

## 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 2023 r., poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.1.2020 z 14 października 2020 r.<sup>1</sup> (będącego aktualizacją raportu OT.4321.5.2017 z 8 listopada 2017 r.<sup>2</sup>). Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 272/2020 z 19 października 2020 r.<sup>3</sup> w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych, tj.: 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.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań 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.

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.1.2020\\_kapecytabina\\_off-label\\_cykl\\_201014.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4321.1.2020_kapecytabina_off-label_cykl_201014.pdf)

<sup>2</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5272-187-2017-zlc>

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U\\_43\\_350\\_19102020\\_o\\_272\\_capecitabinum\\_off\\_label\\_cykl\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_43_350_19102020_o_272_capecitabinum_off_label_cykl_zacz.pdf)

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.09.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku (OT.4321.1.2020).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2020 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK, [https://ptok.pl/strona\\_glowna](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 (ILCA, <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 3 dokumenty z zaleceniami dotyczącymi nowotworów dróg żółciowych: zalecenia międzynarodowej grupy ekspertów EASL-ILCA 2023, amerykańskie wytyczne NCCN 2.2023 BT (Biliary Tract) oraz europejskie wytyczne ESMO 2022. W wytycznych NCCN 2.2023 BT oraz ESMO 2022 zawarto również rekomendacje dotyczące leczenia raka pęcherzyka żółciowego. Ponadto odnaleziono 2 publikacje, w których odniesiono się do leczenia nowotworów złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vatera: wytyczne Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych PSGN 2022 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2.2023 AA (Ampullary Adenocarcinoma).

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
<b>Zalecenia dotyczące leczenia nowotworów złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vatera</b>	
<b>PSGN 2022</b> (Polska)	<p><b>Wytyczne są aktualizacją zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (m.in. również brodawki dwunastniczej większej (Vatera)).</b></p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W przypadku NEC (raki neuroendokrynne), biorąc pod uwagę wysoki odsetek nawrotów po radykalnym leczeniu chirurgicznym, należy rozważyć leczenie uzupełniające z użyciem schematów z platyną i etopozydem, zwykle 3–4 kursy, a także w niektórych przypadkach w skojarzeniu z radioterapią (zwłaszcza w lokalizacjach, takich jak przelyk, dwunastnica, głowa trzustki, odbytnica i kanał odbytu), choć nie ma jednoznacznych dowodów na korzyść z takiego postępowania i każdy przypadek powinien być traktowany indywidualnie.</i></li> </ul> <p><b>W zaleceniach dot. leczenia adjuwantowego nie odniesiono się do terapii kapecytabiną.</b></p>
<b>NCCN 2.2023 AA</b> (Stany Zjednoczone)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vatera (Ampullary Adenocarcinoma, AC).</b></p> <p>Zasady ogólne:</p> <p>Terapię systemową stosuje się we wszystkich stadiach AC (Rodzaj terapii zależy od podtypu histologicznego nowotworu: jelitowego, trzustkowo-żółciowego lub mieszanego).</p> <p><u>W leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) AC zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kapecytabinę,</b></li> <li>• 5-fluorouracyl + leukoworyna [kat. 1],</li> <li>• schemat FOLFOX (kwas folinowy+5-fluorouracyl+oksaliplatyna) lub CAPEOX (kwas folinowy+5-fluorouracyl+kapecytabina),</li> <li>• gemcytabina [kat. 1] - tylko w przypadku typu trzustkowo-żółciowego lub mieszanego,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemcytabina+kapecytabina - tylko w przypadku typu trzustkowo-żółciowego lub mieszanego,</li> <li>• gemcytabina+cisplatyna - tylko w przypadku typu trzustkowo-żółciowego lub mieszanego,</li> <li>• zmodyfikowany FOLFORINOX - tylko w przypadku typu trzustkowo-żółciowego lub mieszanego.</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń / poziom dowodów:</b> 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>
<b>Zalecenia dotyczące leczenia nowotworów złośliwych dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego</b>	
<b>EASL-ILCA 2023</b> (Międzynarodowe)	<p><b>Zalecenia (wypracowane przez międzynarodową grupę ekspertów EASL oraz ILCA) dotyczą postępowania w wewnątrzwątrobowym raku dróg żółciowych (iCCA, ang. intrahepatic CCA).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po wykonanej resekcji chirurgicznej z zamiarem wyleczenia raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych rekomendowana jest 6-miesięczna chemioterapia adjuwantowa doustnej fluoropirymidyny (<b>kapecytabiny</b> lub terapii S1) [rekomendacja silna, silny konsensus, LoE 2].</li> </ul> <p>W uzasadnieniu wskazano na opublikowane w 2022 roku długoterminowe wyniki (mediana czasu obserwacji wszystkich pacjentów wyniosła 106 miesięcy) badania BILCAP, w którym mediana OS wyniosła 49,6 miesiąca w grupie kapecytabiny w porównaniu do 36,1 miesiąca w grupie obserwacyjnej (dla populacji bez różnic w zależności od lokalizacji CCA).</p> <p><b>Siła zaleceń:</b> Silna rekomendacja - technologia powinna być rekomendowana.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> 2 - Randomizowane badania kliniczne lub badania obserwacyjne o znaczących efektach (dramatic effects); przeglądy systematyczne badań o niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych)</p>
<b>NCCN 2.2023 BT</b> (Stany Zjednoczone)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego.</b></p> <p>W przypadku raka resekcyjnego po przeprowadzonym kompletnym leczeniu chirurgicznym należy zastosować leczenie adjuwantowe.</p> <p><u>W ramach leczenia pooperacyjnego/adjuwantowego raka dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego wśród substancji czynnych rekomendowane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kapecytabina</b> – jako opcja preferowana [kategoria 1],</li> <li>• schemat FOLFOX (kwas folinowy+5-fluorouracyl+oksaliplatyna),</li> <li>• <b>kapecytabina</b>+oksaliplatyna,</li> <li>• gemcytabina+kapecytabina,</li> <li>• gemcytabina+cisplatyna,</li> <li>• <b>kapecytabina</b>+cisplatyna [kategoria 3],</li> <li>• 5-fluorouracyl,</li> <li>• gemcytabina,</li> <li>• ioradioterapia oparta na <b>fluoropirymidynie</b>.</li> </ul> <p>W ramach substancji stosowanych łącznie z radioterapią wytyczne wymieniają 5-fluorouracyl oraz <b>kapecytabinę</b>.</p> <p><b>Siła zaleceń / poziom dowodów:</b> 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>
<b>ESMO 2022</b> (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku raka dróg żółciowych.</b></p> <p>U pacjentów z u pacjentów z rakiem dróg żółciowych (CCA) lub rakiem pęcherzyka żółciowego (GBC) po resekcji należy rozważyć adjuwantową chemioterapię <b>kapecytabiną [II, A]</b>.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: II - małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością</p> <p>Kategorie (siła) rekomendacji: A - silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p>

Skróty: AC - Ampullary Adenocarcinoma, ASCO – American Society of Clinical Oncology, CAPEOX - schemat chemioterapii: kwas folinowy+5-fluorouracyl+kapecytabina, CCA - rak dróg żółciowych (ang. cholangiocarcinoma), EASL - European Association for the Study of the Liver, ESMO - European Society for Medical Oncology, FOLFOX - schemat chemioterapii: kwas folinowy+5-fluorouracyl+oksaliplatyna, GBC - rak pęcherzyka żółciowego (gallbladder carcinoma), ILCA - International Liver Cancer Association, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PSGN – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych

Podobnie jak w poprzednim opracowaniu Agencji (OT.4321.1.2020) odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie kapecytabiny (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami) w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) nowotworów dróg żółciowych (EASL-ILCA 2023, NCCN 2.2023, ESMO 2022) lub pęcherzyka żółciowego (NCCN 2.2023 BT, ESMO 2022). W zaleceniach NCCN 2.2023 dotyczących leczenia raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, kapecytabiną jest preferowaną opcją leczenia pooperacyjnego (z najsilniejszą rekomendacją). Wśród innych substancji rekomendowanych w leczeniu nowotworów dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego w odnalezionych publikacjach wskazywano: gemcytabinę, cisplatinę, 5-fluorouracyl i oksaliplatinę.

W zaleceniach NCCN 2.2023 BT dotyczących pooperacyjnego leczenia raka pęcherzyka żółciowego rekomendowana jest również chemioterapia lub chemioradioterapia oparta na fluoropirymidynie (kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny).

Ponadto wytyczne NCCN 2.2023 AA dotyczące leczenia nowotworów złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vater (Ampullary Adenocarcinoma) również zalecają kapecytabinę jako jedną z opcji leczenia pooperacyjnego w tego typu nowotworach. Natomiast w wytycznych Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych dotyczących leczenia adjuwantowego nowotworów neuroendokrynnych nie odniesiono się do terapii kapecytabiną jako możliwej opcji terapeutycznej.



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Uzupełniające leczenie pooperacyjne raka dróg żółciowych

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w 12.09.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.09.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.1.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci stosujący uzupełniające leczenie pooperacyjne raka dróg żółciowych (raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego; zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych; brodawki większej dwunastnicy Vatera; zmiany przekraczającej granicę dróg żółciowych; dróg żółciowych, nieokreślonych)

**Interwencja:** kapecytabina

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i 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.

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wykonanego przeglądu do opracowania zdecydowano się włączyć dwa najaktualniejsze odnalezione przeglądy systematyczne dotyczące pooperacyjnego stosowania terapii adjuwantowej:

- w nowotworach dróg żółciowych:  
Kefas 2023 – przegląd przedstawiający wyniki następujących badań RCT:
  - badania dotyczące kapecytabiny: BILCAP (NCT03779035): kapecytabina vs obserwacja, STAMP (NCT03079427): GemCis vs kapecytabina;
  - pozostałe badania: BCAT (gemcytabina vs obserwacja), PRODIGE-12 (GEMOX vs obserwacja), ASCOT (S-1 vs obserwacja)oraz zawierający informacje o trwających badaniach
  - w tym badaniach dotyczących kapecytabiny w terapii adjuwantowej: ACTICCA-1 (NCT02170090): GemCis vs kapecytabina, NCT04401709: gemcytabina + kapecytabina vs kapecytabina, AdBTC-1 (NCT03779035): gemcytabina + kapecytabina vs kapecytabina.
- w raku brodawki Vatera:  
przegląd systematyczny z metaanalizą Vo 2021 obejmujący wyniki 27 badań, w tym retrospektywne badania kohortowe, w których w ramach leczenia uzupełniającego, chemioterapii (CT) skojarzonej lub radiochemioterapii (CRT), stosowano m.in. kapecytabinę: Bolm 2020, Chavez 2017, Narang 2011, Ramaswamy 2019, Zhong 2014, Zhou 2014.

Ponadto przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji randomizowanego badania klinicznego:

- BILCAP (Bridgewater 2022) – badanie porównujące 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.

Badanie BILCAP zostało szczegółowo scharakteryzowane, ocenione i opisane przez analityków Agencji w poprzednim raporcie - przedstawiono w nim wyniki zawarte w publikacji Primose 2019 dla okresu obserwacji 60 miesięcy. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badania BILCAP dotyczące dłuższego okresu obserwacji (mediana 106 miesięcy) zawarte w publikacji Bridgewater 2022.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### **Analiza skuteczności – RCT BILCAP (Bridgewater 2022)**

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. Poniżej przedstawiono wyniki badania dla mediany okresu obserwacji 106 miesięcy (95%CI: 98; 108).

**Tabela 2. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez nawrotów (RFS)**

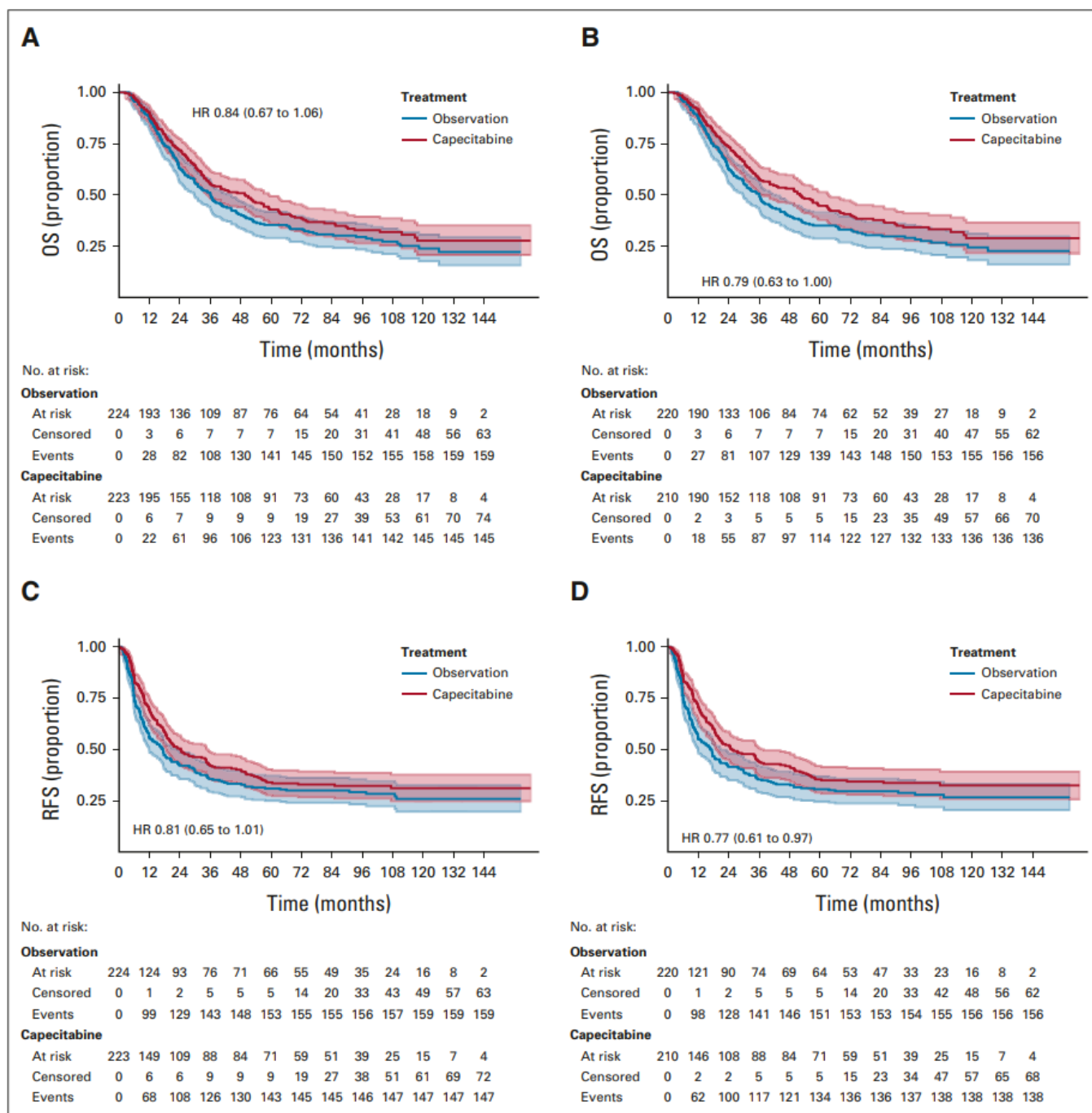
Punkt końcowy	Analiza	CAP		OBS		CAP vs OBS	
		N	mediana mies. [95% CI]	N	mediana mies. [95% CI]	HR [95% CI]	
OS	ITT	223	49,6 [35,1; 59,1]	224	36,1 [29,7; 44,2]	0,84 [0,67; 1,06]	
	PP	210	52,3 [36,5; 63,3]	220	36,1 [29,6; 42,5]	0,79 [0,63; 1,00]	
RFS	ITT	223	24,3 [18,6; 34,6]	224	17,4 [11,8; 23,0]	oszacowane dla okresu obserwacji 0-24 mies.	<b>0,74 [0,57; 0,96]</b>
						oszacowane dla okresu obserwacji 24-106 mies.	1,47 [0,86; 2,52]
	PP	210	25,3 [18,9; 36,7]	220	16,8 [11,8; 20,7]	oszacowane dla okresu obserwacji 0-24 mies.	<b>0,69 [0,53; 0,90]</b>
						oszacowane dla okresu obserwacji 24-106 mies.	1,57 [0,90; 2,74]

Skróty: CAP - kapecytabiną, HR - współczynnik ryzyka, ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); OBS - obserwacja, OS - przeżycie całkowite, PP – analiza zgodna z protokołem badania (ang. per-protocol analysis), RFS - przeżycie bez nawrotów choroby,

W badaniu BILCAP, dla mediany okresu obserwacji 106 miesięcy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAP a OBS w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT. W przypadku populacji PP zaobserwowana różnica na korzyść CAP była na granicy istotności statystycznej. Wyniki nie wskazywały by lokalizacja choroby lub stan sprawności pacjenta (wg ECOG) były powiązane z istotnymi statystycznie różnicami w OS.

W zakresie przeżycia bez nawrotów choroby (RFS) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść CAP dla okresu obserwacji obejmującego pierwsze 24 miesięcy leczenia, natomiast dla okresu obserwacji od 24 do 106 miesiąca nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Poniżej przedstawiono wyniki w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych punktów końcowych.



Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla poszczególnych populacji: A - krzywa OS dla populacji ITT, B - OS dla populacji PP, C - RFS dla populacji ITT, D - RFS dla populacji PP (wg Bridgewater 2022)

### Analiza bezpieczeństwa – RCT BILCAP (Bridgewater 2022)

W grupie otrzymującej kapecytabinę odnotowano 145 (65%) zgonów, natomiast w grupie obserwacyjnej 159 (71%). Spośród nich 272 (89%) było związanych z chorobą (129 w grupie otrzymującej kapecytabinę i 143 w grupie obserwacyjnej), 12 (4%) było spowodowanych innymi przyczynami (po sześć w każdej grupie), a 20 (7%) było spowodowanych nieznanymi przyczynami (10 w każdej grupie).

Szczegółowy profil bezpieczeństwa opisano w poprzednim raporcie Agencji (OT.4321.1.2020) na podstawie publikacji Primose 2019.

## PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

### Kefas 2023

Przeгляд systematyczny, którego celem było podsumowanie dowodów naukowych dotyczących pooperacyjnego stosowania terapii adjuwantowej w nowotworach dróg żółciowych.

Systematyczny przegląd baz danych (PubMed, American Society of Clinical Oncology, Gastrointestinal, European Society of Medical Oncology, ClinicalTrials.gov) wykonano w 26 czerwca 2022 r.

W wyniku przeglądu odnaleziono wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych, z których stosowania kapecytabiny w terapii adjuwantowej dotyczyły 2 badania:

- badanie III fazy BILCAP (NCT03779035): kapecytabina vs obserwacja (N=447), mediana okresu obserwacji 106 miesięcy;
- badanie II fazy STAMP (NCT03079427): GemCis vs kapecytabina (N=101); mediana okresu obserwacji 28,7 miesiąca.

Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie (badania III fazy):

- BCAT: gemcytabina vs obserwacja (N=225), mediana okresu obserwacji 79,4 miesiąca;
- PRODIGE-12: GEMOX vs obserwacja (N=196), mediana okresu obserwacji 46,5 miesiąca;
- ASCOT: S-1 vs obserwacja (N=440), mediana okresu obserwacji 45,4 miesiąca.

Ponadto przedstawiono informacje o trwających badaniach dotyczących terapii adjuwantowej i neoadjuwantowej w operacyjnych nowotworach dróg żółciowych, w tym o 3 badaniach dotyczących kapecytabiny w terapii adjuwantowej: ACTICCA-1 (NCT02170090): GemCis vs kapecytabina, NCT04401709: gemcytabina + kapecytabina vs kapecytabina, AdBTC 1 (NCT03779035): gemcytabina + kapecytabina vs kapecytabina.

Zestawienie głównych wyników badań włączonych do przeglądu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Zestawienie głównych wyników badań dotyczących pooperacyjnego stosowania terapii adjuwantowej w nowotworach dróg żółciowych.**

Punkt końcowy	kapecytabina vs obserwacja		gemcytabina vs obserwacja	GEMOX vs obserwacja	S-1 vs obserwacja	
	BILCAP	STAMP	BCAT	PRODIGE-12	ASCOT	
OS	(m-ce)	49,6 vs 36,1	35,7 vs 35,7	62,3 vs 63,8	75,8 vs 50,8	3-letnie OS: 77,1% vs 67,6%
	HR (95% CI)	0,84 (0,67–1,06)	1,08 (0,72–1,64) p = 0,81	1,01 (0,70–1,45) p = 0,964	1,08 (0,70–1,66) p = 0,74	<b>0,694</b> <b>(0,514–0,935), p = 0,008</b>
RFS	(m-ce)	24,3 vs 17,4	14,3 vs 11,1	36,0 vs 39,9	30,4 vs 18,5	3-letnie RFS: 62,4% vs 50,9%
	HR (95% CI)	0,81 (0,65–1,01)	0,96 (0,71–1,30) p = 0,86	0,93 (0,66–1,32) p = 0,693	0,88 (0,62–1,25) p = 0,48	0,797 (0,613–1,035)

OS - przeżycie całkowite, RFS - przeżycie bez nawrotów choroby

Autorzy przeglądu wskazują, że sama resekcja chirurgiczna jest korzystną opcją jedynie dla niewielkiej części osób z resekcyjnym BTC i zatwierdzonymi standardem leczenia pozostaje 6-miesięczne leczenie uzupełniające kapecytabiną, w oparciu o wyniki w zakresie RFS i OS w badaniu BILCAP.

### Vo 2021

Przeгляд systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania leczenia uzupełniającego po radykalnej operacji w porównaniu z samą radykalną operacją u pacjentów z rakiem brodawki Vatera.

Systematyczny przegląd baz danych (PubMed, Medline, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov) wykonano w październiku 2020 r. W wyniku przeglądu odnaleziono 27 badań, które obejmowały łącznie 3538 pacjentów. Spośród badań włączonych do przeglądu kapecytabinę stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, w chemioterapii (CT) skojarzonej lub radiochemioterapii (CRT), w 5 retrospektywnych badaniach kohortowych: Bolm 2020 (CT: oparta na Gem, Cap lub FOLFLOX, CRT: bd), Chavez 2017 (CT: Gem, 5-Fu/Fa, FOLFOX, CRT:

50,4 Gy + 5-Fu/Gem/Cap), Narang 2011 (CRT 50,4 Gy (37,8-50,4Gy) + 5-Fu + 5-Fu/Gem/Cap + Cis/erlotinib), Ramaswamy 2019 (CT z Gem, Cap-Oxa, Gem-Cis), Zhong 2014 (CRT 45 Gy (30,1-50,4 Gy) + 5-Fu/ Cap), Zhou 2014 (CT: Gem, Oxa, Cis, and Cap, RT: 45 Gy).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że stosowanie różnych schematów terapii adjuwantowej było związane ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka zgonu (HR=0,58, 95%CI: 0,40; 0,84). Analiza w podgrupach ze względu na podtyp histologiczny nowotworu wykazała statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite u pacjentów z podtypem trzustkowo-żółciowym (HR=0,53, 95%CI: 0,32; 0,85), nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic u pacjentów z podtypem jelitowym (HR=1,06, 95%CI: 0,57; 95). Nie odnotowano zgonów związanych z zastosowaniem terapii adjuwantowej, a częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była na akceptowalnym poziomie (RD=0,04, 95%CI: 0,01; 0,08).

W przeglądzie nie wyodrębniono metanalizy dla schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę.

## 3.2. Podsumowanie

Główne dowody naukowe przedstawione w poprzednich opracowaniach Agencji dotyczące stosowania kapecytabiny jako leczenia uzupełniającego po chirurgicznym usunięciu raka przewodów żółciowych pochodziły z randomizowanego badania BILCAP. Wyniki przedstawione w raporcie z 2020 r. (OT.4321.1.2020) dotyczyły mediany okresu obserwacji wynoszącej 60 miesięcy (Primrose 2019). W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki badania BILCAP dla dłuższego okresu obserwacji, tj. dla mediany 106 miesięcy (Bridgewater 2022).

W badaniu BILCAP, dla mediany okresu obserwacji 106 miesięcy, podobnie jak w przypadku wyników dla krótszego okresu obserwacji (60 mies.), dla populacji ITT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią adjuwantową kapecytabina a obserwacją w zakresie przeżycia całkowitego (OS), choć wartości numeryczne dla mediany OS były wyższe w przypadku pacjentów przyjmujących kapecytabinę. Dla okresu obserwacji 106 miesięcy wartość OS wyniosła odpowiednio 49,6 vs 36,1 m-cy, HR(95%CI): 0,84 [0,67; 1,06]. Dla okresu obserwacji 60 miesięcy OS: 51,1 vs 36,4 m-cy, HR(95%CI): 0,81 [0,63; 1,04]. W przypadku populacji PP dla okresu obserwacji 106 miesięcy zaobserwowana różnica była na granicy istotności statystycznej: 52,3 vs 36,1 m-cy, HR(95%CI): 0,79 (0,63; 1,00), podczas gdy dla okresu obserwacji 60 miesięcy osiągnęła istotność statystyczną: 53 vs 36 m-cy, HR(95%CI): 0,75 [0,58; 0,97].

W przypadku przeżycia bez nawrotów choroby (RFS) wyniki z publikacji Primrose 2019 i Bridgewater 2022 są spójne. Dla okresu obserwacji 0-24 miesięcy wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania kapecytabiny, natomiast dla okresu obserwacji 24-60 miesięcy (Primrose 2019) i dla okresu obserwacji 24-106 miesięcy (Bridgewater 2022) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie.

Należy zwrócić uwagę, że mimo ograniczeń wyników badania BILCAP, leczenie uzupełniające kapecytabiną jest obecnie standardem leczenia, na co wskazują autorzy przeglądu systematycznego Kefas 2023. Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie kapecytabiny w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych właśnie w oparciu o wyniki tego badania.

Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego Kefas 2023 w niniejszym raporcie przedstawiono główne wyniki badania II fazy STAMP (NCT03079427), porównującego GemCis vs kapecytabina (mediana okresu obserwacji 28,7 miesiąca). W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS (35,7 vs 35,7 m-ca) ani w zakresie RFS (14,3 vs 11,1 m-ca).

W niniejszym raporcie przedstawiono także dowody naukowe dotyczące leczenia uzupełniającego po radykalnej operacji w porównaniu z samą radykalną operacją u pacjentów z rakiem brodawki Vatera – przegląd systematyczny z metaanalizą Vo 2021. Spośród badań włączonych do przeglądu kapecytabinę stosowano w ramach leczenia uzupełniającego, w chemioterapii (CT) skojarzonej lub radiochemioterapii (CRT), w 5 retrospektywnych badaniach kohortowych. W przeglądzie nie wyodrębniono metanalizy dla schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę, jednakże zdecydowano się go włączyć do opracowania ze względu na fakt, że opracowanie z 2020 r. nie zawierało dowodów naukowych dotyczących raka brodawki Vatera (ani wytycznych klinicznych na ten temat), a w opracowaniu z 2017 r. w przypadku tego wskazania obejmowało jedynie opis przypadku. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że stosowanie różnych schematów terapii adjuwantowej było związane ze statystycznie istotnym obniżeniem ryzyka zgonu, nie odnotowano zgonów związanych z zastosowaniem terapii adjuwantowej, a częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była na akceptowalnym poziomie. Mimo ograniczeń dowodów naukowych przedstawionych w ramach przeglądu Vo 2021, należy zwrócić uwagę, że najaktualniejsze wytyczne kliniczne NCCN 2.2023 dotyczące leczenia nowotworów złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vatera (Ampullary Adenocarcinoma) zalecają kapecytabinę jako jedną z opcji leczenia pooperacyjnego w tego typu nowotworach.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bridgewater 2022	Bridgewater J, et al. BILCAP study group. Long-Term Outcomes and Exploratory Analyses of the Randomized Phase III BILCAP Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2022 Jun 20;40(18):2048-2057. doi: 10.1200/JCO.21.02568. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316080.
Kefas 2023	Kefas J, et al. Adjuvant therapy of biliary tract cancers. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2023 Mar 28;15:17588359231163785. doi: 10.1177/17588359231163785. PMID: 37007632; PMCID: PMC10052632.
Vo 2021	Vo NP, et al. Efficacy and safety of adjuvant therapy after curative surgery for ampullary carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Surgery.</i> 2021 Oct;170(4):1205-1214. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.046. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33902926.

### Rekomendacje kliniczne

EASL-ILCA 2023	EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. European Association for the Study of the Liver. <a href="https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00185-X/fulltext">https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00185-X/fulltext</a>
ESMO 2022	Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee: September 2016, last update October 2022. This publication supersedes the previously published version <i>Ann Oncol</i> 2016;27(suppl 5):v28-v37 <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/biliary-tract-cancer">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/biliary-tract-cancer</a>
NCCN 2.2023 AA	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Ampullary Adenocarcinoma Version 2.2023 — August 3, 2023 <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1511">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1511</a>
NCCN 2.2023 BT	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Biliary Tract Cancers Version 2.2023 — May 10, 2023 <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1517">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1517</a>
PSGN 2022	Beata Kos-Kudła i wsp. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). <i>Endokrynol. Pol.</i> 2022; 73 (3): 387–423; doi: 10.5603/EP.a2022.0049 <a href="https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0049">https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2022.0049</a>

### Pozostałe publikacje

ChPL Capecitabine Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord
ChPL Capecitabine Glenmark	Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Glenmark
ChPL Ecansya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ecansya

## 5. Załączniki

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

Tabela 4. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 30.08.2023r.\*

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

\* Capecitabinum jest finansowane w ocenianych wskazaniach w ramach katalogu chemioterapii - załącznik C.5.c.

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]	21 854
#2	bile duct carcinoma[Title/Abstract]	942
#3	Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]	17 785
#4	((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])	30 202
#5	Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]	9 842
#6	Gallbladder cancer[Title/Abstract]	4 649
#7	Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]	9
#8	((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract])	11 462
#9	((((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])) OR (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract])))	39 793
#10	Ampullary cancer[Title/Abstract]	421
#11	ampullary carcinoma[Title/Abstract]	633
#12	ampulla of Vater cancer[Title/Abstract]	98
#13	ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]	59
#14	((((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]))	1 132
#15	(((((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])) OR (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract]))) OR (((((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]))))	40 169
#16	postoperative OR "post-operative"	1 054 023
#17	adjuvant	403 059

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	(postoperative OR "post-operative") OR (adjuvant)	1 423 851
#19	(((((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])) OR (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract]))) OR (((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]))) AND ((postoperative OR "post-operative") OR (adjuvant))	6 018
#20	capecitabine[MeSH Terms]	5 438
#21	capecitabine	8 891
#22	(capecitabine[MeSH Terms]) OR (capecitabine)	8 891
#23	(((((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])) OR (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract]))) OR (((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]))) AND ((postoperative OR "post-operative") OR (adjuvant))) AND ((capecitabine[MeSH Terms]) OR (capecitabine)) Sort by: Publication Date	95
#24	(((((Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract])) OR (Cholangiocarcinoma[Title/Abstract])) OR (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract])) OR (neoplasm* of gallbladder[Title/Abstract]))) OR (((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract])) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]))) AND ((postoperative OR "post-operative") OR (adjuvant))) AND ((capecitabine[MeSH Terms]) OR (capecitabine)) Filters: from 2020/9/18 - 2023/9/12 Sort by: Publication Date	42

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 12.09.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	345
#2	(bile duct carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	782
#3	(Cholangiocarcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	942
#4	#1 OR #2 OR #3	1418
#5	MeSH descriptor: [Gallbladder Neoplasms] explode all trees	121
#6	(Gallbladder cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	652
#7	(neoplasm* of gallbladder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	357
#8	#5 OR #6 OR #7	740
#9	#4 OR #8	1881
#10	(Ampullary cancer) (Word variations have been searched)	153
#11	(ampullary carcinoma) (Word variations have been searched)	82
#12	(ampulla of Vater cancer) (Word variations have been searched)	146
#13	#10 OR #11 OR #12	278
#14	#9 OR #13	1985
#15	(post?operative) (Word variations have been searched)	158197
#16	(adjuvant) (Word variations have been searched)	43935
#17	#15 OR #16	194319
#18	#14 AND #17	560
#19	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1609
#20	(capecitabine) (Word variations have been searched)	4767
#21	#19 OR #20	4767
#22	#18 AND #21	52
#23	#18 AND #21 with Cochrane Library publication date Between Sep 2020 and Sep 2023	22