



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Capecitabinum

we wskazaniach: ICD-10: C00-C15, C17, C21

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania
leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniu innym niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Capecitabinum

we wskazaniach: ICD-10: C22.1, C23-C25

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

Opracowanie nr WS.422.4.2024

(Aktualizacja opracowań nr: OT.422.1.32.2023, OT.4221.19.2022)

Data ukończenia: 22.02.2024 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a 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 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 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a 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 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a 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 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 2022 r., poz. 902) 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: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

5-FU	cząsteczka 5-fluorouracylu
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUP	pacjenci z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym
CR	odpowiedź całkowita
CRR	wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. complete response rate)
DPD	dehydrogenaza dihydropyrimidynowa
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUS	Badanie endosonograficzne
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Gy	Grej (ang. Gray)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papillomavirus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQR	przedział międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia
komunikat/baza SWIAD	<p>prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.</p> <p>https://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komunikat-swiad/</p>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 1905.)
LN	nieregionalny węzeł chłonny
M1	obecność przerzutów odległych
M1a	obecność przerzutów odległych do nieregionalnych węzłów chłonnych
M1b	obecność przerzutów odległych (innych)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. the median overall survival)
PET-TK	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączone z wielorzędowym tomografem komputerowym
PPA	Analiza wg. protokołu (ang. per-protocol analysis)
PR	odpowiedź częściowa
PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	badanie randomizowane

SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TP53	gen kodujący białko supresorowe, p53
TTP	mediana czasu do progresji (ang. The median time to progression)
UK NMG	United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SD / ±	ang. standard deviation odchylenie standardowe, klasyczna miara zmienności, obok średniej arytmetycznej
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TP53	gen kodujący białko supresorowe, p53
TTP	mediana czasu do progresji (ang. The median time to progression)
UK NMG	United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	7
2. Streszczenie.....	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
3.1. Korespondencja w sprawie.....	11
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny	12
4.2. Interwencja	15
4.3. Rekomendacje kliniczne.....	16
4.4. Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.....	19
4.5. Aktualizacja wskazań rejestracyjnych kapecytabiny przez FDA	19
4.6. Porównanie wskazań refundowanych kapecytabiny i 5-fluorouracylu	20
5. Wskazanie dowodów naukowych	22
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
5.2. Opis badań włączonych do analizy.....	22
5.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.....	23
5.3.1. Nowotwory głowy i szyi ogółem C00-C14	23
5.3.1.1. Nawrotowy oraz przerzutowy, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (Martinez-Trufero 2010).....	24
5.3.2. C11 – Nowotwór złośliwy części nosowej gardła.....	24
5.3.2.1. Potwierdzony histologicznie, zaawansowany nowotwór nosogardła wysokiego ryzyka (Chen 2021).....	24
5.3.2.2. Zawansowany nowotwór nosogardła (Lee 2020)	25
5.3.3. C15 - Nowotwór złośliwy przełyku.....	26
5.3.3.1. Nieleczony, zaawansowany nowotwór przełyku (Cunningham 2008)	26
5.3.3.2. Pierwotny, płaskonabłonkowy nowotwór przełyku (Javle 2009).....	27
5.3.3.3. Nowotwór przełyku w stadium IV (podtypy nowotworu przełyku: z przerzutami odległymi, z przerzutami do nieregionalnych węzłów chłonnych oraz z innymi, odległymi przerzutami do węzłów chłonnych trzewnych lub nietrzewnych) (Lee 2007)	27
5.3.4. C17 – Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	29
5.3.4.1. Zaawansowany gruczolakorak jelita cienkiego oraz brodawki Vatera (Overman 2009)	29
5.3.4.2. Zaawansowany gruczolakorak jelita cienkiego (McWilliams 2017)	30
5.3.5. C21 – Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	30
5.3.5.1. Zlokalizowany, płaskonabłonkowy nowotwór złośliwy kanału odbytu (Souza 2016)	30
5.3.6. C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy	31
5.3.6.1. Nieoperacyjny lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy (Satapathy 2020).....	31
5.3.7. C74 – Nowotwór złośliwy nadnerczy.....	32
5.3.8. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	32

5.3.9.	Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł.....	32
6.	Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego.....	34
6.1.	Metodologia	34
6.2.	Wyniki.....	34
6.3.	Ograniczenia analizy.....	35
7.	Ponowienie oceny dla wskazań C22.1, C23-C25	36
7.1.	Problem decyzyjny dla wskazań C22.1, C23-C25.....	36
7.2.	Wcześniejsze oceny AOTMiT.....	36
7.3.	Rekomendacje kliniczne.....	39
7.4.	Wskazanie nowych dowodów naukowych	40
7.4.1.	Wyszukiwanie dowodów naukowych	40
7.4.2.	Opis badań włączonych do analizy	41
7.5.	Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa.....	41
7.5.1.	C25 Nowotwór złośliwy trzustki.....	41
7.5.1.1.	Granicznie resekcyjny nowotwór trzustki (Ghaneh 2023).....	41
7.6.	Aktualny stan finansowania	42
8.	Bibliografia.....	44
9.	Załączniki	48
9.1.	Strategia wyszukiwania publikacji.....	48
9.1.1.	Wskazania: C00 – C13, C15, C17, C21, C73 – C75 (pierwsza ocena)	48
9.1.2.	Wskazanie C14	53
9.1.3.	Nowotwory głowy i szyi.....	54
9.1.4.	Wskazania C22.1, C23, C24 (ponowna ocena).....	55
9.1.5.	Wskazania C25 (ponowna ocena)	56

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)

29.01.2024 r.

i znak pisma zlecającego

PLR2.4506.11.2023.4.WM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

zastosowanie substancji czynnej capecitabinum w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach pozarejestacyjnych wynikających z treści załącznika: C.5.b. CAPECITABINE.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r. poz. 146) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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

Oceniana technologia medyczna i podmiot odpowiedzialny:

Nazwa	Postać	Moc	Podmiot Odpowiedzialny	Czy refund.?
Kapecytabina (do podania doustnego)				
Capecitabine Accord	tabletki powlekane	150 mg, 300 mg, 500 mg	Accord Healthcare S.L.U.	TAK
Capecitabine Glenmark	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	TAK
Ecansya	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	KRKA, d.d., Nove mesto	TAK
Capecitabine medac	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	NIE
Capecitabine Sandoz	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	Sandoz Polska sp. z o.o	NIE
Capecitabine Teva	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.	NIE
Capecitabine Zentiva	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	Zentiva Polska sp. z o.o.	NIE
Xeloda	tabletki powlekane	150 mg, 500 mg	CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH	NIE

2. Streszczenie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania była ocena pierwotna zasadności finansowania substancji czynnej *capecitabinum* we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- Nowotwór złośliwy wargi (C00),
- Nowotwór złośliwy nasady języka (C01)
- Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka (C02),
- Nowotwór złośliwy dziąsła (C03),
- Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej (C04),
- Nowotwór złośliwy podniebienia (C05),
- Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej (C06),
- Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej (C07),
- Nowotwór złośliwy migdałka (C09),
- Nowotwór złośliwy części ustnej gardła (C10),
- Nowotwór złośliwy części nosowej gardła (C11),
- Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego (C12),
- Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła (C13),
- Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła (C14),
- Nowotwór złośliwy przełyku (C15),
- Nowotwór złośliwy jelita cienkiego (C17),
- Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu (C21),
- Nowotwór złośliwy tarczycy (C73),
- Nowotwór złośliwy nadnerczy (C74), oraz
- Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75)

oraz ocena substancji czynnej *capecitabinum* na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- Nowotwór złośliwy przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1),
- Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23),
- Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24),
- Nowotwór złośliwy trzustki (C25).

Opracowanie stanowi aktualizację raportów nr: OT.422.1.32.2023, OT.4221.19.2022.

Nowotwory głowy i szyi, przełyku, jelita cienkiego, odbytu i kanału odbytu, przewodów żółciowych, pęcherzyka żółciowego, trzustki, tarczycy, nadnerczy oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych to zróżnicowane typy nowotworów złośliwych, które mają swoje unikalne czynniki ryzyka, objawy, metody diagnostyczne i terapeutyczne.

Kapecytabina (łac. capecitabinum) to organiczny związek chemiczny, lek cytostatyczny, który jest prekursorem 5-fluorouracylu. Jest stosowany w chemioterapii nowotworów złośliwych. Zgodnie z danymi klinicznymi, komparatorem dla kapecytabiny jest 5-fluorouracyl.

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Odnalezione dowody naukowe odnoszą się do stosowania kapecytabiny we wskazaniach: ICD-10: C00-C14 (nowotwory złośliwe głowy i szyi), C15 (nowotwór złośliwy przełyku), C17 (nowotwór złośliwy jelita cienkiego) C21 (nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu), C25 (nowotwór złośliwy trzustki, ponowna ocena), oraz C73 (nowotwór złośliwy tarczycy). W większości przypadków dowody naukowe oparte były o badania niskiej jakości, np. badania bez grupy kontrolnej. Dla wskazań: C11 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła, C15 – nowotwór złośliwy przełyku oraz C25 – nowotwór złośliwy trzustki odnaleziono wyniki randomizowanych badań klinicznych.

Kapecytabina rekomendowana jest w części ocenianych wskazań. Nie odnaleziono informacji na temat stosowania kapecytabiny w nowotworach złośliwych: ślinianki przyusznej oraz innych i nieokreślonych dużych

gruczołów ślinowych, migdałka, tarczycy oraz nowotworu złośliwego innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Liczebność populacji docelowej oszacowano na od 414 do 1 379 pacjentów rocznie. Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej, oszacowała liczebność części populacji docelowej na 420 pacjentów (nowotwory narządów głowy i szyi – 50, nowotwory przełyku – 350, nowotwory jelita cienkiego – 20).

Koszty związane z refundacją kapecytabiny we wnioskowanych wskazaniach wyniosły od 0,3 mln zł do 1 mln zł rocznie, w tym dla populacji pacjentów, dla których odnaleziono dowody naukowe (0,26–0,90 mln zł/rok), oraz dla populacji pacjentów wskazanych przez Konsultanta Krajowego (0,20–0,66 mln zł/rok). Największy wpływ na koszty ma leczenie pacjentów z nowotworami przełyku oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych.

Wnioski

Kapecytabina jest prekursorem 5-fluorouracylu. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania obu leków zamiennie. 5-fluorouracyl posiada znacznie szerszy zakres wskazań refundacyjnych niż kapecytabina i pokrywa większość z wnioskowanych wskazań pozarejestryjnych kapecytabiny (oprócz C73, C74 i C75). FDA w 2022 roku rozszerzyło zakres wskazań refundacyjnych, m.in. o raka przełyku (C15), który pozostaje wskazaniem pozarejestryjnym na terenie Europy.

Poniżej przygotowano zestawienie rekomendacji klinicznych, dowodów skuteczności i bezpieczeństwa, oraz rocznych kosztów leczenia pacjentów kapecytabiną, w podziale na wnioskowane wskazania. Przy kodzie ICD-10 gwiazdką oznaczono wskazania rejestryjne 5-fluorouracylu a daszkiem wskazania rejestryjne FDA.

Tabela 1. Zestawienie zebranych wytycznych i dowodów klinicznych

ICD-10	Nowotwór	Rekomendacje kliniczne	Dowody kliniczne	Roczny koszt leczenia (tys. zł)	
C00*	Nowotwór złośliwy wargi	Czerwień wargowa - NIE	Niskiej jakości – dane dla nowotworów głowy i szyi ogółem (1 badanie jednoramienne, 40 pacjentów)	1-4	
		Część śluzowa wargi - TAK			
C01*	Nowotwór złośliwy nasady języka	TAK		10-33	
C02*	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	TAK		18-60	
C03*	Nowotwór złośliwy dziąsła	TAK		2-6	
C04*	Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	TAK		14-47	
C05*	Nowotwór złośliwy podniebienia	TAK		4-12	
C06*	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	TAK		10-34	
C07*	Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	NIE		6-20	
C08*	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	NIE		3-10	
C09*	Nowotwór złośliwy migdałka	NIE		32-106	
C10*	Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	TAK		13-43	
C11*	Nowotwór złośliwy części nosowej gardła	TAK		TAK – 2 RCT (406 i 1 381 pacjentów)	9-31
C12*	Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego	TAK		Niskiej jakości – dane dla nowotworów głowy i szyi ogółem (1 badanie jednoramienne, 40 pacjentów)	7-24
C13*	Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła	TAK	14-47		
C14*	Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	TAK	5-15		

ICD-10	Nowotwór	Rekomendacje kliniczne	Dowody kliniczne	Roczny koszt leczenia (tys. zł)
C15 [^]	Nowotwór złośliwy przełyku	TAK	Niskiej jakości – badanie jednoramienne (74 pacjentów)	51-171
			Niepełne pokrycie interwencji – kapecytabina w schemacie z oksaliplatyną (brak refundacji). Uwzględnione ze względu na możliwość stosowania innych preparatów platyny – RCT (964 pacjentów) i badanie jednoramienne (16 pacjentów)	
C17*	Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	TAK	TAK – dwa badania jednoramienne niskiej jakości (12 i 33 pacjentów)	34-114
C21*	Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	TAK	TAK – jeden przegląd systematyczny badań jednoramiennych (218 pacjentów)	16-54
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	TAK	TAK – w poprzednich ocenach (RCT)	41
C23*	Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	TAK	TAK – w poprzednich ocenach (RCT)	76
C24*	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	TAK	TAK – w poprzednich ocenach (RCT)	83
C25*	Nowotwór złośliwy trzustki	TAK	TAK – nowe RCT (86 pacjentów)	108
C73	Nowotwór złośliwy tarczycy	NIE	Niskiej jakości – seria przypadków (8 pacjentów)	5-16
C74	Nowotwór złośliwy nadnerczy	TAK	NIE – dwa badania jednoramienne (10 i 28 pacjentów), kapecytabina w skojarzeniu z lekiem nierefundowanym w C74 (gemcytabina, bewacyzumab)	8-26
C75	Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych	NIE	NIE	40-133

*wskazania rejestracyjne 5-Fluorouracylu

[^]kapecytabina w FDA

3. Przedmiot i historia zlecenia

3.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29 stycznia 2024 r. znak PLR2.4506.11.2023.4.WM Minister Zdrowia na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) oraz art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) zlecił przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania substancji czynnej *capecitabinum* w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach pozarejestryjnych, oraz na ich podstawie przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

Zgodnie z propozycją *capecitabinum* na podstawie załącznika C.5.b. będzie dostępna w leczeniu nowotworów:

- wargi (C00),
- nasady języka (C01)
- innych i nieokreślonych części języka (C02),
- dziąsła (C03),
- dna jamy ustnej (C04),
- podniebienia (C05),
- innych i nieokreślonych części jamy ustnej (C06),
- ślinianki przyusznej (C07),
- innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych (C08),
- migdałka (C09),
- części ustnej gardła (C10),
- części nosowej gardła (C11),
- zachyłka gruszkowatego (C12),
- części krtaniowej gardła (C13),
- o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła (C14),
- przełyku (C15),
- jelita cienkiego (C17),
- odbytu i kanału odbytu (C21),
- przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1),
- pęcherzyka żółciowego (C23),
- innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24),
- trzustki (C25),
- tarczycy (C73),
- nadnerczy (C74), oraz
- innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75).

4. Problem decyzyjny

Kapecytabina (łac. *capecitabinum*) to organiczny związek chemiczny, lek cytostatyczny, który jest prekursorem 5-fluorouracylu. Jest stosowany w chemioterapii nowotworów złośliwych. Kapecytabina została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu w listopadzie 2012 roku i jest zarejestrowana przez EMA (procedura scentralizowana) oraz URPL (procedura wzajemnego uznania). W związku z ugruntowaną pozycją kapectabiny w leczeniu nowotworów oraz dobrze zbadanym profilem bezpieczeństwa leku niniejszą analizę oparto o:

- przegląd wytycznych praktyki klinicznej;
- przegląd dowodów naukowych z najwyższego stopnia wiarygodności na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- analizę danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ celem określenia aktualnego postępowania, wielkości populacji docelowej oraz zmian wydatków;

w zakresie oceny pierwotnej we wskazaniach: ICD-10: C00-C15, C17, C21 i C73-C75, oraz w zakresie cyklicznej oceny w przedmiocie dalszego finansowania we wskazaniach C22.1, C23, C24, C25.

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C00-C14 – nowotwory złośliwe narządów głowy i szyi

- C00 – nowotwór złośliwy wargi
- C01 – nowotwór złośliwy nasady języka
- C02 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka
- C03 – nowotwór złośliwy dziąsła
- C04 – nowotwór złośliwy dna jamy ustnej
- C05 – nowotwór złośliwy podniebienia
- C06 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej
- C07 – nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej
- C08 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych
- C09 – nowotwór złośliwy migdałka
- C10 – nowotwór złośliwy części ustnej gardła
- C11 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła
- C12 – nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego
- C13 – nowotwór złośliwy części krtańowej gardła
- C14 – nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła

Nowotwory głowy i szyi obejmują raki umiejscowione w górnej części układu pokarmowego i oddechowego. Nowotworom narządów głowy i szyi często towarzyszą poważne dolegliwości fizyczne, które z reguły utrudniają podstawowe czynności życiowe. Podstawowym czynnikiem przyczynowym płaskonabłonkowych raków narządów głowy i szyi są kancerogeny zawarte w dymie tytoniowym (inne czynniki to nadużywanie wysokoprocentowego alkoholu, niedostateczna higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych). W powstawaniu niektórych raków narządów głowy i szyi istotną rolę mogą odgrywać wirusy (wirus Epsteina-Barr, wirus HPV). Nowotworom nabłonkowym narządów głowy i szyi często towarzyszą zaburzenia molekularne, np. mutacje genu *TP53*. Diagnostyka powinna obejmować badanie podmiotowe i przedmiotowe, badanie histopatologiczne tkanki oraz ocenę zaawansowania nowotworu. Wybór metody leczenia raka narządów głowy i szyi zależy od wielu czynników, w tym od zaawansowania nowotworu i stanu pacjenta (PTOK 2014).

ICD-10: C15 – nowotwór złośliwy przełyku

Rak przełyku to nowotwór złośliwy rozwijający się w przełyku. W zależności od typu komórek, z których wywodzi się ten nowotwór, może mieć budowę płaskonabłonkową (ta postać rozwija się przede wszystkim w górnej i środkowej części przełyku) lub gruczołową (w dolnej części przełyku) (Wysocki 2018). Objawy wczesne są niespecyficzne. Nowotwór we wczesnym stadium jest rozpoznawany u części chorych z objawową chorobą refluksową, u których wykonywana jest endoscopia. Objawami zaawansowanego raka przełyku są postępująca dysfagia dla pokarmów stałych, odynofagia oraz zmniejszenie masy ciała. Głównymi czynnikami ryzyka

zachorowania na raka płaskonabłonkowego przełyku są palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. W przypadku gruczolakoraka dolnej części przełyku są choroba refluksowa i przełyk Barretta, a także otyłość oraz palenie tytoniu. (PTOK 2015). Endoskopia jest podstawową metodą diagnostyczną raka przełyku. Endosonografia (EUS) umożliwia ocenę głębokości penetracji guza w ścianie przełyku i sąsiadujących struktur oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Do oceny zaawansowania choroby wykonuje się wielorzędkową tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej lub pozytonową tomografię emisyjną połączoną z wielorzędkowym tomografem komputerowym (PET-TK). Leczenie raka przełyku zależy od lokalizacji nowotworu, jego typu i zaawansowania (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C17 – nowotwór złośliwy jelita cienkiego

Wyróżnia się kilka biologicznie odmiennych typów nowotworów złośliwych jelita cienkiego: gruczolakoraka, chłoniaka, nowotwór zrębu układu pokarmowego, rakowiaka oraz przerzuty nowotworów złośliwych z innych organów. We wczesnym etapie choroby objawy są zazwyczaj mało specyficzne (nudności, brak apetytu, wzdęcia), w miarę rozwoju choroby mogą dołączyć się m.in. zmęczenie, zmniejszenie masy ciała, anemia czy żółtaczką. Czynniki ryzyka rozwoju nowotworów jelita cienkiego to celiakia, zespoły polipowatości rodzinnej jelita grubego, czy choroba Leśniowskiego i Crohna. Badania umożliwiające rozpoznanie nowotworu jelita cienkiego to: badanie kontrastowe przewodu pokarmowego, badanie endoskopowe, TK i USG jamy brzusznej. Podstawową metodą leczenia tego typu nowotworów jest operacja (laparotomia lub laparoscopia), w niektórych przypadkach konieczne jest uzupełnienie operacji leczeniem systemowym (chemioterapią lub lekami ukierunkowanymi molekularnie) lub radioterapią (Wysocki 2017).

ICD-10: C21 – nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

Rak odbytu i kanału odbytu obejmuje nabłonkowe (najczęściej płaskonabłonkowe) nowotwory złośliwe. Czynniki ryzyka ich występowania to m.in. zakażenie HPV, analne stosunki seksualne, duża liczba partnerów seksualnych, dysplazja i rak sromu, pochwy lub szyjki macicy, niedobory odporności, przewlekła szczelina odbytu, nawracające ropne zakażenia okolicy odbytu, przebyta radioterapia obejmująca okolicę odbytu, podeszły wiek, palenie tytoniu. Objawy związane z nowotworem odbytu to pieczenie, świąd i ból okolicy odbytu, obecność śluzu lub świeżej krwi w stolcu, wyczuwalne stwardnienie w okolicy odbytu. W miarę postępu choroby pojawiają się: ból w miednicy, parcie na stolec, zaburzenie czynności zwieraczy i niedrożność mechaniczna. Rozpoznanie opiera się na badaniu histologicznym wycinka pobranego z guza, a postępowanie diagnostyczne obejmuje m.in. badanie per rectum, ocenę pachwinowych węzłów chłonnych, rezonans magnetyczny (MR) lub TK brzucha i miednicy. Leczenie raka odbytu polega na wycięciu operacyjnym guza z zachowaniem marginesu zdrowych tkanek lub radioterapią w połączeniu z chemioterapią (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C22.1, C24 – nowotwór złośliwy przewodów żółciowych oraz innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

Nowotwór dróg żółciowych to najczęściej gruczolakorak wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Czynniki ryzyka rozwoju są: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), torbiele dróg żółciowych, kamica przewodowa, czy infestacja przywrami. Objawy nowotworu dróg żółciowych to m.in. dyskomfort i ból brzucha, utrata masy ciała, świąd skóry oraz żółtaczką cholestatyczną (dwa ostatnie objawy świadczą zwykle o znacznym zaawansowaniu raka). Rozpoznanie opiera się na podstawie wyników badań laboratoryjnych, USG, cholangioskopii, czy badania mikroskopowego wycinka materiału. W zależności od lokalizacji nowotworu, możliwa jest resekcja lub leczenie paliatywne (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego

Nowotwór pęcherzyka żółciowego to najczęściej gruczolakorak wywodzący się z nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego. Czynniki ryzyka rozwoju są: wieloletnia kamica pęcherzyka żółciowego, torbiele dróg żółciowych, polip pęcherzyka żółciowego czy zespoły rodzinnej polipowatości. Objawy nowotworu są niecharakterystyczne i występują zwykle późno: najczęściej ból w okolicy podżebrowej prawej, żółtaczką i świąd (w wyniku naciekania przez nowotwór przewodu żółciowego; pogarsza rokowanie), nudności i wymioty, utrata łaknienia oraz masy ciała, guz wyczuwalny w prawym górnym kwadrancie brzucha. Rozpoznanie odbywa się w oparciu o badania obrazowe (np. USG, EUS, TK) oraz wyniki badań laboratoryjnych. Leczenie obejmuje cholecystektomię, leczenie paliatywne (drenaż dróg żółciowych metodą endoskopową), lub leczenie systemowe (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C25 – nowotwór złośliwy trzustki

Nowotwór złośliwy trzustki to najczęściej gruczolakorak z komórek przewodowych trzustki, którego czynniki ryzyka obejmują palenie tytoniu, otyłość, cukrzycę, przewlekłe zapalenie trzustki, dietę bogatą w tłuszcze nasycone i przetworzone pokarmy, ekspozycję na niektóre substancje chemiczne, predyspozycje genetyczne i zespoły dziedziczne. Zakażenia (np. *H. pylori*, HBV, HCV) również mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki. Początkowe objawy nowotworu są niespecyficzne, a rozpoznanie odbywa się na podstawie badań laboratoryjnych (w tym oceny stężenia antygeny CA 19-9), badań obrazowych (USG, TK, EUS), przydatne są również badania przesiewowe w populacji pacjentów będących w grupie zwiększonego ryzyka zachorowania. Opcje terapeutyczne obejmują leczenie radykalne oraz leczenie choroby neresekcyjnej (m.in. chemioterapia, leczenie przeciwbólowe, leczenie żółtaczk mechanicznej) (Interna Szczeklika 2023).

ICD10: C73 – nowotwór złośliwy tarczycy

Nowotwór złośliwy wywodzący się najczęściej z komórek pęcherzykowych tarczycy lub znacznie rzadziej (ok. 5%) z komórek C (okołopęcherzykowych). Jedynym udowodnionym czynnikiem ryzyka raka tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Pozostałe czynniki ryzyka to m.in. mała dostępność jodu w środowisku czy czynniki dziedziczne. Objawy raka tarczycy różnią się w zależności od podtypu raka, natomiast mogą one obejmować: rozwój guzka w rejonie szyjnym (oraz powiększone węzły chłonne szyi) zmiany w głosie, chrypka, duszność. Diagnostyka nowotworu tarczycy opiera się o badania m.in. laboratoryjne, histologiczne czy obrazowe, a terapia obejmuje: leczenie operacyjne, leczenie jodem promieniotwórczym lub syntetycznym analogiem naturalnej tyroksyny (LT4) (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C74 – nowotwór złośliwy nadnerczy

Rzadki nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, wywodzący się z kory nadnerczy, o dużej skłonności do inwazji miejscowej i przerzutów odległych. W zależności od aktywności hormonalnej guza, objawy różnią się. U kobiet objawami są nadciśnienie tętnicze i wtórny brak miesiączki. Rak czynny hormonalnie często prowadzi do wystąpienia Zespołu Cushinga ze współistniejącymi cechami androgenizacji – u kobiet może objawiać się obfitymi krwawieniami miesięcznymi, a u mężczyzn ginekomastią czy zmianą rozkładu tkanki tłuszczowej. Rak nieczynny hormonalnie ujawnia się późno (główne objawy to: postępująca utrata masy ciała oraz dolegliwości związane z lokalizacją przerzutów odległych). Diagnoza odbywa się na podstawie badań biochemicznych, hormonalnych oraz obrazowych, a leczenie obejmuje takie strategie jak: leczenie operacyjne, farmakologiczne (w tym substytucyjne oraz systemowe), radioterapię, czy przetłętniczą chemoembolizację guza (Interna Szczeklika 2023).

ICD-10: C75 – nowotwór zaawansowany innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych

Do innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych należą: gruczoł przytarczycowy, przysadka gruczołowa, przewód nosowo-gardłowy, szyszynka, kłębek szyjny, ciała przyaortowe i inne ciała przyzwojowe oraz gruczoły wydzielania wewnętrznego (nieokreślone). Niektóre nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego powstają w wyniku zaburzeń genetycznych. Nowotwory neuroendokrynne występują rzadko (2 – 5 /100 000). Objawy nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego są różnorodne oraz zależą od ich rozmiarów, umiejscowienia oraz tego, czy produkują hormony, a także od intensywności wydzielania. Diagnoza opiera się o badanie podmiotowe i przedmiotowe, biochemiczne oraz obrazowe. Podstawowym elementem leczenia guzów neuroendokrynnych jest leczenie operacyjne. Inne metody leczenia obejmują: chemioterapię, leczenie analogami somatostatyny lub interferonem, ablację, embolizację oraz terapie celowane (Komorowski 2017).

Epidemiologia

Zachorowania na nowotwory złośliwe w Polsce zestawiono poniżej w formie tabelarycznej na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2021.

Tabela 2. Epidemiologia nowotworów we wnioskowanych wskazaniach

ICD-10	Nowotwór	Zachorowania		Razem
		Mężczyźni	Kobiety	
C00	Nowotwór złośliwy wargi	171	85	256

ICD-10	Nowotwór	Zachorowania		Razem
		Mężczyźni	Kobiety	
C01	Nowotwór złośliwy nasady języka	189	64	253
C02	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	429	175	604
C03	Nowotwór złośliwy dziąsła	74	62	136
C04	Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	376	136	512
C05	Nowotwór złośliwy podniebienia	104	68	172
C06	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	188	136	324
C07	Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	176	166	342
C08	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	59	48	107
C09	Nowotwór złośliwy migdałka	526	217	743
C10	Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	208	54	262
C11	Nowotwór złośliwy części nosowej gardła	144	44	188
C12	Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego	165	30	195
C13	Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła	263	45	308
C14	Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	101	27	128
C15	Nowotwór złośliwy przełyku	1 046	324	1 370
C17	Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	224	215	439
C21	Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	73	226	299
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych*	828	534	1 362
C23	Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	172	432	604
C24	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	423	448	871
C25	Nowotwór złośliwy trzustki	1 864	1 923	3 787
C73	Nowotwór złośliwy tarczycy	842	3871	4 713
C74	Nowotwór złośliwy nadnerczy	63	84	147
C75	Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych	45	64	109

* dane dla wskazania głównego C20

4.2. Interwencja

Wnioskowaną interwencją jest kapecytabina. Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności fluoropirymidyny karbaminianem, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w mniejszym stężeniu.

Kapecytabina jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów z diagnozą:

- raka okrężnicy (jelita grubego) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów uprzednio leczonych chirurgicznie z powodu raka okrężnicy w „stadium III” lub stadium C według Duke’a;
- raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (rak jelita grubego, który rozprzestrzenił się do innych narządów w organizmie) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi platynę, takimi jak cisplatyna;
- raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami (rak piersi, który zaczął rozprzestrzeniać się do innych narządów) w skojarzeniu z docetaksem (inny lek przeciwnowotworowy) po niepowodzeniu leczenia antracyklinami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych). Lek można również stosować w monoterapii po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksanami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych) lub w przypadku, gdy ponowne zastosowanie antracyklin jest przeciwwskazane (ChPL Xeloda).

4.3. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.02.2024 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do terapii pacjentów z nowotworami określonych wskazaniach. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych.

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych (NCCN 2023a, NCCN 2023b, NCCN 2023c, NCCN 2024, ESE 2018, ESMO 2019, ESMO 2022a, ESMO 2022b, UK NMG 2016a, UK NMG 2016b, PTOK 2020).

W leczeniu nowotworów głowy i szyi (nowotwór złośliwy części śluzowej wargi, innych i nieokreślonych części jamy ustnej, części ustnej gardła, części nosowej gardła, zachyłka gruszkowatego, części krtaniowej gardła oraz o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła) kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne – gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia, lub leczenie systemowe lub uzupełniające (nowotwór złośliwy części nosowej gardła) (NCCN 2023a). W przypadku nowotworów jamy ustnej oraz warg, takich jak: nowotwór złośliwy nasady języka, innych i nieokreślonych części języka, dziąsła, dna jamy ustnej, podniebienia, można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiną w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności (UK NMG 2016a).

W leczeniu nowotworu złośliwego przełyku kapecytabina zalecana jest jako lek pierwszego rzutu (w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym platynę).

Kapecytabina zalecana jest we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita cienkiego w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne,.

W leczeniu nowotworu odbytu i kanału odbytu, w przypadku nowotworu z przerzutami: kapecytabina zalecana jest w skojarzeniu z radioterapią, natomiast w przypadku nowotworu lokoregionalnego, rekomendowany jest schemat terapeutyczny składający się z: kapecytabiny, mitomycyny oraz radioterapii (NCCN 2023c). Polskie wytyczne powołują się na wyniki badań retrospektywnych, sugerujących podobną skuteczność terapii, gdy fluorouracyl zostaje zastąpiony przez kapecytabinę (PTOK 2020).

W przypadku zaawansowanej postaci nowotworu nadnerczy, schemat: kapecytabina + gemcytabina zalecany jest jako jedna z dodatkowych opcji leczenia.

Tabela 3. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Wytyczne kliniczne dot. stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach
ICD-10: C00 Nowotwór złośliwy wargi (czerwień wargowa)	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dot. stosowania kapecytabiny w nowotworze czerwieni wargowej. Wytyczne NCCN 2023a (Wytyczne dot. Leczenia nowotworów głowy i szyi) nie odnoszą się bezpośrednio do czerwieni wargowej, natomiast wytyczne NCCN dot. nowotworów płaskonabłonkowych, w tym nowotworu czerwieni wargowej nie uwzględniają kapecytabiny w schematach leczenia.
ICD-10: C00 Nowotwór złośliwy wargi (część śluzowa wargi)	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (kategoria 2A).
ICD-10: C01 Nowotwór złośliwy nasady języka	
UK NMG 2016a (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworów jamy ustnej oraz warg	Można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiny w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności.
ICD-10: C02 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka	
UK NMG 2016a (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworów jamy ustnej oraz warg	Można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiny w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności.
ICD-10: C03 Nowotwór złośliwy dziąsła	
UK NMG 2016a (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworów jamy ustnej oraz warg	Można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiny w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności.
ICD-10: C04 Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej	
UK NMG 2016a (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworów jamy ustnej oraz warg	Można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiny w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności.
ICD-10: C05 Nowotwór złośliwy podniebienia	
UK NMG 2016a (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworów jamy ustnej oraz warg	Można rozważyć chemioterapię paliatywną lekami na bazie platyny, 5FU lub kapecytabiny w celu złagodzenia objawów choroby oraz poprawy przeżywalności.
ICD-10: C06 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (kategoria 2A).
ICD-10: C07 Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	
ESMO 2022a (Europa) Wytyczne dot. postępowania w nowotworach ślinianek	Odnaleziono wytyczne nie odnoszą się do stosowania kapecytabiny.
ICD-10: C08 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych	
ESMO 2022a (Europa) Wytyczne dot. postępowania w nowotworach ślinianek	Odnaleziono wytyczne nie odnoszą się do stosowania kapecytabiny.
ICD-10: C09 Nowotwór złośliwy migdałka	
UK NMG 2016b (UK) Wytyczne dot. leczenia nowotworu jamy ustnej i gardła	Odnaleziono wytyczne nie odnoszą się do stosowania kapecytabiny.
ICD-10: C10 Nowotwór złośliwy części ustnej gardła	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (kategoria 2A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Wytyczne kliniczne dot. stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach
ICD-10: C11 Nowotwór złośliwy części nosowej gardła	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	<ul style="list-style-type: none"> Kapecytabina zalecana jest jako leczenie systemowe lub uzupełniające (w połączeniu z cisplatyną) po radioterapii u pacjentów z nowotworem w stadium T4 oraz N1-3, lub T1-4 oraz N2-3 (<i>kategoria 2B</i>). W przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia, kapecytabina jest zalecana do stosowania samodzielnego (<i>kategoria 2A</i>).
ICD-10: C12 Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (<i>kategoria 2A</i>).
ICD-10: C13 Nowotwór złośliwy części kraniowej gardła	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (<i>kategoria 2A</i>).
ICD-10: C14 Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	
NCCN 2023a (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworów głowy i szyi	Kapecytabina zalecana jest jako leczenie samodzielne w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne lub radioterapia (<i>kategoria 2A</i>).
ICD-10: C15 Nowotwór złośliwy przełyku	
ESMO 2022b (Europa) Wytyczne dot. praktyki klinicznej w leczeniu raka przełyku	<p>Kapecytabina zalecana jest jako lek pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka przełyku (w skojarzeniu z innym lekiem z grupy leków przeciwnowotworowych zawierających platynę) (<i>II, A</i>).</p> <p>Pacjentom, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii z użyciem pełnej dawki leku, zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki kapecytabiny skojarzonej z oksaliplatyną (<i>I, A</i>).</p>
ICD-10: C17 Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	
NCCN 2023b (USA) Wytyczne dot. leczenia nowotworu jelita cienkiego	<p>Nowotwór dwunastnicy</p> <p><u>Leczenie podstawowe:</u> kapecytabina jest zalecana w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne. Preferowane jest jej stosowanie w ramach schematu CAPEOX (stosowana w połączeniu z oksaliplatyną), lub w połączeniu z radioterapią (<i>2A</i>).</p> <p><u>Leczenie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku raka jelita scharakteryzowanego w skali TNM jako T3, N0, M0, bez cech wysokiego ryzyka – zalecana jest obserwacja lub rozważenie m.in. kapecytabiny. rak jelita scharakteryzowany w skali TNM jako T3, N0, M0 lub T4, N0, M0, z cechami wysokiego ryzyka – zalecana jest obserwacja, 3-6 miesięczny schemat CAPEOX lub rozważenie m.in. kapecytabiny (terapia trwająca 6 miesięcy). Jeśli margines zmiany nowotworowej jest dodatni, można rozważyć terapię sekwencyjną z użyciem radioterapii oraz m.in. kapecytabiny. rak jelita scharakteryzowany w skali TNM jako T1-4, N1-2 – zaleca się 3-6 miesięczny schemat CAPEOX lub rozważenie m.in. kapecytabiny (terapia trwająca 6 miesięcy) (<i>2A</i>). <p>Nowotwór jelita czczego/krętego:</p> <p><u>Leczenie podstawowe:</u> kapecytabina jest zalecana w przypadku, gdy nie jest możliwe leczenie operacyjne. Preferowane jest jej stosowanie w ramach schematu CAPEOX lub samodzielnie (<i>2A</i>).</p> <p><u>Leczenie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku raka jelita scharakteryzowanego w skali TNM jako T3, N0, M0, bez cech wysokiego ryzyka – zalecana jest obserwacja lub rozważenie m.in. kapecytabiny. rak jelita scharakteryzowany w skali TNM jako T3, N0, M0 lub T4, N0, M0, z cechami wysokiego ryzyka – zalecana jest obserwacja, 3-6 miesięczny schemat CAPEOX lub rozważenie m.in. kapecytabiny (terapia trwająca 6 miesięcy). Jeśli margines zmiany nowotworowej jest dodatni, można rozważyć terapię sekwencyjną z użyciem radioterapii oraz m.in. kapecytabiny. rak jelita scharakteryzowany w skali TNM jako T1-4, N1-2 – zaleca się 3-6 miesięczny schemat CAPEOX lub rozważenie m.in. kapecytabiny (terapia trwająca 6 miesięcy) (<i>2A</i>).
	ICD-10: C21 Nowotwór złośliwy kanału odbytu
NCCN 2023c (USA) Wytyczne dot. leczenia raka odbytu	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwór z wystąpieniem przerzutów: terapia 5-FU lub kapecytabiną w połączeniu z radioterapią, do rozważenia po nieudanej terapii systemowej pierwszego rzutu. Nowotwór lokoregionalny: w leczeniu podstawowym zalecana jest kapecytabina + mitomycyna w połączeniu z radioterapią.
PTOK 2020 (Polska) Rak kanału i rak brzoju odbytu	<p>Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu. Zasady chemioterapii stosowanej jednocześnie z radioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania retrospektywne sugerują podobną skuteczność terapii, gdy fluorouracyl zostaje zastąpiony przez kapecytabinę (<i>III, B</i>).

Organizacja, rok (kraj/region)	Wytyczne kliniczne dot. stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach
ICD-10: C21 Nowotwór złośliwy odbytu	
NCCN 2023c (USA) Wytyczne dot. leczenia raka odbytu	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwór z wystąpieniem przerzutów: terapia 5-FU lub kapecytabiną w połączeniu z radioterapią, do rozważenia po nieudanej terapii systemowej pierwszego rzutu. Nowotwór scharakteryzowany w skali TNM jako T1, N0 (dobrze lub średnio zróżnicowany) lub T2, N0 (bez zajęcia zwieracza), po zabiegu wycięcia i bez dodatnich marginesów – zalecany jest zabieg ponownego wycięcia odcinka lub kapecytabina + mitomycyna w połączeniu z radioterapią. Nowotwór scharakteryzowany w skali TNM jako T1, N0 (słabo zróżnicowany) lub T2-T4, N0 lub T1-4, N+ (z zajęciem para-aortalnych węzłów chłonnych) – w leczeniu podstawowym zalecana jest kapecytabina + mitomycyna w połączeniu z radioterapią.
ICD-10: C73 Nowotwór złośliwy tarczycy	
ESMO 2019 (Europa) Wytyczne kliniczne dot. nowotworu tarczycy	Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do stosowania kapecytabiny.
NCCN 2024 (USA) Wytyczne dot. Leczenia nowotworu tarczycy	Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do stosowania kapecytabiny.
ICD-10: C74 Nowotwór złośliwy nadnerczy	
ESE 2018 (Europa) Wytyczne kliniczne dot. leczenia nowotworu kory nadnerczy	Jedną z dodatkowych opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu zaawansowanego lub nawracającego nowotworu kory nadnerczy jest schemat: gemcytabina w połączeniu z kapecytabiną .
ICD-10: C75 Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych	
Nie odnaleziono	Nie odnaleziono wytycznych

Skróty: 5FU, 5-fluorouracyl; ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; UK NMG, United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Siła i jakość zaleceń wg NCCN:

1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji

2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji

2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji

3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji

Siła i jakość zaleceń wg ESMO:

Siła zaleceń:

I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;

II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność;

Jakość dowodów:

A – Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane

B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane

4.4. Opinia Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej (prof. Maciej Krzakowski) wskazał za zasadną refundację kapecytabiny w określonych przez załącznik wskazaniach oraz określił populację docelową:

- Nowotwory narządów głowy i szyi – 50 pacjentów rocznie,
- Nowotwory przełyku – 350 pacjentów rocznie,
- Nowotwory jelita cienkiego – 20 pacjentów rocznie,
- Rak trzustki – 600 pacjentów rocznie.
- Rak dróg żółciowych – 200 pacjentów rocznie

4.5. Aktualizacja wskazań rejestracyjnych kapecytabiny przez FDA

FDA zatwierdziła 14 grudnia 2022 r. aktualizację informacji dotyczących kapecytabiny (Xeloda) (FDA 2022). Tym samym część wskazań off-label kapecytabiny na terenie Europy stanowi wskazania rejestracyjne na terenie USA. EMA nie ocenia aktualnie żadnych nowych wskazań dla kapecytabiny (EMA 2024).

Zarejestrowane przez FDA wskazania do stosowania kapecytabiny obejmują (wskazania off-label na terenie Europy oznaczono pogrubioną czcionką):

- leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem jelita grubego w III stadium jako pojedynczy lek lub jako składnik schematu chemioterapii skojarzonej;
- okołooperacyjne leczenie dorosłych z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy jako składnik chemioradioterapii;
- leczenie pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem jelita grubego jako pojedynczy lek lub jako składnik schematu chemioterapii skojarzonej;
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami w monoterapii, jeśli chemioterapia zawierająca antracykliny lub taksany nie jest wskazana;
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami w skojarzeniu z docetakselem po progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej antracykliny;
- leczenie dorosłych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, **przełyku** lub połączenia żołądkowo-przełykowego jako składnik schematu chemioterapii skojarzonej;
- leczenie dorosłych z gruczolakorakiem żołądka lub złącza żołądkowo-przełykowego z nadekspresją HER2, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej jako składnika schematu chemioterapii skojarzonej;
- leczenie uzupełniające dorosłych z gruczolakorakiem trzustki jako składnik schematu chemioterapii skojarzonej

4.6. Porównanie wskazań refundowanych kapecytabiny i 5-fluorouracylu

Kapecytabina jest prekursorem 5-fluorouracylu. Wiele wytycznych klinicznych dopuszcza zamienne stosowanie kapecytabiny i 5-fluorouracylu. Wskazania refundowane dla obu leków oraz wskazania wnioskowane obecnie zestawiono poniżej w formie tabelarycznej. Analiza wskazań wykazała, że wnioskowane wskazania kapecytabiny dotyczące nowotworów głowy i szyi (ICD-10: C00-C14), nowotworów przełyku (ICD-10: C15), nowotworów jelita cienkiego (ICD-10: C17) pokrywają się z refundowanymi wskazaniami dla 5-fluorouracylu. Z kolei wskazania dotyczące nowotworu złośliwego tarczycy (ICD-10: C73), nadnerczy (ICD-10: C74) oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur (ICD-10:C75) nie pokrywają się z refundowanymi wskazaniami dla 5-fluorouracylu.

Tabela 4. Zestawienie wskazań refundowanych dla 5-fluorouracylu i kapecytabiny (obecnych i wnioskowanych). Kolorem zielonym oznaczono wnioskowane wskazania kapecytabiny, które pokrywają się ze wskazaniami refundowanymi 5-fluorouracylu. Kolorem pomarańczowym oznaczono wnioskowane wskazania kapecytabiny, które nie pokrywają się ze wskazaniami refundacyjnymi 5-fluorouracylu. Czcionką pogrubioną oznaczono wskazania kapecytabiny zarejestrowane przez EMA a pogrubieniem na niebiesko wskazania nowozarejestrowane przez FDA.

Wskazanie	kapecytabina		5-fluorouracyl
	obecnie	wnioskowane	
C00 nowotwory złośliwe wargi z rozszerzeniami	x	✓	✓
C01 nowotwór złośliwy nasady języka	x	✓	✓
C02 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka z rozszerzeniami	x	✓	✓
C03 nowotwór złośliwy dziąsła z rozszerzeniami	x	✓	✓
C04 nowotwór złośliwy dna jamy ustnej z rozszerzeniami	x	✓	✓
C05 nowotwór złośliwy podniebienia z rozszerzeniami	x	✓	✓
C06 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej z rozszerzeniami	x	✓	✓
C07 nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej	x	✓	✓
C08 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych z rozszerzeniami	x	✓	✓
C09.0 dół migdałkowy z rozszerzeniami	x	✓	✓
C10 nowotwór złośliwy części ustnej gardła (oropharynx) z rozszerzeniami	x	✓	✓
C11 nowotwór złośliwy części nosowej gardła (nasopharynx) z rozszerzeniami	x	✓	✓

Wskazanie	kapecytabina		5-fluorouracyl
	obecnie	wnioskowane	
C12 nowotwór złośliwy zachyłku gruszkowatego	x	✓	✓
C13 nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła (hypopharynx) z rozszerzeniami	x	✓	✓
C14 nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła z rozszerzeniami	x	✓	✓
C15 nowotwór złośliwy przelyku z rozszerzeniami	x	✓	✓
C16 nowotwór złośliwy żołądka z rozszerzeniami	✓		✓
C17 nowotwór złośliwy jelita cienkiego z rozszerzeniami	x	✓	✓
C18 nowotwór złośliwy jelita grubego z rozszerzeniami	✓		✓
C19 nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	✓		✓
C20 nowotwór złośliwy odbytnicy	✓		✓
C21 nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu z rozszerzeniami	x	✓	✓
C22 nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	✓ (tylko C22.1)	✓ (tylko C22.1)	✓
C23 nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	✓	✓	✓
C24 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych z rozszerzeniami	✓	✓	✓
C25 nowotwór złośliwy trzustki z rozszerzeniami	✓	✓	✓
C26 nowotwór złośliwy innych i niedokładnie określonych narządów trawiennych z rozszerzeniami	x		✓
C30 nowotwór złośliwy jamy nosowej i ucha środkowego z rozszerzeniami	x		✓
C31 nowotwór złośliwy zatok przynosowych z rozszerzeniami	x		✓
C32 nowotwór złośliwy krtani z rozszerzeniami	x		✓
C50 nowotwór złośliwy sutka z rozszerzeniami	✓		✓
C51 nowotwór złośliwy sromu z rozszerzeniami	x		✓
C52 nowotwór złośliwy pochwy	x		✓
C53 nowotwór złośliwy szyjki macicy z rozszerzeniami	x		✓
C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy z rozszerzeniami	x		✓
C55 nowotwór złośliwy nieokreślonej części macicy	x		✓
C56 nowotwór złośliwy jajnika	x		✓
C57 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych z rozszerzeniami	x		✓
C60 nowotwór złośliwy prącia z rozszerzeniami	x		✓
C73 nowotwór złośliwy tarczycy	x	✓	x
C74 nowotwór złośliwy nadnerczy	x	✓	x
C75 nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych	✓ (tylko C75.9)	✓	x
C76 nowotwór złośliwy umiejscowień innych i niedokładnie określonych z rozszerzeniami	x		✓
C78 wtórne nowotwory złośliwe układu oddechowego i trawiennego z rozszerzeniami	x		✓
C79 wtórny nowotwór złośliwy innych umiejscowień z rozszerzeniami	x		✓
C80 nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia	x		✓
C97 nowotwory złośliwe niezależnych (pierwotnych) mnogich umiejscowień	x		✓
D48 nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze innych i nieokreślonych umiejscowień z rozszerzeniami	x		✓

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa oparto o systematyczny przegląd literatury. Przegląd przygotowano sekwencyjnie, w pierwszej kolejności poszukiwano badań wtórnych (tj. systematycznych przeglądów literatury). Dla wskazań, dla których nie odnaleziono badań wtórnych poszukiwano badań pierwotnych najwyższej jakości, tj. RCT. Dla wskazań, dla których nie odnaleziono RCT, włączono badania pierwotne niższej jakości na podstawie przeglądu UpToDate i analizy piśmiennictwa wytycznych klinicznych. Wyszukiwania przeprowadzono w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku (patrz rozdział 9.1). Kryteria włączenia badań do analizy ograniczono do:

Populacja: pacjenci z nowotworami złośliwymi: wargi; nasady języka; innych i nieokreślonych części języka; dziąsła; dna jamy ustnej; podniebienia; innych i nieokreślonych części jamy ustnej; ślinianki przyuszne; innych i nieokreślonych gruczołów ślinowych; migdałka; części ustnej gardła; części nosowej gardła; zachyłka gruszkowatego; części krtaniowej gardła; o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła; przełyku; jelita cienkiego; odbytu i kanału odbytu; przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych; pęcherzyka żółciowego; innych i nieokreślonych części dróg żółciowych; trzustki; tarczycy; nadnerczy oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych.

Interwencja: kapecytabina niezależnie od schematu i linii leczenia

Komparator: bez ograniczeń

Punkty końcowe: właściwe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: przeglądy systematyczne literatury (z/bez metaanalizy), a o ile brak przeglądu systematycznego dla danego wskazania, eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją. W przypadku ich braku badania pierwotne niższej jakości

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

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Kryteria włączenia do analizy spełniły:

- jeden przegląd systematyczny (wskazanie: C21),
- trzy badania randomizowane (wskazania: C11, C15), oraz
- sześć badań pierwotnych niższej jakości (wskazania: C00-C10, C12-C14, C15, C17 oraz C73).

Tabela 5. Badania włączone do analizy

ICD-10	Wskazanie	Typ publikacji	Źródło
C00	Nowotwór złośliwy wargi	Badanie jednoramienne (kapecytabina jako leczenie paliatywne w leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi)	Martinez-Trufero 2010
C01	Nowotwór złośliwy nasady języka		
C02	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka		
C03	Nowotwór złośliwy dziąsła		
C04	Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej		
C05	Nowotwór złośliwy podniebienia		
C06	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej		
C07	Nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej		
C08	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych		
C09	Nowotwór złośliwy migdałka		

ICD-10	Wskazanie	Typ publikacji	Źródło
C10	Nowotwór złośliwy części ustnej gardła		
C11	Nowotwór złośliwy części nosowej gardła	Badanie RCT (kapecytabina vs standardowa terapia w leczeniu pacjentów z potwierdzonym histologicznie, zaawansowanym nowotworem nosogardła wysokiego ryzyka)	Chen 2021
		Badanie RCT (porównanie terapii adjuwantowe (cisplatyna + 5-fluorouracyl vs terapia indukcyjna (cisplatyna + 5-fluorouracyl vs terapia indukcyjna (cisplatyna + kapecytabina w leczeniu pacjentów z zaawansowanym nowotworem nosogardła)	Lee 2020
		Badanie jednoramienne (kapecytabina jako leczenie paliatywne w leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi)	Martinez-Trufero 2010
C12	Nowotwór złośliwy zachyłka gruszkowatego	Badanie jednoramienne (kapecytabina jako leczenie paliatywne w leczeniu nawrotowego oraz przerzutowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi)	Martinez-Trufero 2010
C13	Nowotwór złośliwy części krtańowej gardła		
C14	Nowotwór złośliwy o innym i nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi		
C15	Nowotwór złośliwy przełyku	RCT (porównanie chemioterapii skojarzonej: epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl / kapecytabina oraz epirubicyna + oksaliplatyna + fluorouracyl / kapecytabina w leczeniu zaawansowanego raku przełyku oraz żołądka)	Cunningham 2008
		Badanie jednoramienne (celem badania było maksymalnej tolerowanej dawki kapecytabiny, oksaliplatyny oraz radioterapii w leczeniu pacjentów z pierwotnym, płaskonabłonkowym nowotworem przełyku w odcinku piersiowym)	Javle 2009
		Badanie retrospektywne (chemioterapia z użyciem kapecytabiny oraz cisplatyny stosowana samodzielnie w porównaniu z chemioradioterapią w leczeniu raka przełyku w stadium IV)	Lee 2007
C17	Nowotwór złośliwy jelita cienkiego	Badanie jednoramienne (terapia schematem skojarzonym CAPOX, składającym się z oksaliplatyny oraz kapecytabiny w leczeniu pacjentów z przerzutowymi lub nieresekcyjnymi gruczolakorakami jelita cienkiego oraz brodawki Vatera)	Overman 2009
		Badanie jednoramienne (terapia schematem gCAPIRINOX u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii)	McWilliams 2017
C21	Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	Systematyczny przegląd literatury z metaanalizą (chemioradioterapia z użyciem 5-fluorouracylu oraz mitomycyny w porównaniu z chemioradioterapią z użyciem kapecytabiny oraz mitomycyny w leczeniu zlokalizowanego raka płaskonabłonkowego kanału odbytu)	Souza 2016
C73	Nowotwór złośliwy tarczycy	Opis serii przypadków (kapecytabiną w skojarzeniu z radionuklidem ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE wśród pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy	Satapathy 2020
C74	Nowotwór złośliwy nadnerczy	Nie odnaleziono	-
C75	Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur	Nie odnaleziono	-

5.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wyłącznie dla wskazań, dla których odnaleziono jakiegokolwiek dowody skuteczności. Wykaz wszystkich wskazań zestawiono w tabeli powyżej (Tabela 5Tabela 5).

5.3.1. Nowotwory głowy i szyi ogółem C00-C14

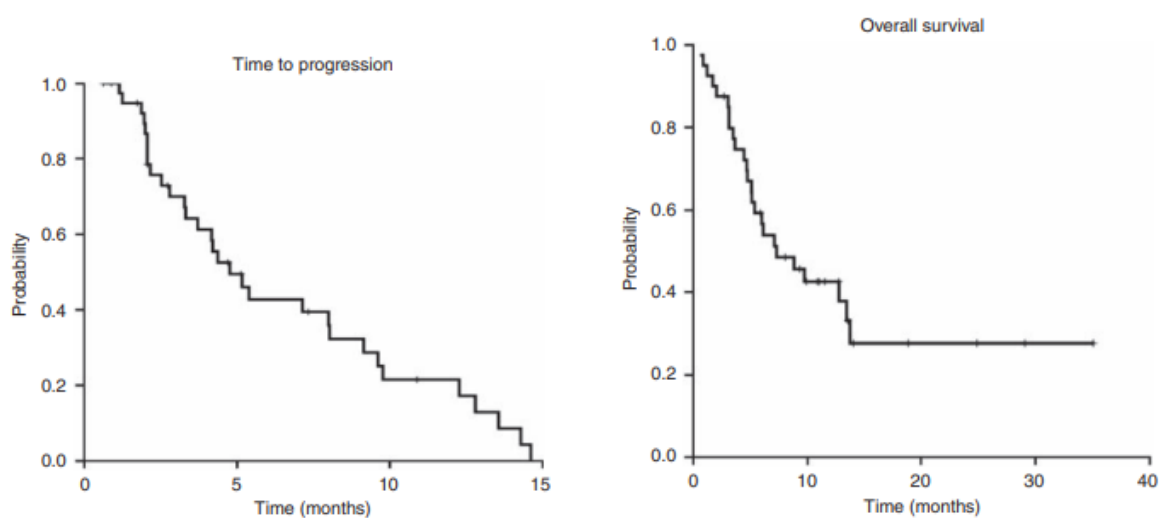
W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie dotyczące stosowania kapecytabiny w populacji pacjentów z nawrotowym oraz przerzutowym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (Martinez-Trufero 2010).

5.3.1.1. Nawrotowy oraz przerzutowy, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (Martinez-Trufero 2010)

Metodyka: Populację badaną stanowili pacjenci z nawrotowym oraz przerzutowym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi (N=40). Pacjenci odbyli wcześniej chemioterapię opartą o leki przeciwnowotworowe zawierające związki platyny. Kapecytabina była podawana w schemacie dwutygodniowym, co 21 dni (przynajmniej dwa cykle) w dawce 1250 mg/m², dwa razy dziennie. Badanie oceniało skuteczność oraz tolerancję na kapecytabinę jako leczenie paliatywne.

Wyniki: Mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 4 cykle. Spośród 40 pacjentów włączonych do badania, analizowano wyniki 33 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 3 cykle leczenia. Spośród 33, dwóch pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą (CR), sześciu osiągnęło odpowiedź częściową (PR). Ogólny wskaźnik odpowiedzi terapeutycznej wyniósł 24,2% (95% CI 9,6-38,9%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 8,4 miesiąca (3,3-13,5 miesiąca), a mediana czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 4,8 oraz 7,3 miesiąca (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1. Czas do progresji (lewy) i przeżycie całkowite (prawy) (Martinez-Trufero 2010).



5.3.2. C11 – Nowotwór złośliwy części nosowej gardła

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania dotyczące stosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworu złośliwego części nosowej gardła:

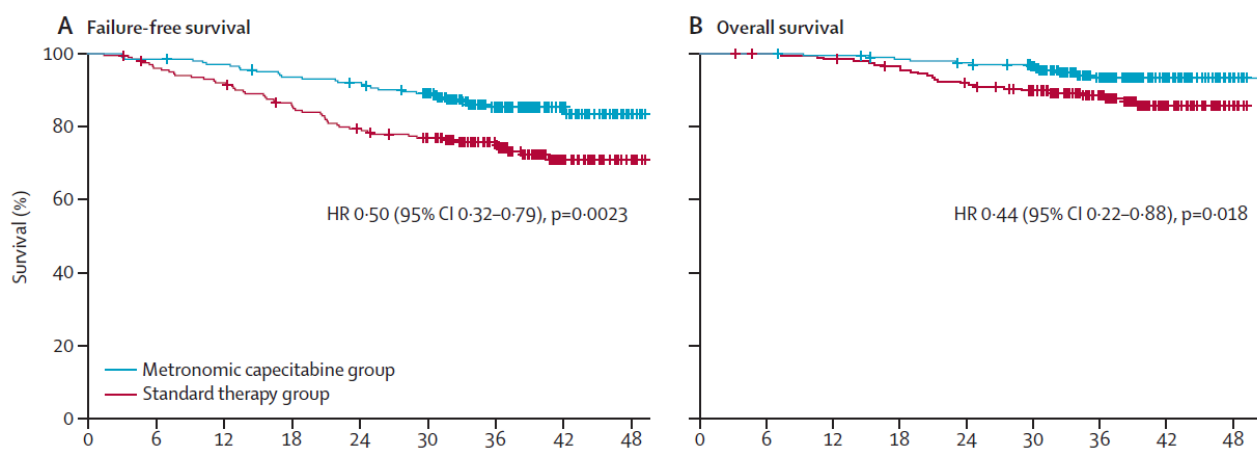
- Dla populacji pacjentów z potwierdzonym histologicznie, zaawansowanym nowotworem nosogardła wysokiego ryzyka (Chen 2021),
- Dla populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem nosogardła (Lee 2020).

5.3.2.1. Potwierdzony histologicznie, zaawansowany nowotwór nosogardła wysokiego ryzyka (Chen 2021)

Metodyka: Do badania włączono pacjentów z potwierdzonym histologicznie, zaawansowanym nowotworem nosogardła wysokiego ryzyka (stopień III–IVA, z wyłączeniem chorób T3–4N0 i T3N1), którzy ukończyli radioterapię leczniczą. 406 pacjentów przydzielono (1:1) do grupy otrzymującej kapecytabinę metronomiczną (dwa razy na dobę, doustnie w dniach 1-21, co 3 tygodnie) (grupa interwencji) i grupy otrzymującej standardową terapię (grupa komparatora). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w monoterapii jako chemioterapii uzupełniającej. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia, zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (odległych przerzutów lub wznowy lokoregionalnej) lub śmierci. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kapecytabiny lub rozpoczęli obserwację. Badanie było randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, 3 fazy przeprowadzone w 14 szpitalach w Chinach.

Wyniki: Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 38 miesięcy (IQR 33–42) wystąpiło 29 (14%) przypadków nawrotu lub zgonu w grupie interwencji, oraz 53 (26%) w grupie komparatora. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia po 3 latach było istotnie wyższe w grupie otrzymującej kapecytabinę metronomiczną (85,3%; 95%CI: 80,4–90,6) niż w grupie leczonej standardowo (75,7%; 95%CI: 69,9–81,9). Przeżycie całkowite po 3 latach było istotnie wyższe w grupie otrzymującej kapecytabinę metronomiczną (93,3%; 95%CI: 89,7–97,1) niż w grupie leczonej standardowo (88,6%; 95%CI: 84,2–93,2). Zdarzenia niepożądane trzeciego stopnia zgłoszono u 35/201 (17%) pacjentów w grupie interwencji oraz u 11/200 (6%) w grupie komparatora. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem kapecytabiny był zespół dłoniowo-podeszwy (18 (9%) pacjentów miało zespół dłoniowo-podeszwy trzeciego stopnia) natomiast u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia czwartego stopnia. W momencie analizy zmarło 12/204 (6%) pacjentów w grupie otrzymującej kapecytabinę metronomiczną i 25/202 (12%) pacjentów w grupie otrzymującej terapię standardową. W żadnej z grup nie zgłoszono zgonów związanych z leczeniem.

Rysunek 2. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (A) oraz całkowitego przeżycia (B) po 3 latach (Chen 2020).



5.3.2.2. Zawansowany nowotwór nosogardła (Lee 2020)

Metodyka: Badanie obejmowało 1 381 pacjentów z zaawansowanym nowotworem nosogardła (w stadium III-IVB), którzy zostali początkowo losowo przydzieleni do jednej z sześciu ramion leczenia (6-ramienna kohorta z pełną randomizacją). Protokół został zmieniony, aby umożliwić ośrodkom rezygnację z randomizacji w zakresie radioterapii (3-ramienne kohorta z chemioterapią – ośrodki mogły zrezygnować z części badania polegającej na przyspieszonej radioterapii). Pacjenci zostali przydzieleni do następujących grup leczenia:

- 1- terapia adjuwantowa: cisplatyna + 5-fluorouracyl
- 2- terapia indukcyjna: cisplatyną + 5-fluorouracyl
- 3- terapia indukcyjna: cisplatyną + kapecytabina**
- A- grupa radioterapii konwencjonalnej
- B- grupa radioterapii przyspieszonej
- C- grupa radioterapii konwencjonalnej

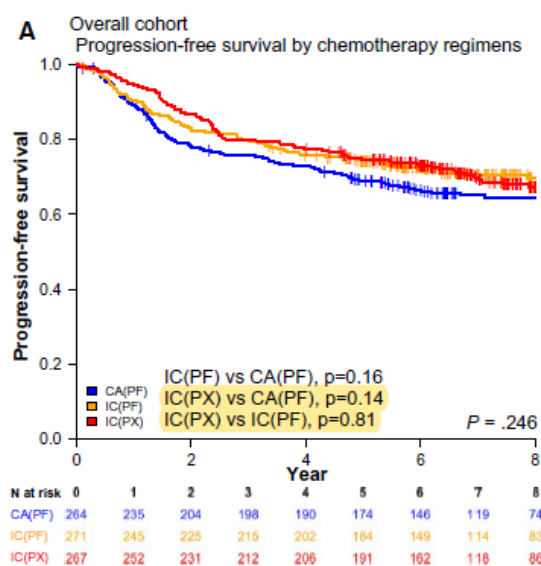
Punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

PX –leczenie indukcyjne cisplatyna + kapecytabina

PF – leczenie adjuwantowe cisplatyna + fluorouracyl

Wyniki: Przedstawiono wyniki po 5 latach obserwacji. Przeżycie wolne od progresji wynosiło **74,8% w grupie kapecytabiny (PX)**, a w grupie 5-fluorouracylu (PF) 74,4% (HR=1,03; 95%CI: 0,76–1,40, p=0,81). Przeżycie całkowite wynosiło **82,2% w grupie kapecytabiny (PX)** oraz 81,7% w grupie 5-fluorouracylu (PF) (HR=1,11; 95%CI: 0,79–1,56; p=0,69).

Rysunek 3. Porównanie schematów chemioterapii PX vs PF (Lee 20202)



5.3.3. C15 - Nowotwór złośliwy przełyku

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje dot. stosowania kapecytabiny w nowotworze złośliwym przełyku:

- Dla populacji pacjentów z nieleczonym, zaawansowanym nowotworem przełyku odnaleziono jedno badanie randomizowane (Cunningham 2008),
- Dla populacji pacjentów z pierwotnym, płaskonabłonkowym nowotworem przełyku odnaleziono jedno badanie jednoramienne (Javle 2009),
- Dla populacji pacjentów z trzema różnymi typami nowotworu przełyku w stadium IV odnaleziono jedno badanie jednoramienne (Lee 2007).

5.3.3.1. Nieleczony, zaawansowany nowotwór przełyku (Cunningham 2008)

W badaniu kapecytabinę stosowano w skojarzeniu z oksaliplatyną. Oksaliplatyna nie jest refundowana w Polsce w raku przełyku, jednakże wytyczne kliniczne wskazują na możliwość jej zamiennego stosowania z innymi lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi platynę. W związku z tym, że w Polsce refundowana jest karboplatyna oraz cisplatyna zdecydowano o przedstawieniu wyników badania.

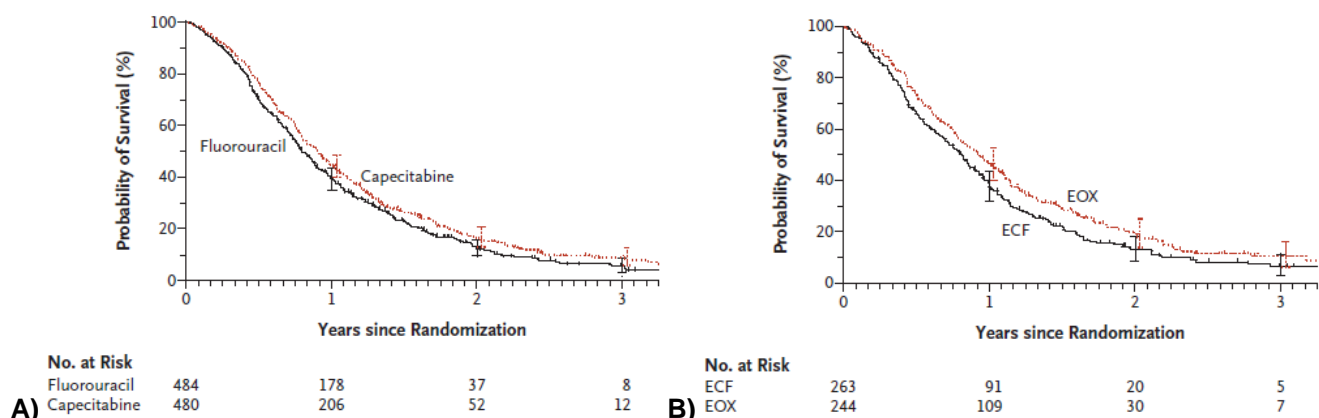
Metodyka: 1 002 pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku i żołądka (964 pacjentów zakwalifikowało się do badania i zostało objętych protokołem) przydzielono losowo do terapii epirubicyną i cisplatyną plus fluorouracyl (ECF) lub kapecytabina (ECX) lub terapii epirubicyną i oksaliplatyną plus fluorouracyl (EOF) lub kapecytabina (EOX). Grupy badawcze były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki wyjściowej. Rozkład pacjentów pomiędzy trzema subpopulacjami nowotworu był stosunkowo równy (30-40% stanowili pacjenci z nowotworem przełyku). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego w przypadku terapii potrójnych zawierających kapecytabinę w porównaniu z fluorouracylem.

Wyniki: W przypadku porównania kapecytabiny i fluorouracylu współczynnik ryzyka zgonu wyniósł, **HR= 0,86 (95%CI: 0,80 – 0,99)**. Mediana przeżycia i wskaźnik 1-rocznego przeżycia dla kapecytabiny w porównaniu z fluorouracylem wynosiły **10,9 vs. 9,6 miesiąca** i 44,6% (95%CI: 40,1–49,0) vs. 39,4% (95%CI: 35,0–44,0).

Wskaźniki przeżycia wolnego od progresji i odpowiedzi nie różniły się istotnie pomiędzy schematami leczenia. Toksyczne działanie kapecytabiny i fluorouracylu było podobne. Kapecytabina wykazała porównywalną skuteczność jak fluorouracyl u pacjentów z wcześniej nieleczonym rakiem przełyku i żołądka.

Rysunek 4. Charakterystyka populacji badanej (Cunningham 2008).

Variable	ECF (N=249)	ECX (N=241)	EOF (N=235)	EOX (N=239)
Age (yr)				
Median	65	64	61	62
Range	22–83	25–82	33–78	25–80
Sex (%)				
Male	81.1	80.5	81.3	82.8
Female	18.9	19.5	18.7	17.2
Subsite of tumor (%)				
Esophagus	34.9	29.5	39.6	34.3
Gastroesophageal junction	28.9	28.2	23.4	22.2
Stomach	36.1	42.3	37.0	43.5

Rysunek 5. Porównanie analizy przeżycia dla A) fluorouracylu i kapecytabiny oraz B) dla ECF i EOX (krzywe przeżycia Kaplana-Meiera) (Cunningham 2008).

5.3.3.2. Pierwotny, płaskonabłonkowy nowotwór przełyku (Javle 2009)

W badaniu kapecytabinę stosowano w skojarzeniu z oksaliplatyną. Oksaliplatyna nie jest refundowana w Polsce w raku przełyku, jednakże wytyczne kliniczne wskazują na możliwość jej zamiennego stosowania z innymi lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi platynę. W związku z tym, że w Polsce refundowana jest karboplatyna oraz cisplatyna zdecydowano o przedstawieniu wyników badania.

Metodyka: Populację badaną stanowiło 16 pacjentów z pierwotnym, płaskonabłonkowym nowotworem przełyku w odcinku piersiowym. Pacjentom podano schemat chemioterapii w połączeniu z radioterapią (oksaliplatyna w stałej dawce 85 mg/m² m.c. w 1, 15 i 29 dniu oraz kapecytabina w dwóch dawkach podzielonych przez 5 dni w tygodniu – w dniach radioterapii). Celem badania było określenie maksymalnej tolerowanej dawki kapecytabiny, oksaliplatyny oraz radioterapii.

Wyniki: Maksymalna tolerowana dawka kapecytabiny wyniosła 1250 mg/m² (dawka dzienna), oksaliplatyny - 85 mg/m² (dziennie) oraz skumulowana dawka radioterapii – 50,4 Gy. Podczas operacji u trzech pacjentów (19%) stwierdzono pCR, u sześciu (38%) obniżono stopień zaawansowania choroby, u dwóch (13%) stwierdzono śródoperacyjnie raka. Toksyczność w związku z chemioradioterapią obejmowała przede wszystkim: utrzymującą się przez 7 dni neutropenię (stopień 4), małopłytkowość (stopień 4), zapalenie błon śluzowych (stopień >3), biegunkę (stopień >3) według skali NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events.

5.3.3.3. Nowotwór przełyku w stadium IV (podtypy nowotworu przełyku: z przerzutami odległymi, z przerzutami do nieregionalnych węzłów chłonnych oraz z innymi, odległymi przerzutami do węzłów chłonnych trzewnych lub nietrzewnych) (Lee 2007)

Metodyka: Populację badaną stanowili pacjenci z nowotworem przełyku w stadium IV z przerzutami odległymi. 74 pacjentów podzielono na trzy grupy: M1a – pacjenci z przerzutami do nieregionalnych węzłów chłonnych (N=19), M1b – przerzuty do węzłów chłonnych nietrzewnych (N=29) oraz M1b – przerzuty do węzłów chłonnych

trzewnych (N=26). Wszyscy pacjenci byli leczeni pierwszymi dwoma cyklami chemioterapii indukcyjnej XP składającymi się z kapecytabiny w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę w dniach 1–14 oraz cisplatyny dożylnie w dawce 60 mg/m² pierwszego dnia, co 3 tygodnie. Pacjenci sklasyfikowani jako M1a i M1b (z przerzutami do węzłów chłonnych nietrzewnych) byli leczeni radioterapią w dawce 54 Gy, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 800 mg/m² co tydzień dwa razy dziennie w dniach 1–5 i cisplatyną dożylnie w dawce 30 mg/m² w pierwszym dniu napromieniania. Pacjenci sklasyfikowani jako M1b (z przerzutami do węzłów chłonnych trzewnych) byli leczeni chemioterapią wyłącznie do czasu progresji choroby lub nietolerancji chemioterapii. Celem badania było zbadanie skuteczności i toksyczności chemioterapii zawierającej kapecytabinę lub cisplatynę samą lub w skojarzeniu z radioterapią.

Wyniki:

Po pierwszych dwóch cyklach chemioterapii uzyskano częściowe odpowiedzi u:

- 3/18 (16,7%) pacjentów z przerzutami do nieregionalnych węzłów chłonnych (M1a),
- 4/27 (14,8%) pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych nietrzewnych (M1b),
- 5/25 (20%) pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych trzewnych (M1b).

Po ostatecznej chemioradioterapii w przypadku M1a, M1b (przerzuty do węzłów chłonnych nietrzewnych) i maksymalnej liczbie cykli chemioterapii w przypadku M1b (przerzuty do węzłów chłonnych trzewnych) odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 77,8%, 62,9% i 36,0%. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,5 miesiąca (zakres 0,5–22,8) zmarło 50 z 74 pacjentów (67,5%). Mediana czasu wolnego od progresji (TTP) dla M1a, M1b (przerzuty do węzłów chłonnych nietrzewnych) oraz M1b (przerzuty do węzłów chłonnych trzewnych) wynosiła odpowiednio: 10,3; 6,5 oraz 5,9 miesiąca (p=0,087). Natomiast mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wynosiła odpowiednio: 13,8; 13,8 oraz 18,2 miesiąca (p=0,134). Dla wszystkich pacjentów mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 7,8 miesiąca (95%CI: 6,0–9,5 miesiące), a mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) wyniosła 12,0 miesiące (95%CI: 9,0–15,0 miesiące) (patrz Tabela 6).

Toksyczność w związku z zastosowaną terapią obejmowała przede wszystkim: neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość (dane dla 71 pacjentów) (patrz Tabela 7).

Tabela 6. Działanie przeciwnowotworowe po zakończeniu chemioradioterapii lub samej chemioterapii (Lee 2007).

Response	M1a, n = 18	M1b nonvisceral LN metastases, n = 27	M1b visceral metastases, n = 25
CR	9	9	0
PR	5	8	9
SD	2	7	8
PD	1	1	5
NA	1	2	3
ORR	77.8%	62.9%	36.0%

Rysunek 6. Czas do progresji oraz przeżycie całkowite dla wszystkich pacjentów w medianie obserwacji 12,5 miesiąca (Lee 2007).

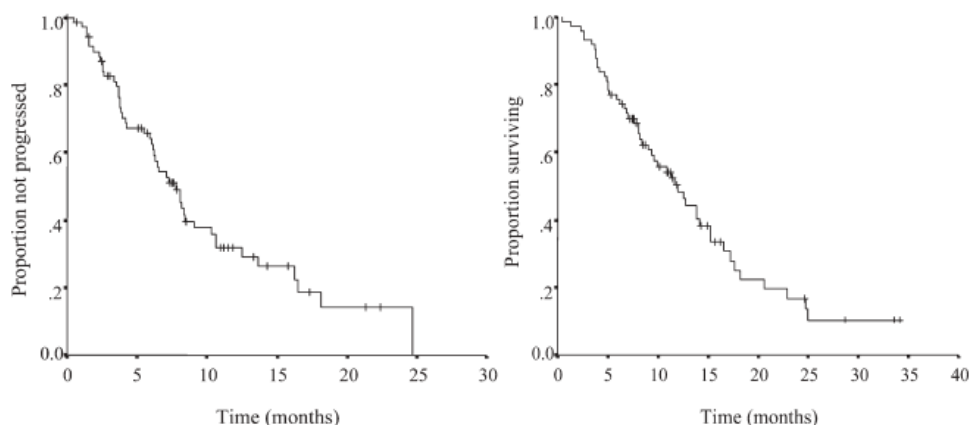


Tabela 7. Zdarzenia niepożądane związane ze schematem leczenia (Lee 2007).

Toxicity	Grade 3–4 (% of patients)	Grade 1–4 (% of patients)
Anemia	0% (1.4)	82.9% (93)
Neutropenia	14.3% (23.9)	51.4% (64.8)
Febrile neutropenia	1.4% (2.8)	1.4% (2.8)
Thrombocytopenia	2.9% (12.7)	15.7% (40.8)
Hypoalbuminemia	1.4% (2.8)	18.6% (31)
Hand–foot syndrome	0% (0)	8.5% (8.5)
Diarrhea	1.4% (2.8)	4.3% (5.7)
Esophagitis	0% (16.1)	52.2% (72.1)

NCICTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

5.3.4. C17 – Nowotwór złośliwy jelita cienkiego

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje dotyczące stosowania kapecytabiny w leczeniu nowotworu złośliwego jelita cienkiego. Szczegółowo przedstawiono wyniki dla dwóch badań (Overman 2009 oraz McWilliams 2017).

Odstąpiono od przedstawienia wyników dla badania Gulhati (2017) w którym kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z bewacyzumabem, który nie jest w Polsce refundowany w leczeniu nowotworów jelita cienkiego.

5.3.4.1. Zaawansowany gruczolakorak jelita cienkiego oraz brodawki Vatera (Overman 2009)

Komentarz analityka: 40 % pacjentów (N=12) włączonych do badania stanowiło populację z rozpoznaniem: ICD-10: C24.1 – nowotwór złośliwy brodawki Vatera.

Metodyka: Populację badaną stanowili pacjenci z przerzutowymi lub nieresekcyjnymi gruczolakorakami jelita cienkiego oraz brodawki Vatera. Z 31 zakwalifikowanych, 30 pacjentów leczonych było za pomocą schematu skojarzonego CAPOX, składającego się z oksaliplatyny (130 mg/m² w pierwszym dniu terapii), oraz kapecytabiny (750 mg/m², dwa razy dziennie w dniach 1-14). Cykl terapeutyczny wynosił 21 dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (oceniony według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie RECIST).

Wyniki: Odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie badanej (N=30) wyniósł 50% (95%CI 31-69%). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 20,3 miesiąca, a mediana czasu do progresji (TTP) – 9,8 miesiąca (wyniki ocenzone w ostatnim dniu oceny guza, dla pacjentów podejmujących inną terapię przeciwnowotworową). Mediana czasu obserwacji w badanej populacji wyniosła 14 miesięcy. Subpopulacja pacjentów z nowotworem jelita cienkiego (18/30, 60%) osiągnęła odsetek odpowiedzi równy 61% (95%CI 36=83%), a pacjenci z nowotworem brodawki Vatera – 33% (95% CI 10-65%). Trzech pacjentów z chorobą przerzutową (dwóch z nowotworem brodawki Vatera oraz jeden z nowotworem jelita cienkiego) uzyskało odpowiedź całkowitą (95% CI 2-26%), a dwunastu pacjentów uzyskało odpowiedź częściową za pomocą schematu CAPOX (95% CI 23-59%) (patrz Tabela 8). Wyniki analizy efektywności leczenia schematem CAPOX w badanej populacji (Overman 2009). Toksyczność (stopnia 3 lub 4) związana z terapią obecna była u 10 pacjentów (30%) i obejmowała przede wszystkim: zmęczenie, neuropatię obwodową, wymioty, biegunkę oraz neutropenię.

Tabela 8. Wyniki analizy efektywności leczenia schematem CAPOX w badanej populacji (Overman 2009).

Outcome Measure	All Patients (N = 30)		
	No.	%	95% CI
Response			
CR	3	10	2 to 26
PR	12	40	23 to 59
SD	11	37	20 to 56
PD	3	10	2 to 26
Median time to progression, months*	9.8		4.4 to > 35
Median OS, months	20.3		14.4 to > 35

Skróty: CR, odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PD, choroba postępująca (ang. *progressive disease*); PR, częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD, choroba stabilna (ang. *stable disease*); *wynik oceniany dla pacjentów podejmujących się kolejnej, innej terapii przeciwnowotworowej.

5.3.4.2. Zaawansowany gruczolakorak jelita cienkiego (McWilliams 2017)

Metodyka: Populację badaną stanowiło 33 pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem jelita cienkiego, którzy nie byli wcześniej leczeni. Pacjenci zostali przydzieleni do poszczególnych kohort na podstawie wyników badania genotypu nowotworu. Stosowanym w badaniu schematem był gCAPIRINOX. Pacjenci byli leczeni do czasu progresji lub nietolerancji leczenia.

Charakterystyka poszczególnych ramion:

- Ramię A – genotyp 6/6 – schemat leczenia: irynotekan 150 mg/m², oksaliplatyna 100 mg/m² oraz kapecytabina 1600 mg/m² (dawka dzienna, podzielona na dwie) w cyklu 21 dniowym,
- Ramię B – genotyp 6/7 – schemat leczenia: irynotekan 150 mg/m², oksaliplatyna 85 mg/m² oraz kapecytabina 400 mg/m² (dawka dzienna, podzielona na dwie),
- Ramię C – genotyp 7/7 – schemat leczenia: irynotekan 75 mg/m², oksaliplatyna 85 mg/m² oraz kapecytabina 400 mg/m² (dawka dzienna, podzielona na dwie).

Celem badania było sprawdzenie, czy: 1) dodanie do schematu leczenia irynotekanu wpływa na wyniki leczenia 2) dawkowanie oparte na genotypie *UGT1A1* umożliwi zoptymalizowanie tolerancji schematu gCAPRINOX.

Wyniki: Odpowiedź całkowita wśród pacjentów (analiza zbiorcza ramion A, B i C) wyniosła 37,5% (95% CI 21-56%), z medianą czasu wolnego od progresji wynoszącą 8,9 miesiąca oraz medianą przeżycia całkowitego – 13,4 miesiąca. Toksyczność terapii (odnotowano toksyczność hematologiczną oraz niehematologiczną 3 oraz 4 stopnia) oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie różniły się istotnie pomiędzy ramionami badania.

5.3.5. C21 – Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu

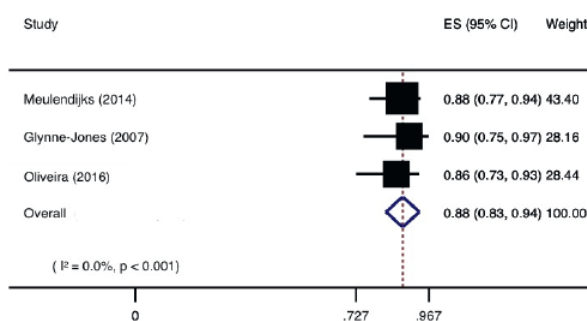
W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną publikację (systematyczny przegląd literatury) dotyczącą stosowania kapecytabiny w nowotworze kanału odbytu dla populacji ze zlokalizowanym, płaskonabłonkowym nowotworem złośliwym kanału odbytu (Souza 2016).

5.3.5.1. Zlokalizowany, płaskonabłonkowy nowotwór złośliwy kanału odbytu (Souza 2016)

Metodyka: Do przeglądu włączono populację pacjentów ze zlokalizowanym, płaskonabłonkowym nowotworem złośliwym kanału odbytu. Interwencją była chemioterapia z użyciem kapecytabiny jako substytutu fluorouracylu (w schematach terapeutycznych z mitomycyną lub cisplatyną) w połączeniu z radioterapią. Do przeglądu włączono sześć badań pierwotnych. Punktem końcowym wszystkich analizowanych badań była odpowiedź całkowita (CRR).

Wyniki: CRR w 6. miesiącu obserwacji wyniosła: CRR = 88% (83%-94%, 6 miesięcy; N=132), natomiast w analizie zbiorczej wszystkich badań CRR wyniosła 91% (87%-95%; N=218).

Rysunek 7. Wskaźniki odpowiedzi całkowitej w ciągu 6 miesięcy (Souza 2016).



Rysunek 8. Ogólna odpowiedź całkowita: a) dla wszystkich badań, b) dla badań z kapecytabiną oraz mitomycyną (Souza 2016).

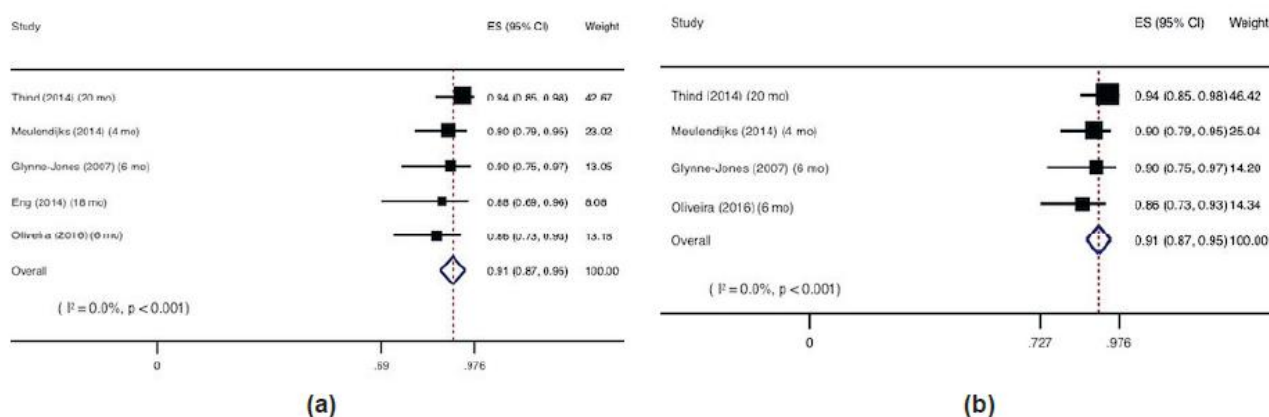


Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do metaanalizy (Souza 2016).

	Glynn-Jones 2017	Eng 2013	Thind 2014	Meulendijks 2014	Oliveira 2016
Typ badania	Prospektywne, jednoramienne badanie fazy II	Badanie retrospektywne	Badanie retrospektywne	Badanie porównawcze retrospektywne.	Prospektywne, jednoramienne badanie fazy II
Interwencja	kapecytabina + mitomycyna	kapecytabina + cisplatyna	kapecytabina + mitomycyna	kapecytabina + mitomycyna	kapecytabina + mitomycyna
Liczba pacjentów (N)	31	24	62	58	43
CRR	90% (6 miesięcy)	83,3% (4,5 miesiąca)	93,5% (20 miesięcy)	87% (6 miesięcy)	86% (6 miesięcy)
OS	93,5% (14 miesięcy)	-	95% (20 miesięcy)	86,2% (36 miesięcy)	97,7% (23 miesiące)

Skróty: CRR, całkowita odpowiedź; N, liczba pacjentów; OS, przeżycie całkowite.

5.3.6. C73 – Nowotwór złośliwy tarczycy

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dowody o niskiej jakości dla populacji z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy – opis serii przypadków, badanie retrospektywne (Satapathy 2020).

5.3.6.1. Nieoperacyjny lub przerzutowy rak rdzeniasty tarczycy (Satapathy 2020)

Metodyka: Badanie obejmowało ośmiu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy, którzy leczeni byli kapecytabiną w skojarzeniu z radionuklidem ^{177}Lu -DOTATATE. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii wyrażonej odpowiedzią radiologiczną, molekularną oraz biochemiczną.

Wyniki: Odpowiedź radiologiczną można było ocenić u siedmiu pacjentów. U sześciu pacjentów (6/7, 86%) choroba była stabilna, progresję choroby zaobserwowano u jednego (1/7, 14%) pacjenta. Odpowiedź molekularną zaobserwowano u wszystkich siedmiu pacjentów (7/7, 100%). Odpowiedź biochemiczna została oceniona

u pięciu pacjentów – u trzech zaobserwowano zmniejszenie stężenia kalcytoniny w surowicy (3/5, 60%). Istotną toksyczność (niedokrwistość 2 stopnia) związaną z terapią zaobserwowano u jednego pacjenta.

5.3.7. C74 – Nowotwór złośliwy nadnerczy

Odnaleziono dwa badania dotyczące stosowania kapecytabiny we wskazaniu: nowotwór złośliwy nadnerczy, natomiast odstąpiono od przedstawienia wyników z uwagi na brak refundacji gemcytabiny (Sperone 2010) oraz bewacyzumabu (Wortmann 2010) w określonym wskazaniu (obydwa leki były stosowane w ramach terapii skojarzonej z kapecytabiną).

5.3.8. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Odnalezione dowody naukowe odnoszą się do stosowania kapecytabiny we wskazaniach: ICD-10: C00-C14 (nowotwory złośliwe głowy i szyi), C15 (nowotwór złośliwy przełyku), C17 (nowotwór złośliwy jelita cienkiego) C21 (nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu) oraz C73 (nowotwór złośliwy tarczycy). W większości przypadków dowody naukowe oparte były o badania niskiej jakości, np. badania bez grupy kontrolnej. Dla wskazań: C11 – nowotwór złośliwy części nosowej gardła oraz C15 – nowotwór złośliwy przełyku odnaleziono wyniki randomizowanych badań klinicznych.

5.3.9. Informacje dodatkowe pochodzące z innych źródeł

Profil bezpieczeństwa kapecytabiny na podstawie ChPL

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach.

Do najczęściej zgłaszanych i istotnych klinicznie działań niepożądanych w monoterapii należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jądłowstręt, kardiotoxycznosc, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Działania niepożądane u pacjentów leczonych *capecitabinum* dodatkowo występujące bardzo często to: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność, nietolerancja temperatur

Opis wybranych działań niepożądanych:

- Zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja dłoni i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, wywołany chemioterapią rumień kończynowy):
- Stopnia 1 - odrętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i/lub stóp, i/lub dyskomfort niezaburzającej normalnej aktywności pacjenta;
- Stopnia 2 - bolesny rumień i obrzęk rąk i/lub stóp i/lub dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta;
- wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i/lub stóp i/lub ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności.
- Podawanie capecitabinum powinno być przerwane w przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2 i 3 do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że

we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego

Kardiotoksyczność obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Występują częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Ponadto obserwowane były arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową (ChPL Capecitabine Accord).

Opis wybranych interakcji

- U pacjentów przyjmujących kapecytabinę jednocześnie z antagonistami witaminy K zgłaszano zmiany parametrów krzepnięcia i/lub krwawienie, w tym zgon w ciągu kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia przyjmowania leku. (FDA Xeloda).

Komunikaty bezpieczeństwa URPL, EMA, FDA

W dniu 12.02.2024 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia komunikatów dot. Bezpieczeństwa. Odnaleziono jeden komunikat opublikowany na stronie URPL 7 maja 2020 r. (komunikat EMA z 30 kwietnia 2020) skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia:

- U pacjentów z częściowym niedoborem lub całkowitym brakiem aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD) występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności podczas leczenia fluoropirimidynami (5-FU, kapecytabiną, tegafurem)
- Zalecane jest wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych przed rozpoczęciem leczenia fluoropirimidynami.
- Leczenie produktami leczniczymi zawierającymi 5-FU, kapecytabinę lub tegafur jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem całkowitym brakiem aktywności DPD.
- U pacjentów ze zdiagnozowanym częściowym niedoborem DPD należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej.

Ciężka toksyczność może wystąpić pomimo negatywnych wyników badania na niedobór enzymu DPD.

6. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

6.1. Metodologia

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych SWIAD-NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danym obszarze terapeutycznym, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym, którzy potencjalnie kwalifikowaliby się do terapii kapecytabiną. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem wg ICD10: C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C-0, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C17, C21, C73, C74, C75;
- analizą objęto okres jednego roku (dane od 1 lipca 2022 r. do 30 czerwca 2023 r.);
- populacja została zidentyfikowana na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL).

Liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia kapecytabiną oszacowano jako iloczyn rocznej liczby pacjentów z danym rozpoznaniem głównym leczonych chemioterapią oraz minimalnego i maksymalnego odsetka pacjentów leczonych kapecytabiną w rozpoznaniach ocenianych ponownie (tj. 6% dla wskazania C25 i 20% dla wskazania C23).

Średni koszt leczenia kapecytabiną w przeliczeniu na jednego pacjenta wyliczono na podstawie opublikowanych danych statystycznych NFZ za 2022 rok (statystyka NFZ).

Tabela 10. Średni roczny koszt leczenia pacjenta kapecytabiną

Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Kwota refundacji (zł)	Średni roczny koszt leczenia pacjenta kapecytabiną (zł)
CAPECITABINUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	11 060	8 087 215	731

6.2. Wyniki

Oszacowania analityków:

- **maksymalna** liczebność populacji docelowej - **1379 pacjentów**.
- **minimalna** liczebność populacji docelowej - **414 pacjentów**

są zbieżne ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, który oszacował liczebność części populacji docelowej na 420 pacjentów (nowotwory narządów głowy i szyi – 50, nowotwory przełyku – 350, nowotwory jelita cienkiego – 20). Konsultant Krajowy nie szacował liczebności populacji pacjentów z nowotworami tarczycy, nadnerczy oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych.

Proponowana zmiana finansowania kapecytabiny, rozszerzająca stosowanie w wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu pacjentów z nowotworem złośliwym głowy i szyi (C00-C14), przełyku (C15), jelita cienkiego (C17), odbytu i kanału odbytu (C21), tarczycy (C73), nadnerczy (C74), innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych (C75) może się wiązać ze zwiększeniem kosztów z perspektywy płatnika publicznego **od 300 tys. zł do 1 mln zł rocznie, w tym**

- dla populacji pacjentów, dla których odnaleziono dowody naukowe 260-900 tys.
- dla populacji pacjentów opiniowanych przez Konsultanta Krajowego 200-660 tys.

.Największy wpływ na koszty ma leczenie pacjentów z nowotworami przełyku oraz innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych.

Kapecytabina może stanowić alternatywę dla innych substancji czynnych stosowanych w powyższych wskazaniach i jej finansowanie nie wpłynie negatywnie na budżet płatnika publicznego w zakresie finansowania chemioterapii.

Tabela 11. Wpływ na budżet według określonych wskazań

ICD10	Roczna liczebność populacji docelowych				Wpływ na budżet	
	Świadczenia ogółem	Leczeni chemioterapią	Leczeni capecytabiną		min	max
			min	max		
C00	1 823	31	2	6	1 360	4 534
C01	1 915	228	14	46	10 003	33 343
C02	3 770	414	25	83	18 163	60 544
C03	867	43	3	9	1 887	6 288
C04	3 114	321	19	64	14 083	46 944
C05	1 178	85	5	17	3 729	12 431
C06	2 691	235	14	47	10 310	34 367
C07	2 239	141	8	28	6 186	20 620
C08	1 005	66	4	13	2 896	9 652
C09	4 533	723	43	145	31 720	105 733
C10	2 239	292	18	58	12 811	42 703
C11	1 444	213	13	43	9 345	31 150
C12	876	162	10	32	7 107	23 691
C13	2 218	319	19	64	13 995	46 651
C14	941	106	6	21	4 651	15 502
C15	5 116	1 170	70	234	51 331	171 104
C17	3 238	780	47	156	34 221	114 069
C21	3 375	370	22	74	16 233	54 110
C73	43 298	110	7	22	4 826	16 087
C74	1 333	176	11	35	7 722	25 739
C75	3 636	911	55	182	39 968	133 227
Razem	90 849	6 896	414	1 379	302 547	1 008 489

6.3. Ograniczenia analizy

Oszacowanie wiąże się z następującymi ograniczeniami:

- Niepewność w zakresie oszacowania liczebności populacji pacjentów oraz wzrostu zainteresowania lekami wcześniej niedostępnymi w ocenianych wskazaniach.
- Założenie kosztów na podstawie średniego rocznego kosztu leczenia capecytabiną we wszystkich sprawozdawanych wskazaniach bez różnicowania sposobu i czasu podawania.
- Pominięto koszty nieróżnicujące m.in. koszty leczenia działań niepożądanych.

7. Ponowienie oceny dla wskazań C22.1, C23-C25

7.1. Problem decyzyjny dla wskazań C22.1, C23-C25

Minister Zdrowia pismem (PLR2.4506.11.2023.4.WM z 29 stycznia 2024 r) wniósł na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, ze zm.) o przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania substancji czynnej capecitabinum w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach pozarejestacyjnych wynikających z treści załącznika: C.5.b. CAPECITABINE.

W katalogu znajduje się 25 wskazań, z czego cztery były już przedmiotem oceny Agencji tj.:

- C22.1 (rak przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych) data obowiązywania opinii do 18.09.2026 r.
- C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) data obowiązywania opinii do 18.09.2026 r.
- C24, oceniane wcześniej osobno jako: C24.0-C24.9 (zewnątrztrętrowe drogi żółciowe, brodawka większa dwunastnicy Vatera, zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, drogi żółciowe, nieokreślone), data obowiązywania opinii do 18.09.2026 r.
- C25 (nowotwór złośliwy trzustki) data obowiązywania opinii do 16.05.2025 r.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. decyzja refundacyjna dla kapecytabiny refundowanej w zakresie wskazań ujętych w załączniku C.5.b (rozpoznania C25) obowiązuje do 1 września 2026 roku oraz w zakresie wskazań ujętych w załączniku C.5.c (C22.1, C23 oraz C24.0-C24.9) do 1 stycznia 2025 roku.

7.2. Wcześniejsze oceny AOTMiT

Kapecytabina była wielokrotnie przedmiotem oceny zasadności finansowania w leczeniu nowotworów dróg żółciowych i trzustki.

Tabela 12. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2014 z 27 stycznia 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Finansowanie kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ skuteczność kliniczna wymienionych leków nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawiania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowany przez PTOK w tych rozpoznaniach.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 26/2014 z 27 stycznia 2014 r.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych). Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną kapecytabiny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej także nie wymienia kapecytabiny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z 28 stycznia 2014 r.	Rada Przejrzystości uważa za zadane usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 34/2014 z 28 stycznia 2014 r.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto zgodnie z opinią eksperta

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>klinicznego: dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 200/2015 z 21 września 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: capecitabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Grupa limitowa: C75.9 (gruczoł wydzielania wewnętrzny, nieokreślony).</p> <p>Skuteczność kapecytabiny oceniana była w wyłącznie u pojedynczych pacjentów z diagnozą nowotworu przysadki, mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, przyzwojaka, sekrecyjnego (ACTH) guza przysadki (4 publikacje). Kapecytabina wchodzi ponadto w skład schematu CAPTEM (skojarzenie kapecytabiny i temozolomidu), który wykazał skuteczność w grupie chorych na nowotwory endokryne przewodu pokarmowego. Część z tych przypadków obejmować może C75.9.</p> <p>W wytycznych praktyki klinicznej National Comprehensive Cancer Network 2014 wspomina się o zastosowaniu kapecytabiny w leczeniu miejscowych, nieresekcyjnych rakowiaków lub ich odległych przerzutów.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2016 z 18 lipca 2016 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną: capecitabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennego niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Grupa limitowa: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9.</p> <p>Nie ma wprawdzie przekonujących dowodów naukowych, ale praktyka kliniczna oraz opinia eksperta wskazują na zasadność stosowania tego leczenia, przy niskim koszcie leku.</p> <p>Odnaleziono wyłącznie 1 abstrakty konferencyjny badania randomizowanego, stosowania kapecytabiny z gemcytabiną w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki. Do chwili obecnej nie opublikowano wyników końcowych tego badania. Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2017 z 20 listopada 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną kapecytabina we wskazaniach pozarejestacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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), <p>w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną stosowane są już w Polsce powszechnie w zbliżonych wskazaniach. U chorych na raka dróg żółciowych, podanych leczeniu chirurgicznemu, uzupełniające leczenie pooperacyjne nie było dotychczas stosowane. Wyniki wieloletnich, wielośrodkowych, prospektywnych badań fazy III, wykonanych w Wielkiej Brytanii, sugerują, że zastosowanie kapecytabiny, jako leczenia uzupełniającego, po chirurgicznym usunięciu złośliwego nowotworu przewodów żółciowych, skutkuje statystycznie istotnym przedłużeniem mediany czasu przeżycia o 15 miesięcy, przy umiarkowanych skutkach ubocznych. Wpływ refundacji leków w tym wskazaniu na budżet płatnika publicznego nie będzie duży.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 177/2019 z 17 czerwca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecitabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25).</p> <p>Wyniki odnalezionych doniesień naukowych, w tym zwłaszcza wyniki badania III fazy ESPAC-4 (Neoptolemos 2017) oraz metaanalizy sieciowe Xu 2017 i Chen 018 wskazują na wyższą skuteczność schematu gemcytabina+kapecytabina (GEM+KAP) względem monoterapii gemcytabiną oraz obserwacji. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia uzupełniającego chorych na raka trzustki. ESMO rekomenduje obecnie jako leczenie uzupełniające po resekcji nowotworu trzustki stosowanie schematu mFOLFIRINOX (5- fluorouracyl/irinotecan/oksaliplatyna) u pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym. U chorych w gorszej kondycji (wiek >70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do mFOLFIRINOX) zaleca się stosowanie terapii skojarzonej GEM+CAP, natomiast stosowanie GEM w monoterapii należy ograniczyć do pacjentów z najbardziej upośledzoną sprawnością lub obciążonych schorzeniami współistniejącymi. Skojarzenia kapecytabiny z gemcytabiną stanowi, więc, istotny element schematu pooperacyjnego leczenia chorych na raka trzustki.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 272/2020 z 19 października 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecitabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: 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.</p> <p>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), pochodzą 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(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. opracowania OT.4321.1.2020). 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). Dodatkowo, zidentyfikowano badania aktualnie trwające, m.in. badanie RCT CTICCA-1 (ClinicalTrials.gov: NCT021700904), oceniające skuteczność terapii adjuwantowej gemcytabiną w skojarzeniu z cisplatiną, 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 NCT02548195 (RCT, III fazy), porównujące schemat gemcytabina + oksaliplatiną z kapecytabiną w monoterapii u pacjentów z rakiem przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych. Według bazy ClinicalTrials.gov, dane dot. tego badania nie były aktualizowane w ciągu ostatnich 2 lat, toteż uzyskało ono status nieznanego. W poprzednim raporcie Agencji z 2017 r. nie odnaleziono badań wysokiej jakości, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii lekowej. Natomiast, włączono 1 badanie perspektywne (oceniające skuteczność leczenia uzupełniającego, w tym CAP, u pacjentów po radykalnej resekcji z powodu raka zewnątrztrętrowych 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 nowo zdiagnozowanego raka wewnątrztrętrowych dróg żółciowych) oraz opis przypadku (dotyczący bezpieczeństwa stosowania CAP w skojarzeniu z oksaliplatiną u pacjentki z gruczolakorakiem brodawki Vatera). Ponadto, opisano abstrakty konferencyjne z wynikami z badania BILCAP (szczegóły patrz. rozdz. 3.1.2 opracowania OT.4321.1.2020). 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).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 78/2022 z 16 maja 2022 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną capecitabinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25).</p> <p>Od 2019 roku, to jest od ukazania się opracowania AOTMiT dotyczącego omawianego zagadnienia, ukazały się dwa nowe zalecenia kliniczne: rekomendacja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 roku oraz rekomendacja UEG 2021. Oba zalecenia wymieniają schemat gemcytabina z kapecytabiną jako opcję w pooperacyjnym leczeniu chorych na raka trzustki. Zgodnie z wytycznymi krajowymi schemat ten może być stosowany przy braku dostępności łóżek szpitalnych, infuzorów oraz braku możliwości przekierowania chorego do innego ośrodka (schematem preferowanym jest mFOLFIRINOX). W wytycznych UEG 2021 zwrócono uwagę na to, że najdłuższe przeżycie całkowite osiągnięte jest podczas stosowania schematu mFOLFIRINOX, ale schemat ten wiąże się z dodatkową toksycznością i częstymi hospitalizacjami w porównaniu do schematu uwzględniającego gemcytabinę i kapecytabinę.</p> <p>Ponadto, odnaleziono:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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; przeгляд 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; przeгляд systematyczny z metaanalizą Parmar 2020 porównującą pooperacyjne leczenie uzupełniające w resekcyjnym gruczolakoraku trzustki. <p>Generalnie, wyniki tych analiz wskazują, że schemat mFOLFIRINOX cechuje największa skuteczność w omawianym wskazaniu. Jednocześnie, dla osób z przeciwwskazaniami do leczenia mFOLFIRINOX, schemat gemcytabina z kapecytabiną stanowić może wartościową alternatywę terapeutyczną.</p> <p>Z tego powodu Rada przyjęła opinię jak wyżej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2023</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne kontynuację objęcia refundacją leków zawierających substancję capecitabinum, w zakresie wskazań odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> rak przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych (C22.1); nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23); zewnątrztrętrowe drogi żółciowe (C24.0);

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
z 18 września 2023 r.	<ul style="list-style-type: none"> • brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1); • zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8); • drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) <p>w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.</p> <p>W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego Agencji z 2017 roku, uzupełnionego w 2020 roku 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. Odnaleziono 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 BT, ESMO 2022) lub pęcherzyka żółciowego (NCCN 2.2023 BT, ESMO 2022). W zaleceniach NCCN 2.2023 dotyczących leczenia raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, kapecytabina 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, cisplatynę, 5-fluorouracyl i oksaliplatynę. 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). Wytyczne NCCN 2.2023 AA dotyczące leczenia nowotworów złośliwych rozwijających się w okolicy brodawki Vatera (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. W zaktualizowanym raporcie AOTMiT przedstawiono, ponadto, wyniki nowych przeglądów i badań dotyczących zastosowania kapecytabiny i komparatorów w nowotworach dróg żółciowych:</p> <p>Kefas 2023 – przegląd przedstawiający wyniki badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BILCAP (NCT03779035): kapecytabina vs obserwacja, - STAMP (NCT03079427): GemCis vs kapecytabina; - BCAT (gemcytabina vs obserwacja), - PRODIGE-12 (GEMOX vs obserwacja), - ASCOT (S-1 vs obserwacja). <p>Odnaleziono także przegląd systematyczny z metaanalizą Vo 2021 obejmujący wyniki 27 badań dotyczących raka brodawki Vatera, 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. Generalnie, wyniki powyższych przeglądów i badań umacniają pozycję kapecytabiny w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym nowotworów dróg żółciowych dokumentując jej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w omawianym wskazaniu.</p>

Skróty: CAPTEM, skojarzenie kapecytabiny i temozolomidu; ITT, analiza zgodna z zamiarem leczenia; OS, mediana całkowitego czasu przeżycia; PPA, analiza wg protokołu; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RCT, badania randomizowane;

7.3. Rekomendacje kliniczne

Celem aktualizacji oceny dla wskazań związanych z leczeniem raka przewodów żółciowych wewnątrztrętrowych (C22.1), nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego (C23) oraz nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) przeprowadzono aktualizację/uzupełnienie treści zamieszczonych w raporcie OT.422.1.32.2023, natomiast w przypadku nowotworu złośliwego trzustki (C25) w raporcie OT.4221.19.2022.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.02.2024 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do terapii pacjentów z nowotworami w określonych wskazaniach.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą ogólnodostępnych wyszukiwarek internetowych. Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne:

- Amerykańskie: NCCN 2023e, NCCN 2023f, NCCN 2023g,
- Europejskie: ESMO 2023a.

Według powyższych, w leczeniu raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego oraz nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych części dróg żółciowych kapecytabina zalecana jest w ramach leczenia adjuwantowego samodzielnie (opcja preferowana), w połączeniu z oksaliplatyną lub w połączeniu z cisplatiną (NCCN 2023e). Natomiast w przypadku chemioterapii połączonej z radioterapią zaleca się stosowanie 5-FU lub kapecytabiny. W przypadku nowotworu złośliwego trzustki rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej: gemcytabina + kapecytabina (rekomendacja IB) u pacjentów w gorszej kondycji (ESMO 2023a).

Tabela 13. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach

ICD-10: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	
NCCN 2023d (USA) Wytyczne kliniczne dot. leczenia nowotworów dróg żółciowych	W ramach leczenia adjuwantowego zaleca się stosowanie kapecytabiny: <ul style="list-style-type: none"> • samodzielnie (opcja preferowana) • w połączeniu z oksaliplatyną • w połączeniu z cisplatiną W przypadku chemioterapii połączonej z radioterapią zaleca się stosowanie 5-FU lub kapecytabiny.
ICD-10: C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	
NCCN 2023d (USA) Wytyczne kliniczne dot. leczenia nowotworów dróg żółciowych	W ramach leczenia adjuwantowego zaleca się stosowanie kapecytabiny: <ul style="list-style-type: none"> • samodzielnie (opcja preferowana) • w połączeniu z oksaliplatyną • w połączeniu z cisplatiną W przypadku chemioterapii połączonej z radioterapią zaleca się stosowanie 5-FU lub kapecytabiny.
ICD-10: C24 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	
NCCN 2023d (USA) Wytyczne kliniczne dot. leczenia nowotworów dróg żółciowych	W ramach leczenia adjuwantowego zaleca się stosowanie kapecytabiny: <ul style="list-style-type: none"> • samodzielnie (opcja preferowana) • w połączeniu z oksaliplatyną • w połączeniu z cisplatiną W przypadku chemioterapii połączonej z radioterapią zaleca się stosowanie 5-FU lub kapecytabiny.
ICD-10: C25 Nowotwór złośliwy trzustki	
ESMO 2023 (Europa) Wytyczne kliniczne dot. nowotworu trzustki	U pacjentów w gorszej kondycji (wiek >70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do stosowania schematu mFOLFIRINOX) rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej: gemcytabina + kapecytabina (rekomendacja IB).

Skróty: 5FU, 5-fluorouracyl; ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network;

Siła i jakość zaleceń wg ESMO:

Siła zaleceń:

I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;

II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność;

Jakość dowodów:

A – Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane

B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane

7.4. Wskazanie nowych dowodów naukowych

7.4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego (C23) oraz nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych części dróg żółciowych (C24) przeprowadzono aktualizację/uzupełnienie treści zamieszczonych w raporcie OT.422.1.32.2023, natomiast w przypadku nowotworu złośliwego trzustki (C25) w raporcie OT.4221.19.2022.

Analitycy Agencji przeprowadzili w dniach 09-13.02.2024 r. wyszukiwanie w bazie medycznych: MEDLINE (via Pubmed).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

- **Populacja:** pacjenci stosujący kapecytabinę w leczeniu raka przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotworu złośliwego pęcherzyka żółciowego, nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych części dróg żółciowych oraz nowotworu złośliwego trzustki
- **Interwencja:** kapecytabina niezależnie od schematu i linii leczenia
- **Komparator:** bez ograniczeń
- **Punkty końcowe:** właściwe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów
- **Typ badań:** przeglądy systematyczne literatury (z/bez metaanalizy), a jeśli brak przeglądu systematycznego dla danego wskazania, eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją
- **Inne:** publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, pełne teksty publikacji

7.4.2. Opis badań włączonych do analizy

Kryteria włączenia do analizy spełniło tylko jedno RCT oceniające skuteczność kapecytabiny we wskazaniu C25 (nowotwór złośliwy trzustki). Odnaleziono dowody naukowe zestawiono poniżej w formie tabelarycznej w podziale na analizowane populacje (patrz Tabela 14).

Tabela 14. Badania włączone do ponownej analizy klinicznej i bezpieczeństwa

ICD-10	Wskazanie	Typ publikacji	Źródło
C22.1	Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	Nie odnaleziono nowych badań po dacie wyszukiwania wcześniejszej oceny Agencji (OT.422.1.32.2023)	-
C23	Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	Nie odnaleziono nowych badań po dacie wyszukiwania wcześniejszej oceny Agencji (OT.422.1.32.2023)	-
C24	Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych	Nie odnaleziono nowych badań po dacie wyszukiwania wcześniejszej oceny Agencji (OT.422.1.32.2023)	-
C25	Nowotwór złośliwy trzustki	RCT (porównujące natychmiastowa operacja vs neoadjuwantowa terapia z użyciem gemcytabiny i kapecytabiny vs neoadjuwantowy schemat FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irynotekan, kwas folinowy oraz fluorouracyl) vs neoadjuwantowa chemioterapia oparta na kapecytabinie w połączeniu z radioterapią u pacjentów z granicznie resekcyjnym nowotworem trzustki	Ghaneh 2023

Skróty: RCT, badanie randomizowane.

7.5. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wyłącznie dla wskazań, dla których odnaleziono jakiegokolwiek dowody skuteczności. Wykaz wszystkich wskazań zestawiono w tabeli powyżej (Tabela 14).

7.5.1. C25 Nowotwór złośliwy trzustki

Odnaleziono trzy badania dotyczące stosowania kapecytabiny we wskazaniu: nowotwór złośliwy trzustki.

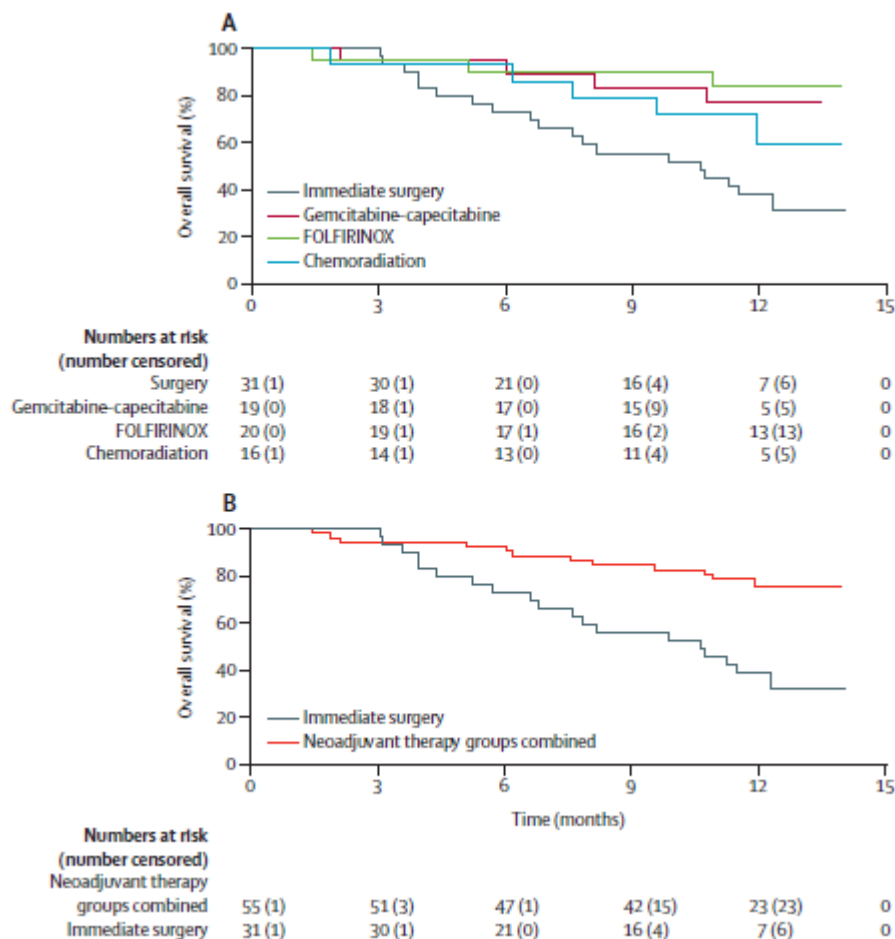
Szczegółowo przedstawiono wyniki badania dla populacji z granicznie resekcyjnym nowotworem trzustki (Ghaneh 2023). Odstąpiono od przedstawienia wyników dwóch badań, z uwagi na brak refundacji leków stosowanych w skojarzeniu z kapecytabiną, tj. temozolomidu (Kunz 2022) oraz szczepionki GV1001 (Jo 2023).

7.5.1.1. Granicznie resekcyjny nowotwór trzustki (Ghaneh 2023)

Metody: Badanie (RCT) obejmowało populację pacjentów (N=86) z granicznie resekcyjnym nowotworem trzustki. Pacjentów przydzielono do czterech grup: natychmiastowa operacja, neoadjuwantowa terapia z użyciem gemcytabiny i kapecytabiny, neoadjuwantowy schemat FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irynotekan, kwas folinowy oraz fluorouracyl), neoadjuwantowa chemioterapia oparta na kapecytabinie w połączeniu z radioterapią. Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik resekcji.

Wyniki: Żaden z pacjentów otrzymujących terapię za pomocą schematów skojarzonych nie wykazał odpowiedzi całkowitej (CR). Roczny wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w grupie poddanej natychmiastowej operacji wyniósł 39% (24%-61%). W łącznej grupie terapii neoadjuwantowych (gemcytabina + kapecytabina, schemat FOLFIRINOX oraz chemioradioterapia neoadjuwantowa) roczny wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 76% (65%-89%). W grupie otrzymującej terapię neoadjuwantową (gemcytabina + kapecytabina) OS wyniósł 78% (60%-100%), w grupie otrzymującej schemat FOLFIRINOX – 84% (0%-100%), a w grupie otrzymującej neoadjuwantową chemioradioterapię – 60% (37%-97%, $p=0,0028$) (patrz Rysunek 9). Mediana czasu obserwacji dla wszystkich grup wyniosła 12,2 miesiąca (95% CI 12,0-12,4).

Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite (Ghaneh 2023).



7.6. Aktualny stan finansowania

Przeprowadzono analizę danych sprawozdawczych NFZ w celu weryfikacji istotności problemu zdrowotnego w danych obszarach terapeutycznych, rozumianej jako liczba pacjentów z danym rozpoznaniem zdrowotnym. Realizując powyższe przyjęto następującą metodykę:

- punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące wszystkich zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z klasyfikacją ICD-10.
 - C22.1, C23, C24, C25
- Analizą objęto okres od 1 lipca 2022 r. do 30 czerwca 2023 r.

Tabela 15. Liczebność populacji z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23, C24, C25) i nowotworem złośliwym trzustki (C25), korzystających z chemioterapii kapecytabiną w okresie 1.07.2022-30.06.2023

ICD10	Liczebność pacjentów leczonych kapecytabiną	Wartość rozliczona (zł)	Odsetek pacjentów stosujących kapecytabinę w ramach chemioterapii [%]
C22.1	64	40 823	12
C23	118	75 739	20
C24	128	82 760	14
C25	261	107 990	6
Razem	571	307 312	n.d.

Finansowanie kapecytabiny w okresie jednego roku, we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. C22.1, C23, C24, C25 wyniosło ok 300 tys. zł. Wiodącą była populacja pacjentów z nowotworem złośliwym trzustki (C25).

8. Bibliografia

Badania pierwotne i wtórne

- Chen 2021** Chen YP, Xu Liu, Qin Zhou et.al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):303-313. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01123-5. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111416.
- Cunningham 2008** Cunningham D, Starling N, Rao S et.al.; Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa073149. PMID: 18172173.
- Ghaneh 2023** Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S. et. al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb;8(2):157-168. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00348-X. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36521500.
- Gulhati 2017** Gulhati P, Raghav K, Shroff RT et. al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer*. 2017 May 15;123(6):1011-1017. doi: 10.1002/cncr.30445. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27859010; PMCID: PMC5548379.
- Javle 2009** Javle MM, Yang G, Nwogu C et.al. Capecitabine, oxaliplatin and radiotherapy: a phase IB neoadjuvant study for esophageal cancer with gene expression analysis. *Cancer Invest*. 2009 Feb;27(2):193-200. doi: 10.1080/07357900802172093. PMID: 19235592.
- Jo 2023** Jo JH, Kim YT, Choi HS et. al. Efficacy of GV1001 with gemcitabine/capecitabine in previously untreated patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma having high serum eotaxin levels (KG4/2015): an open-label, randomised, Phase 3 trial. *Br J Cancer*. 2024 Jan;130(1):43-52. doi: 10.1038/s41416-023-02474-w. Epub 2023 Oct 30. Erratum in: *Br J Cancer*. 2023 Dec 4;: PMID: 37903909; PMCID: PMC10781743.
- Kunz 2022** Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ et. al. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1359-1369. doi: 10.1200/JCO.22.01013. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36260828; PMCID: PMC9995105.
- Lee 2007** Lee SS, Kim SB, Park SI et. al. Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007 Nov;37(11):829-35. doi: 10.1093/jjco/hym117. Epub 2007 Oct 19. PMID: 17951334.
- Lee 2020** Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT et.al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2020 Aug 15;126(16):3674-3688. doi: 10.1002/cncr.32972. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32497261.
- Martinez-Trufero 2010** Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC et. al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer*. 2010 Jun 8;102(12):1687-91. doi: 10.1038/sj.bjc.6605697. Epub 2010 May 18. PMID: 20485287; PMCID: PMC2883700.
- McWilliams 2017** McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR et. al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3494-3501. doi: 10.1002/cncr.30766. Epub 2017 May 10. PMID: 28493308; PMCID: PMC5589489.
- Overman 2009** Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S. et. al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2598-603. doi: 10.1200/JCO.2008.19.7145. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19164203.
- Satapathy 2020** Satapathy S, Mittal BR, Sood A, Verma R, Panda N. Efficacy and safety of concomitant 177Lu-DOTATATE and low-dose capecitabine in advanced medullary thyroid carcinoma: a single-centre experience. *Nucl Med Commun*. 2020 Jul;41(7):629-635. doi: 10.1097/MNM.0000000000001205. PMID: 32371670.
- Souza 2016** Souza KT, Pereira AA, Araujo RL et. al. Replacing 5-fluorouracil by capecitabine in localised squamous cell carcinoma of the anal canal: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience*. 2016 Dec 1;10:699. doi: 10.3332/ecancer.2016.699. PMID: 28105070; PMCID: PMC5221636.
- Sperone 2010** Sperone P, Ferrero A, Daffara F et. al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Apr 21;17(2):445-53. doi: 10.1677/ERC-09-0281. PMID: 20410174.
- Wortmann 2010** Wortmann S, Quinkler M, Ritter C et.al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010 Feb;162(2):349-56. doi: 10.1530/EJE-09-0804. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903796.

Wytuczne praktyki klinicznej

ESE 2018	European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, 2018. https://academic.oup.com/ajendo/article/179/4/G/1/6655445 [data dostępu: 14.02.2024 r.]
ESMO 2019	Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
ESMO 2022a	Salivary gland cancer: ESMO European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. https://www.esmooopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029%2822%2900232-0 [data dostępu: 14.02.2024 r.]
ESMO 2022b	Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901850-6 [data dostępu: 14.02.2024 r.]
ESMO 2023	Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00824-4/pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
NCCN 2023a	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Head and Neck Cancers, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
NCCN 2023b	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Small Bowel Adenocarcinoma, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
NCCN 2023c	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Anal Carcinoma, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
NCCN 2023d	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Biliary Tract Cancers, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Thyroid Carcinoma, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [data dostępu: 21.02.2024 r.]
PTOK 2020	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej: Rak kanału i rak brzoju odbytu (2020). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_3_Rak_kanal%C5%82u_i_rak_brzoju_odbytu_2020_0928.pdf [data dostępu: 20.02.2024 r.]
UK NMG 2016a	Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873943/pdf/S0022215116000499a.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
UK NMG 2016b	Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873902/pdf/S0022215116000505a.pdf [data dostępu: 14.02.2024 r.]
Inne	
ChPL Xeloda	Charakterystyka produktu leczniczego: Xeloda.
EMA 2020	https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-and-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-and-flucytosine_en.pdf
EMA 2024	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation
FDA 2022	FDA approves updated drug labeling including new indications and dosing regimens for capecitabine tablets under Project Renewal. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-updated-drug-labeling-including-new-indications-and-dosing-regimens-capecitabine?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
Gajewski 2023	Interna Szczeklika 2023. / [red.prow.] Piotr Gajewski. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2023.
Komorowski 2017	Wybrane nowotwory gruczołów dokrewnych (wydzielania wewnętrznego) https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/165125.wybrane-nowotwory-gruczolow-dokrewnych-wydzielania-wewnetrznego [data dostępu: 14.02.2024 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Zachorowania na nowotwory, rok 2021. https://onkologia.org.pl/pl [data dostępu: 13.02.2024 r.]
PTOK 2014	Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi – Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w złośliwych nowotworach http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [data dostępu: 12.02.2024 r.]
PTOK 2015	Nowotwory układu pokarmowego. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf [data dostępu: 12.02.2024 r.]
Statystyka NFZ	Statystyka NFZ - Statystyka leki - Chemioterapia
URPL 2020	https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Fluorouracyl%20i%20pochodne.pdf [data dostępu: 12.02.2024 r.]

Wysocki 2017	Rak jelita cienkiego i inne złośliwe nowotwory jelita cienkiego. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/85259.rak-jelita-cienkiego-i-inne-zlosliwe-nowotwory-jelita-cienkiego [data dostępu: 13.02.24 r.]
Wysocki 2018	Rak przełyku. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/102098.rak-przełyku [data dostępu: 12.02.2024 r.]

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie zebranych wytycznych i dowodów klinicznych	9
Tabela 2. Epidemiologia nowotworów we wnioskowanych wskazaniach	14
Tabela 3. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach	17
Tabela 4. Zestawienie wskazań refundowanych dla 5-fluorouracylu i kapecytabiny (obecnych i wnioskowanych). Kolorem zielonym oznaczono wnioskowane wskazania kapecytabiny, które pokrywają się ze wskazaniami refundowanymi 5-fluorouracylu. Kolorem pomarańczowym oznaczono wnioskowane wskazania kapecytabiny, które nie pokrywają się ze wskazaniami refundacyjnymi 5-fluorouracylu. Czcionką pogrubioną oznaczono wskazania kapecytabiny zarejestrowane przez EMA a pogrubieniem na niebiesko wskazania nowozarejestrowane przez FDA	20
Tabela 5. Badania włączone do analizy	22
Tabela 6. Działanie przeciwnowotworowe po zakończeniu chemioradioterapii lub samej chemioterapii (Lee 2007)	28
Tabela 7. Zdarzenia niepożądane związane ze schematem leczenia (Lee 2007)	29
Tabela 8. Wyniki analizy efektywności leczenia schematem CAPOX w badanej populacji (Overman 2009)	30
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do metaanalizy (Souza 2016)	31
Tabela 10. Średni roczny koszt leczenia pacjenta kapecytabiną	34
Tabela 11. Wpływ na budżet według określonych wskazań	35
Tabela 12. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	36
Tabela 13. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania kapecytabiny w określonych wskazaniach	40
Tabela 14. Badania włączone do ponownej analizy klinicznej i bezpieczeństwa	41
Tabela 15. Liczebność populacji z rakiem dróg żółciowych (C22.1, C23, C24, C25) i nowotworem złośliwym trzustki (C25), korzystających z chemioterapii kapecytabiną w okresie 1.07.2022-30.06.2023	43
Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)	48
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2024 r.)	49
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)	49
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)	51
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)	53
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)	54
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)	55
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)	56

Spis ilustracji

Rysunek 1. Czas do progresji (lewy) i przeżycie całkowite (prawy) (Martinez-Trufero 2010).	24
Rysunek 2. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (A) oraz całkowitego przeżycia (B) po 3 latach (Chen 2020).	25
Rysunek 3. Porównanie schematów chemioterapii PX vs PF (Lee 20202)	26
Rysunek 4. Charakterystyka populacji badanej (Cunningham 2008).....	27
Rysunek 5. Porównanie analizy przeżycia dla A) fluorouracylu i kapecytabiny oraz B) dla ECF i EOX (krzywe przeżycia Kaplana-Meiera) (Cunningham 2008).....	27
Rysunek 6. Czas do progresji oraz przeżycie całkowite dla wszystkich pacjentów w medianie obserwacji 12,5 miesiąca (Lee 2007).....	28
Rysunek 7. Wskaźniki odpowiedzi całkowitej w ciągu 6 miesięcy (Souza 2016).	31
Rysunek 8. Ogólna odpowiedź całkowita: a) dla wszystkich badań, b) dla badań z kapecytabiną oraz mitomycyną (Souza 2016).	31
Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera, przeżycie całkowite (Ghaneh 2023).	42

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

9.1.1. Wskazania: C00 – C13, C15, C17, C21, C73 – C75 (pierwsza ocena)

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: (((((((((((((((((((lip[Title/Abstract]) OR (tongue[Title/Abstract]) OR (gum[Title/Abstract]) OR (mouth[Title/Abstract]) OR (palate[Title/Abstract]) OR (parotid[Title/Abstract]) OR (salivary[Title/Abstract]) OR (tonsil[Title/Abstract]) OR (oropharynx[Title/Abstract]) OR (Pharynx[Title/Abstract]) OR (pharyngeal[Title/Abstract]) OR ("piriform sinus"[Title/Abstract]) OR (Oesophagus[Title/Abstract]) OR (oesophagal[Title/Abstract]) OR (esophagal[Title/Abstract]) OR (intestine[Title/Abstract]) OR (Anus[Title/Abstract]) OR (anal[Title/Abstract]) OR (rectal[Title/Abstract]) OR (thyroid[Title/Abstract]) OR (adrenal[Title/Abstract]) OR (endocrine[Title/Abstract]) AND (((capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract]) OR (Neoplasia[Title/Abstract]) OR (Neoplasias[Title/Abstract]) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancers[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Malignancies[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) OR (Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[Title/Abstract]) OR (Malignant[Title/Abstract]) OR (Carcinoma[MeSH Terms])) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (Meta-Analysis[Publication Type]) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))) Sort by: Publication Date	82
#10	Search: (((((((((((((((((((lip[Title/Abstract]) OR (tongue[Title/Abstract]) OR (gum[Title/Abstract]) OR (mouth[Title/Abstract]) OR (palate[Title/Abstract]) OR (parotid[Title/Abstract]) OR (salivary[Title/Abstract]) OR (tonsil[Title/Abstract]) OR (oropharynx[Title/Abstract]) OR (Pharynx[Title/Abstract]) OR (pharyngeal[Title/Abstract]) OR ("piriform sinus"[Title/Abstract]) OR (Oesophagus[Title/Abstract]) OR (oesophagal[Title/Abstract]) OR (esophagal[Title/Abstract]) OR (intestine[Title/Abstract]) OR (Anus[Title/Abstract]) OR (anal[Title/Abstract]) OR (rectal[Title/Abstract]) OR (thyroid[Title/Abstract]) OR (adrenal[Title/Abstract]) OR (endocrine[Title/Abstract])	1 110 199
#9	Search: (((capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract]) OR (Neoplasia[Title/Abstract]) OR (Neoplasias[Title/Abstract]) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancers[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Malignancies[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) OR (Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[Title/Abstract]) OR (Malignant[Title/Abstract]) OR (Carcinoma[MeSH Terms])) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (Meta-Analysis[Publication Type]) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type])))	725
#8	Search: ((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (Meta-Analysis[Publication Type]) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))	3 561 375
#7	Search: ((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type])	3 467 619
#6	Search: (systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract])	393 563
#5	Search: (Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (Meta-Analysis[Publication Type])	286 171
#4	Search: (((((((((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract]) OR (Neoplasia[Title/Abstract]) OR (Neoplasias[Title/Abstract]) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancers[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Malignancies[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) OR (Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[Title/Abstract]) OR (Malignant[Title/Abstract]) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))	3 951 864
#3	Search: (capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract])	5 633
#2	Search: xeloda[Title/Abstract]	329
#1	Search: capecitabine[MeSH Terms]	5 534

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search: (((((xeloda[Title/Abstract] OR (capecitabine[MeSH Terms]))) AND (((((((((((((Tumors[Title/Abstract] OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))) AND (((((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Controlled Clinical Trial"[Publication Type]))) AND (((((((((((((lip[Title/Abstract] OR (tongue[Title/Abstract])) OR (gum[Title/Abstract])) OR (mouth[Title/Abstract])) OR (palate[Title/Abstract])) OR (parotid[Title/Abstract])) OR (salivary[Title/Abstract])) OR (tonsil[Title/Abstract])) OR (oropharynx[Title/Abstract])) OR (Pharynx[Title/Abstract])) OR (pharyngeal[Title/Abstract])) OR ("piriform sinus"[Title/Abstract])) OR (intestine[Title/Abstract])) OR (thyroid[Title/Abstract])) OR (endocrine[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	34
#11	Search: (((((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) AND (((((study*[Title/Abstract] OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Controlled Clinical Trial"[Publication Type]))) Sort by: Publication Date	3 081 015
#10	Search: (((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) AND (((((study*[Title/Abstract] OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	2 824 138
#9	Search: (((xeloda[Title/Abstract] OR (capecitabine[MeSH Terms]))) AND (((((((((((((Tumors[Title/Abstract] OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms])) Sort by: Publication Date	5 139
#8	Search: (((((((((((((lip[Title/Abstract] OR (tongue[Title/Abstract])) OR (gum[Title/Abstract])) OR (mouth[Title/Abstract])) OR (palate[Title/Abstract])) OR (parotid[Title/Abstract])) OR (salivary[Title/Abstract])) OR (tonsil[Title/Abstract])) OR (oropharynx[Title/Abstract])) OR (Pharynx[Title/Abstract])) OR (pharyngeal[Title/Abstract])) OR ("piriform sinus"[Title/Abstract])) OR (intestine[Title/Abstract])) OR (thyroid[Title/Abstract])) OR (endocrine[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	834 835
#7	Search: (((control[Title/Abstract] OR (random*[Title/Abstract])) OR (blind*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	4 456 588
#6	Search: (((((study*[Title/Abstract] OR (trial*[Title/Abstract])) OR (trail*[Title/Abstract])) OR (experiment*[Title/Abstract])) OR (mask*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	12 688 312
#5	Search: (((((((((((((Tumors[Title/Abstract] OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms])) Sort by: Publication Date	3 954 104
#4	Search: ((xeloda[Title/Abstract] OR (capecitabine[MeSH Terms])) Sort by: Publication Date	5 633
#3	Search: (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms])) OR ("Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) Sort by: Publication Date	862 222
#2	Search: xeloda[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	329
#1	Search: capecitabine[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	5 537

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp capecitabine/	38 910
#2	capecitabine.ab,kw,ti.	16 279
#3	xeloda.ab,kw,ti.	594
#4	1 or 2 or 3	40 454
#5	exp carcinoma/	1 248 941

#6	carcinoma.ab,kw,ti.	798 862
#7	malignant.ab,kw,ti.	489 025
#8	neoplasms.ab,kw,ti.	122 087
#9	neoplasm.ab,kw,ti.	91 945
#10	malignant neoplasms.ab,kw,ti.	9 877
#11	malignancies.ab,kw,ti.	223 985
#12	malignancy.ab,kw,ti.	264 538
#13	malignant neoplasm.ab,kw,ti.	7 522
#14	cancer.ab,kw,ti.	2 895 106
#15	cancers.ab,kw,ti.	470 118
#16	neoplasias.ab,kw,ti.	7 057
#17	neoplasia.ab,kw,ti.	76 133
#18	tumor.ab,kw,ti.	1 778 597
#19	tumors.ab,kw,ti.	852 651
#20	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	4 726 705
#21	exp "systematic review"/	448 930
#22	"systematic*".ab,kw,ti.	838 814
#23	"review*".ab,kw,ti.	3 361 159
#24	22 and 23	478 410
#25	21 or 24	624 950
#26	exp meta analysis/	300 833
#27	metaanalysis.ab,kw,ti.	10 947
#28	meta-analysis.ab,kw,ti.	321 226
#29	meta analysis.ab,kw,ti.	321 226
#30	27 or 28 or 29	325 012
#31	26 or 30	391 869
#32	25 or 31	766 607
#33	4 and 20 and 32	2 196
#34	lip.ab,kw,ti.	41 784
#35	tongue.ab,kw,ti.	51 095
#36	gum.ab,kw,ti.	21 053
#37	mouth.ab,kw,ti.	84 577
#38	palate.ab,kw,ti.	35 417
#39	parotid.ab,kw,ti.	22 678
#40	salivary.ab,kw,ti.	7 2844
#41	tonsil.ab,kw,ti.	8 801
#42	oropharynx.ab,kw,ti.	14 498
#43	pharynx.ab,kw,ti.	12 693
#44	pharyngeal.ab,kw,ti.	28 281
#45	"piriform sinus".ab,kw,ti.	349
#46	oesophagus.ab,kw,ti.	13 391
#47	oesophagal.ab,kw,ti.	113
#48	esophagal.ab,kw,ti.	50
#49	intestine.ab,kw,ti.	120 337

#50	anus.ab,kw,ti.	9 813
#51	anal.ab,kw,ti.	59 398
#52	rectal.ab,kw,ti.	134 856
#53	thyroid.ab,kw,ti.	209 813
#54	adrenal.ab,kw,ti.	98 740
#55	endocrine.ab,kw,ti.	177 263
#56	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	1 072 440
#57	33 and 56	278

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1 768
#2	(xeloda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	356
#3	#1 OR #2	2 045
#4	(Tumors):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92 736
#5	(Tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92 750
#6	(Neoplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 177
#7	(Neoplasias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 176
#8	(Cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205 722
#9	(Cancers):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205 678
#10	("Malignant Neoplasm"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 910
#11	(Malignancy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 512
#12	(Malignancies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 510
#13	("Malignant Neoplasms"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 910
#14	(Neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120 144
#15	(Neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120 146
#16	(Malignant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 508
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	20 001
#18	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	265 820
#19	(Meta-Analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22 190
#20	("Meta Analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22 190
#21	(MetaAnalysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13 588
#22	(Meta-Analysis):pt (Word variations have been searched)	0
#23	(systematic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27 810
#24	(review*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96 598
#25	#23 AND #24	13525
#26	(Review):pt (Word variations have been searched)	0
#27	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #25 OR #26	30315
#28	#3 AND #18 AND #27	31
#29	(lip):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 758
#30	(tongue):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 141
#31	(gum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 811
#32	(mouth):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27 021

#33	(palate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 528
#34	(parotid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	799
#35	(salivary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 006
#36	(tonsil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 015
#37	(oropharynx):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 884
#38	(Pharynx):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 027
#39	(pharyngeal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 442
#40	("piriform sinus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#41	(Oesophagus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 368
#42	(oesophagal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 166
#43	(esophagal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 166
#44	(intestine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32 083
#45	(Anus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 309
#46	(anal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 169
#47	(rectal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15 286
#48	(thyroid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 977
#49	(adrenal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 692
#50	(endocrine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13 676
#51	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	149 310
#52	#28 AND #51	1
#53	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	1 768
#54	(xeloda):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	356
#55	#53 OR #54	2 045
#56	(Tumors):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92 736
#57	(Tumor):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92 750
#58	(Neoplasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 177
#59	(Neoplasias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 176
#60	(Cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205 722
#61	(Cancers):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	205 678
#62	("Malignant Neoplasm"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 910
#63	(Malignancy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 512
#64	(Malignancies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 510
#65	("Malignant Neoplasms"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 910
#66	(Neoplasm):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120 144
#67	(Neoplasms):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	120 146
#68	(Malignant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33 508
#69	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	20 001
#70	#56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69	265 820
#71	(Meta-Analysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22 190
#72	("Meta Analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22 190
#73	(MetaAnalysis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13 588
#74	(Meta-Analysis):pt (Word variations have been searched)	0

#75	(systematic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27 810
#76	(review*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	96 598
#77	#75 AND #76	13 525
#78	(Review):pt (Word variations have been searched)	0
#79	#71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #77 OR #78	30 315
#80	#55 AND #70 AND #79	31
#81	(lip):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3 758
#82	(tongue):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 141
#83	(gum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 811
#84	(mouth):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27 021
#85	(palate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 528
#86	(parotid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	799
#87	(salivary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 006
#88	(tonsil):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 015
#89	(oropharynx):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 884
#90	(Pharynx):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 027
#91	(pharyngeal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5 442
#92	("piriform sinus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#93	(Oesophagus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 368
#94	(oesophagal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 166
#95	(esophagal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 166
#96	(intestine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32 083
#97	(Anus):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 309
#98	(anal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 169
#99	(rectal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15 286
#100	(thyroid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9 977
#101	(adrenal):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 692
#102	(endocrine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13 676
#103	#81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 OR #101 OR #102	149 310
#104	#80 AND #103	1

9.1.2. Wskazanie C14

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: (oral[Title/Abstract] AND (((capecitabine[MeSH Terms] OR (xeloda[Title/Abstract])) AND (((((((((((Tumors[Title/Abstract] OR (Tumor[Title/Abstract]) OR (Neoplasia[Title/Abstract]) OR (Neoplasias[Title/Abstract]) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancers[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Malignancies[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) OR (Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[Title/Abstract]) OR (Malignant[Title/Abstract]) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))))) Sort by: Publication Date	<u>236</u>
#9	Search: oral[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	<u>735 031</u>

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	Search: (((capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type])) OR ((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))) Sort by: Publication Date	<u>725</u>
#7	Search: ((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]) Sort by: Publication Date	<u>3 469 738</u>
#6	Search: (systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	<u>394 137</u>
#5	Search: (Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type]) Sort by: Publication Date	<u>286 486</u>
#4	Search: (((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	<u>3 954 104</u>
#3	Search: (xeloda[Title/Abstract] OR (capecitabine[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	<u>5 633</u>
#2	Search: xeloda[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	<u>329</u>
#1	Search: capecitabine[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	<u>5 534</u>

9.1.3. Nowotwory głowy i szyi

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	Search: ("head and neck"[Title/Abstract] AND (((capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type])) OR ((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))) Sort by: Publication Date	12
#9	Search: "head and neck"[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	106 065
#8	Search: (((capecitabine[MeSH Terms]) OR (xeloda[Title/Abstract])) AND (((((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract])) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract])) OR (Cancers[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract])) OR (Malignancy[Title/Abstract])) OR (Malignancies[Title/Abstract])) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract])) OR (Neoplasm[Title/Abstract])) OR (Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Malignant[Title/Abstract])) OR (Carcinoma[MeSH Terms]))) AND (((Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type])) OR ((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]))) Sort by: Publication Date	725
#7	Search: ((systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract])) OR (Review[Publication Type]) Sort by: Publication Date	3 469 738
#6	Search: (systematic*[Title/Abstract] AND (review*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	394 137
#5	Search: (Meta-Analysis[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract] OR (Meta-Analysis[Publication Type]) Sort by: Publication Date	286 486

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search: ((((((((((Tumors[Title/Abstract]) OR (Tumor[Title/Abstract])) OR (Neoplasia[Title/Abstract]) OR (Neoplasias[Title/Abstract])) OR (Cancer[Title/Abstract]) OR (Cancers[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasm"[Title/Abstract]) OR (Malignancy[Title/Abstract]) OR (Malignancies[Title/Abstract]) OR ("Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) OR (Neoplasm[Title/Abstract]) OR (Neoplasms[Title/Abstract]) OR (Malignant[Title/Abstract]) OR (Carcinoma[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	3 954 104
#3	Search: (xeloda[Title/Abstract]) OR (capecitabine[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	5 633
#2	Search: xeloda[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	329
#1	Search: capecitabine[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	5 534

9.1.4. Wskazania C22.1, C23, C24 (ponowna ocena)

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search: (((((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) OR ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms])) 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 ((capecitabine) OR (capecitabine[MeSH Terms])) Filters: from 2023/9/12 - 2024/2/13 Sort by: Publication Date	12
#22	Search: (((((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) OR ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms])) 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 ((capecitabine) OR (capecitabine[MeSH Terms])) Sort by: Publication Date	223
#23	Search: (((((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) OR ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms])) 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 ((capecitabine) OR (capecitabine[MeSH Terms])) Filters: Associated data Sort by: Publication Date	60
#21	Search: (capecitabine) OR (capecitabine[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	9 095
#20	Search: capecitabine Sort by: Publication Date	9 095
#19	Search: capecitabine[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	5 534
#18	Search: (postoperative OR "post-operative") OR (adjuvant) Sort by: Publication Date	1 449 824
#17	Search: adjuvant Sort by: Publication Date	409 012
#16	Search: postoperative OR "post-operative" Sort by: Publication Date	1 074 717
#15	Search: (((((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) OR ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms])) OR (((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract]) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract]) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	41 140
#14	Search: (((Ampullary cancer[Title/Abstract]) OR (ampullary carcinoma[Title/Abstract]) OR (ampulla of Vater cancer[Title/Abstract]) OR (ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	1 166
#13	Search: ampulla of Vater carcinoma[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	61
#12	Search: ampulla of Vater cancer[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	102
#11	Search: ampullary carcinoma[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	650
#10	Search: Ampullary cancer[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	436
#9	Search: (((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) OR ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR	40 766

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	
#8	Search: ((Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms]) OR (Gallbladder cancer[Title/Abstract]) OR (Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	11 656
#7	Search: Gallbladder neoplasm*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	790
#6	Search: Gallbladder cancer[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	4 771
#5	Search: Gallbladder Neoplasms[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	9 953
#4	Search: ((Cholangiocarcinoma[Title/Abstract]) OR (bile duct carcinoma[Title/Abstract]) OR (Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms]) Sort by: Publication Date	30 976
#3	Search: Cholangiocarcinoma[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	18 488
#2	Search: bile duct carcinoma[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	948
#1	Search: Bile Duct Neoplasms[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	22 273

9.1.5. Wskazania C25 (ponowna ocena)

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 08.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	Search: (("Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms]) AND ((Pancreatic OR Pancreas) AND ("Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)))) AND ("Capecitabine"[MeSH Terms]) OR (capecitabine) Filters: from 2022/4/27 - 2024/2/13 Sort by: Publication Date	40
#11	Search: (("Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms]) AND ((Pancreatic OR Pancreas) AND ("Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm)))) AND ("Capecitabine"[MeSH Terms]) OR (capecitabine) Sort by: Publication Date	537
#10	Search: ("Capecitabine"[MeSH Terms]) OR (capecitabine) Sort by: Publication Date	9 095
#9	Search: capecitabine Sort by: Publication Date	9 095
#8	Search: "Capecitabine"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	5 534
#7	Search: ("Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms]) AND ((Pancreatic OR Pancreas) AND ("Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm))) Sort by: Publication Date	92 199
#6	Search: "Pancreatic Neoplasms"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	93 358
#5	Search: (Pancreatic OR Pancreas) AND ("Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm) Sort by: Publication Date	168 009
#4	Search: Pancreatic OR Pancreas Sort by: Publication Date	417 335
#3	Search: ("Neoplasms"[MeSH Terms]) OR (Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm) Sort by: Publication Date	5 072 254
#2	Search: Cancer OR Cancers OR Neoplasms OR Neoplasm Sort by: Publication Date	5 072 254
#1	Search: "Neoplasms"[MeSH Terms] Sort by: Publication Date	3 929 873