

**„Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej”**

**Kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu
ICD-10 C64 (nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki
nerkowej)**

**Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
realizowanych w ramach programu chemioterapii
niestandardowej**



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

AOTM-DS-431-2/2014
Warszawa, marzec 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: - Pfizer Polska Sp. z o.o., ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Wykaz skrótów	5
2. Informacja dotycząca zlecenia MZ.....	6
3. Problem decyzyjny	8
3.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji.....	8
3.3. Problem zdrowotny	15
3.4. Oceniana technologia medyczna.....	19
3.4.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	19
3.4.2. Charakterystyka produktu leczniczego.....	19
3.4.3. Rekomendacje kliniczne	20
3.4.4. Rekomendacje finansowe i warunki finansowania w innych krajach	21
3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce	21
3.5. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu	24
3.5.3. Stan finansowania w Polsce	24
3.5.1. Wybór komparatora	25
4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	26
4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	26
4.2. Badania pierwotne	27
4.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	27
4.4. Badania trwające	49
4.5. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	54
4.6. Ograniczenia oceny i wnioski analityków.....	54
5. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	56
5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	56
5.2. Analiza ekonomiczna.....	56
5.2.1. Koszty świadczenia	56
5.2.2. Koszty świadczenia alternatywnego.....	57
5.2.3. Zestawienie kosztów-konsekwencji	58
5.2.1. Ograniczenia i wnioski	60
6. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia	62
7. Opinia ekspertów klinicznych.....	63
8. Kluczowe informacje i wnioski	64
9. Źródła	71

10. Załączniki 75

1. Wykaz skrótów

5-FU – 5-fluorouracyl
ALAT – aminotransferaza alaninowa
AST – aminotransferaza asparaginowa
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
bd – brak danych
BSC - (ang. best supportive care)
CAP – kapecytabina
CR – (ang. complete response) odpowiedź całkowita
CTH – chemioterapia
CUN – Centralny Układ Nerwowy
EMA – European Medicines Agency,
FDA - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),
GEM – gemcytabina
IFN – interferon
IL-2 – interleukina 2
INR – (ang. *International Normalized Ratio*) międzynarodowy współczynnik znormalizowany
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
KT – komputerowa tomografia
MR – (ang. *minor response*) minimalna odpowiedź
mRCC - (ang. *metastatic renal cell carcinoma*) rak nerkowokomórkowy
N – liczba pacjentów w badaniu,
n – liczba pacjentów w grupie,
NCCN – Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)
nd – nie dotyczy,
NR – (ang. *not reached*)
OBKI – oświadczenie o braku konfliktu interesów,
ORR – (ang. *overall response rate*) odpowiedź na leczenie ogółem
OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite
p – wartość p,
PEG-IFN – pegylowany interferon
PD – (ang. *progressive disease*) progresja choroby
PFS – (ang. *progression-free survival*) czas przeżycia wolnego od progresji
PR – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź na leczenie
PT – prothrombin time) czas protrombinow
PTT – (ang. *partial thromboplastin time*) czas czesciowej tromboplastyny

PUO – Polska Unia Onkologii
RR – (ang. *response rate*) współczynnik odpowiedzi
RT – radioterapia
RCC – (ang. *renal cell carcinoma*) rak nerkowokomórkowy
RCT – (ang. *randomised control trial*) randomizowane badanie kliniczne
RD – (ang. *risk difference*) różnica ryzyk
RK AOTM – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),
SD – (ang. *stable disease*) stabilizacja choroby
TKI – (ang. *tyrosine kinase inhibitor*) inhibitor kinazy tyrozynowej
TTP – (ang. *time to progression*) czas do progresji
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),
Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),
WBC – (ang. *white blood cells*) białe krwinki
WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia
WLR – wykaz leków refundowanych,
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra Zdrowia: **10 stycznia 2014 r.**

Zdrowia:

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia Ministra Zdrowia: **10 stycznia 2014 r.**

Zasadność usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmujących podanie:

kapecytabiny w rozpoznaniu, według kodu ICD-10: C64, w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez: nd

Wnioskodawca (pierwotny): nd

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Binoda	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
Capecitabine Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Capecitabine Actavis	ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
Capecitabine Adamed (Actabi)	ADAMED SP.Z O.O., POLSKA
Capecitabine Cipla	CIPLA (UK) LTD, WIELKA BRYTANIA
Capecitabine Fresenius Kabi	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
Capecitabine Glenmark	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Capecitabine Intas	INTAS PHARMACEUTICALS LTD., INDIE
Capecitabine medac	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
Capecitabine Polpharma	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Capecitabine Sandoz	SANDOZ GMBH, NIEMCY
Capecitabine SUN	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V., HOLANDIA
Capecitabine Teva	TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
Capecitabine Zentiva	ZENTIVA K.S., BUŁGARIA
Capecitalox	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., CZECHY
Coloxet	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Ecansya (Capecitabine Krka)	KRKA D.D. NOVO MESTO, SŁOWENIA
Lorpeda	PHAROS GENERICS LTD, WIELKA BRYTANIA
Symloda	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
Vopecidex	PHARMASWISS CZESKA REPUBLIKA S.R.O., CZECHY
Xalvobin	ALVOGEN IP CO S.A.R.L., LUKSEMBURG
Xeloda	ROCHE REGISTRATION LTD., WIELKA BRYTANIA

bold – lek refundowany

Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych:

GEMCYTABINA	
Dercin	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Gemalata	SIGILLATA LTD, WIELKA BRYTANIA
Gembin	ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
Gemcel	CELON PHARMA S.A., POLSKA
Gemcit	FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Gemcitabin Cancernova	CANCERNOVA GMBH ONKOLOGISCHE ARZNEIMITTEL, NIEMCY
Gemcitabine Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Gemcitabine Caduceus Pharma	CADUCEUS PHARMA LTD, WIELKA BRYTANIA
Gemcitabine CSC	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH, AUSTRIA
Gemcitabine Egis	EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
Gemcitabine Hospira	HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Gemcitabine Kabi	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
Gemcitabine medac	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
Gemcitabine Mylan	MYLAN S.A.S., FRANCJA
Gemcitabine Pharma-Data	FAIR-MED HEALTHCARE GMBH, NIEMCY
Gemcitabine Polfa Łódź	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLFA-ŁÓDŹ S.A., POLSKA
Gemcitabine POLPHARMA	ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
Gemcitabine Sandoz	LEK PHARMACEUTICALS D.D., SŁOWENIA
Gemcitabine Strides	STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
Gemcitabine Teva	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Gemcitabinum Accord	ACCORD HEALTHCARE POLSKA SP.Z O.O., POLSKA
Gemliquid	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
Gemsol	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
Gemstad	STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
Gemzar	DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA
Gitrabin	ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
Symtabin	SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
DOKSORUBICYNA	
Adriblastina PFS	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Adriblastina R.D.	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Biorubina	INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA
Caelyx	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV, BELGIA
Debdox (Doxorubicin Teva)	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Doxorubicin Actavis	ACTAVIS GROUP PTC EHF., NORWEGIA
Doxorubicin Ebewe	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
Doxorubicin medac	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
Doxorubicinum Accord	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
Myocet	TEVA PHARMA B.V., HOLANDIA
Xorucin	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA

bold – lek refundowany

3. Problem decyzyjny

3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: kapecytabina, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Według klasyfikacji ICD-10, kod C64 obejmuje: nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej. Ponieważ, w wyniku przeglądu systematycznego literatury, odnaleziono publikacje dotyczące stosowania kapecytabiny tylko w zaawansowanym raku nerki, niniejszy raport skupia się na tej właśnie zawężonej populacji.

Przygotowano raport zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizę kosztów-konsekwencji. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

W ramach procesu analitycznego, zwrócono się do ekspertów klinicznych, w tym konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzielił 1 z 3 ekspertów poproszonych o opinię.

Zwrócono się także do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane za rok 2012 oraz 2013, dotyczące: liczby wydanych i zrealizowanych zgód na leczenie w ramach chemioterapii niestandardowej oraz całkowitej kwoty refundacji leku kapecytabiny w zakresie kodu ICD-10: C64. Odpowiedź uzyskano w dniu 4 marca br.

3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Przedmiotem oceny Agencji była natomiast kapecytabina w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a) oraz w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej interwencji

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 15/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych kapecytabiny	<u>Zalecenia:</u> RK <u>rekomenduje niefinansowanie</u> ze środków publicznych kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a). <u>Uzasadnienie:</u> Rada nie może wydać pozytywnej rekomendacji wobec wielu zastrzeżeń w stosunku do przedstawionego we wniosku materiału. Dotyczą one komparatorów (np. brak porównania	<u>Zalecenia:</u> nd <u>Uzasadnienie:</u> nd

(Xeloda®) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a)	kapecytabiny do najlepszej obecnie terapii – fluorouracyl z folinianem wapnia i oksaliplatyną podawane dożylnie), przyjętego horyzontu czasowego, niskiej wiarygodności analizy wpływu na budżet.	
Stanowisko RK nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka	<u>Zalecenia:</u> RK <u>rekomenduje finansowanie</u> kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.	<u>Zalecenia:</u> nd <u>Uzasadnienie:</u> nd

Ponadto we wskazaniu leczenia raka nerki oceniano: aksytynib, bewacyzumab, ewerolimus, gemcytabinę, pazopanib, sorafenib, sunitynib, temsyrolimus.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej populacji

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
aksytynib		
Stanowisko RP nr 90/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 67/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Inlyta (aksytynib), EAN 5909991004439 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie leku Inlyta (aksytynib), EAN 5909991004439 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)” . Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Inlyta (aksytynib), EAN 5909991004439 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami lub wielokinazowymi inhibitorami tyrozyny w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie pod warunkiem uzyskania ceny progowej na poziomie ██████████, gwarantującej osiągnięcie progu koszt - użyteczności względem innych inhibitorów VEGF. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka uznając go za niewystarczający do spełnienia warunku	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Inlyta, aksytynib, tabl. powł., 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439; Inlyta, aksytynib, tabl. powł., 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C 64)”. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Inlyta, aksytynib, tabl. powł., 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439; Inlyta, aksytynib, tabl. powł., 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460, w programie „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, w II linii leczenia, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Inlyta , w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie pod

	uzyskania finansowania.	warunkiem uzyskania ceny progowej w wysokości 1777 PLN netto za opakowanie 1 mg, 56 szt. oraz 8887 PLN netto za opakowanie 5 mg, 56 szt., umożliwiającej osiągnięcie ustawowego progu użyteczności kosztowej względem sorafenibu.
gemcytabina		
<p>Stanowisko RP nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p> <p>w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9 - Krtań, nie określona, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa oraz C69.9 - Oko, nie określone.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz we wskazaniu C69 - Nowotwór złośliwy oka, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p>
temsylolimus		
<p>Stanowisko RK nr 26/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 47/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Torisel® (temsylolimus), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego temsylolimus (Torisel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>

<p>produktu leczniczego temsyrolimus (Torisel®) w ramach TPZ NFZ</p>		
<p>Stanowisko RP nr 82/2013 z dnia 27 maja 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 58/2013 z dnia 27 maja 2013 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus); koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji; 30 mg; 1 fiolka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika; kod EAN: 5909990080663 w ramach programu lekowego „Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości zaopiniowała negatywnie program lekowy pt.: „Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus); koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji; 30 mg; kod EAN 5909990080663 w ramach programu lekowego „Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.</p>
sunitynib		
<p>Stanowisko RK nr 59/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego NFZ</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p>
<p>Stanowisko RK nr 58/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów</p>

<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 47/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego NFZ</p>	<p>świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.</p>	<p>zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.</p>
<p>Stanowisko RK nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.</p> <p>Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.</p>	<p>-</p>
<p>Uchwała RK nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.</p> <p>Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p>	<p>-</p>
<p>Uchwała RK nr 14/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r.</p> <p>Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami</p>	<p><u>Zalecenia:</u> (...) RK AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p>	<p>-</p>
sorafenib		
<p>Stanowisko RK nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 50/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem</p>

<p>raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” w ramach programu zdrowotnego NFZ</p>		<p>cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.</p>
<p>Stanowisko RK nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym raka nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”.</p>
<p>Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008r. Finansowanie sorafenibu (Nexavar) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia RK Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.</p>	<p>-</p>
pazopanib		
<p>Stanowiska RP nr 105/2012, 106/2012, 107/2012 i 108/2012 z dnia 30 października 2012 r. Rekomendacje nr 95/2012, 96/2012, 97/2012 i 98/2012 Prezesa AOTM z dnia 30 października 2012 r. Finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib), (...) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach i linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami, w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), (...) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Prezes Agencji, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib), (...) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w i i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p>

<p>nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego</p>		
<p>Stanowisko RK nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 49/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.</p> <p>Zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego NFZ</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p>
ewerolimus		
<p>Stanowisko RK nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r.</p> <p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiana poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowokomórkowego”. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>
bewacyzumab		
<p>Stanowisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego</p>

<p>nr 49/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin) w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p>bevacyzumab (Avastin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
<p>Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu raka nerkowokomórkowego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	<p>-</p>

3.3. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. (PUO 2013)

Epidemiologia

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. rż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat (Szczeklik 2013). Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób/rok) na nowotwory złośliwe nerki (ICD-10: C64) w 2011 r. w Polsce wyniósł 9,8 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Odnotowano 4515 nowe zachorowania (2702 u mężczyzn i 1813 u kobiet) i 2534 zgonów (odpowiednio, 1546 i 988) spowodowanych RCC. Standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,2 i 2,2 (KRN 2011).

Ekspert kliniczny nie wskazał, u ilu chorych miałyby zastosowanie kapecytabina, gdyż uznał jej stosowanie w raku nerki za niezasadne.

Etiologia i patogenez

Etiologia jest nieznana. Rolę odgrywają:

- 1) zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole con Hippla i Lindaua,
- 2) czynniki nabyte
 - a) palenie papierosów,

- b) otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet,
- c) narażenie zawodowe – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest,
- d) nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- e) napromienianie miednicy (Szczeklik 2013).

Klasyfikacja

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10–15% przypadków);
- typ chromofobny (4–5% przypadków).

Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman (stopnie G1–4). (PUO 2013)

Obraz kliniczny

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa):

- 1) guz wyczuwalny przez powłoki,
- 2) ból w okolicy lędźwiowej,
- 3) krwimocz.

Współwystępują obecnie tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanym.

1. Objawy podmiotowe:

- 1) krwimocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy,
- 2) objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami.

2. Objawy przedmiotowe:

- 1) guz w jamie brzusznej
- 2) powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty,
- 3) obrzęk kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych,
- 4) wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie),
- 5) nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe). (Szczeklik 2013)

Diagnostyka

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (KT) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przeszłokrojowej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów (PUO 2013).

Rutynowo wykonywane badania laboratoryjne obejmują u chorych z rozsiewem między innymi oznaczenie stężenia wapnia (także określenie tzw. skorygowanego stężenia wapnia) i albumin. U

wszystkich chorych należy wykonać badanie KT lub magnetycznego rezonansu (MR) jamy brzusznej i miednicy oraz rentgenografię (RTG) klatki piersiowej. Według wskazań klinicznych wykonuje się: scyntyografię kości, MR lub KT głowy i KT klatki piersiowej. Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RCC dokonuje się według systemu TNM (PUO 2013).

Tabela 3. Definicje TNM w raku nerkowokomórkowym (7. edycja z 2010 r.)

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki okołonerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego (7. edycja z 2010 r.)

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0
	T1–3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0
	Każde T, N2, M0
	Każde T, każde N, M1

Leczenie i cele leczenia

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie [inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych [głównie receptora dla VEGF i PDGF (sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib)], inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab)], u wybranych

chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α . Klasyczna CTH jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanalików zbiorczych lub RCC z różnicowaniem mięsakowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny). Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej (PUO 2013).

U około 20-25% pacjentów z mRCC obserwuje się oporność na leczenie, u większości zaś dochodzi do nabycia oporności na leki antyangiogenne w trakcie leczenia, nawet jeśli początkowo wykazali dobrą odpowiedź (Buti 2013).

Rokowanie

W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera) dla chorych poddawanych immunoterapii interferonem, który uwzględnia 5 czynników klinicznych:

- stan sprawności poniżej 80% w skali Karnofsky'ego;
- stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) powyżej $1,5 \times$ górnej granicy normy;
- niedokrwistość;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania krótszy niż 12 miesięcy.

Tabela 5. Kategorie prognostyczne według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1–2	62	5	14
Niekorzystna	3–5	20	2,5	5

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, hypoxia inducible factor)
- nie mają na razie znaczenia praktycznego].

5 lat przeżywa ok. 60% chorych, ale tylko <20% z przerzutami.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2% (PUO 2013).

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (art. 31a ust. 1 pkt. 2), w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu

Ubezpieczeń Społecznych

- x przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- x obniżenia jakości życia

3.4. Oceniana technologia medyczna

3.4.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

- X zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
 - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
 - X nowotworów złośliwych
 - przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych
- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostno-stawowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
 - spożywaniem alkoholu
 - używaniem substancji psychoaktywnych
 - paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym

3.4.2. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 6. Podstawowe informacje o substancji czynnej kapecytabina [źródło ChPL Xeloda]¹

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Analogi pirymidyn (L01BC06)
Wskazania rejestracyjne	Produkt Xeloda jest wskazany w: – leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa),

¹ EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf); (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.)

	<p>– leczeniu chorych na raka jelita grubego i otytnicy z przerzutami</p> <p>– leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,</p> <p>– w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.</p> <p>– w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.</p>
Mechanizm działania	<p>Kapecytabina jest pozbawionym cytotoxyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoxycznej 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 niższym stężeniu.</p> <p>Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyrydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie jest uzależnione od wskazania.</p> <p>W ChPL brak dawkowania dla raka nerki.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, • Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub fluorouracyl, • Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), • Okres ciąży i laktacji, • Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, • Ciężką niewydolność wątroby, • Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), • Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną, • Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.
Opakowanie i postać farmaceutyczna	<p>Blistry z tworzywa PVC/PVDC , tabletki powlekane</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Roche Registration Limited, UK</p>
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	<p>Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006 Numer pozwolenia: EU/1/00/163/002</p>

3.4.3. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną uwzględniającą ocenianą technologię.

W rekomendacji NCCN 2014 chemioterapia - skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny jest określone jako leczenie 3. kategorii w RCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dla technologii wnioskowanej (kapecytabina).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2014	Leczenie raka nerki	Chemioterapia (kategoria 3): w RCC z różnicowaniem mięsakowatym wykazano nieznaczną odpowiedź na leczenie gemcytabina + doksorubicyna lub gemcytabina + kapecytabina .

3.4.4. Rekomendacje finansowe i warunki finansowania w innych krajach

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, MSAC, CADTH, PTAC i in. (luty 2014 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki.

Nie odnaleziono informacji o warunkach finansowania ocenianej technologii w innych krajach.

3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w katalogu chemioterapii, jednak przypisane im kody ICD-10 nie obejmują kodu C64. Chemioterapia kapecytabiną jest finansowana ze środków publicznych w zakresie takich wskazań, jak:

- C16 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
 - C16.0 WPUST
 - C16.1 DNO ŻOŁĄDKA
 - C16.2 TRZON ŻOŁĄDKA
 - C16.3 UJŚCIE ODŹWIERNIKA
 - C16.4 ODŹWIERNIK
 - C16.5 KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
 - C16.6 KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
 - C16.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
 - C16.9 ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
- C18 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
 - C18.0 JELITO ŚLEPE
 - C18.1 WYROSTEK ROBACZKOWY
 - C18.2 OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
 - C18.3 ZGIĘCIE WĄTROBOWE
 - C18.4 OKRĘŻNICA POPRZECZNA
 - C18.5 ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
 - C18.6 OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
 - C18.7 ESICA
 - C18.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
 - C18.9 OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
- C19 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
- C20 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY
- C50 NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SUTKA
 - C50.0 BRODAWKA I OTOCZKA BRODAWKI SUTKOWEJ
 - C50.1 CENTRALNA CZĘŚĆ SUTKA
 - C50.2 ĆWIARTKA GÓRNA WEWNĘTRZNA SUTKA
 - C50.3 ĆWIARTKA DOLNA WEWNĘTRZNA SUTKA
 - C50.4 ĆWIARTKA GÓRNA ZEWNĘTRZNA SUTKA
 - C50.5 ĆWIARTKA DOLNA ZEWNĘTRZNA SUTKA

- C50.6 CZĘŚĆ PACHOWA SUTKA
- C50.8 ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE SUTKA
- C50.9 SUTEK, NIEOKREŚLONY

Szczegółowy wyciąg z Obwieszczenia zamieszczono w załączniku 3.

Kapecytabina w skojarzeniu z lapatynibem jest również finansowana w ramach programu lekowego: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”, w uogólnionej postaci raka piersi.

Kapecytabina w raku nerki jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania kapecytabiny ze środków publicznych w powiązaniu z kodem ICD-10: C64. Pismem z dnia 04.03.2014 r. prezes NFZ udzielił odpowiedzi w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Realizacja świadczeń w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – 2013

Rok realizacji	Substancja czynna	Kod rozpoznania	Liczba wniosków w o rozpoczęcie terapii	Liczba wydanych zgód na rozpoczęcie terapii	Liczba zrealizowanych zgód na rozpoczęcie terapii	Koszt zrealizowanych zgód na rozpoczęcie terapii	Liczba wniosków w na kontynuację terapii	Liczba wydanych zgód na kontynuację terapii	Liczba zrealizowanych zgód na kontynuację terapii	Koszt zrealizowanych zgód na kontynuację terapii
2012	kapecytabina	C64	0	0	0	0	0	0	0	0
2013		C64	2	2	2	9 171,39	0	0	0	0

3.5. Alternatywne technologie medyczne

3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz innych stron internetowych odnaleziono 4 aktualne rekomendacje postępowania klinicznego w raku nerki. Leczenie przerzutowego RCC zależy od czynników prognostycznych oraz linii leczenia RCC. Do podstawowych interwencji należą: immunoterapia (IL-2, IFN- α) oraz terapia celowana (TKI, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, bewacizumab – przeciwciała monoklonalne). Chemioterapia (tylko skojarzona) ma niewielkie znaczenie; jedynie dwie rekomendacje (NCCN i PUO) wspominają o możliwości zastosowania doksorubicyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie raka nerki

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji
NCCN 2014, Świat	<p>Nawroty RCC lub IV stopień i nieresekcyjny RCC. <u>Dominacja jasnokomórkowego RCC w histologii:</u> <i>I linia leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne lub - sunitynib (kategoria 1) lub - temsirolimus (kategoria 1 – złe rokowanie/2A-inne grupy ryzyka) lub - bevacizumab + IFN (kategoria 1) lub - pazopanib (kategoria 1) lub - wysoka dawka IL-2 dla wybranych pacjentów lub

	<ul style="list-style-type: none"> - sorafenib dla wybranych pacjentów - oraz BSC (paliatywna RT, metastasektomia, bifosfoniany, inhibitory ligandu RANK w przypadku przerzutów do kości). <p><i>Kolejna linia leczenia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - badanie kliniczne lub - terapia celowana: <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej: <ul style="list-style-type: none"> - everolimus (kategoria 1), - axitinib (kategoria 1), - sorafenib (kategoria 2A), - sunitynib (kategoria 2A), - temsirolimus (kategoria 2B), - bevacizumab (kategoria 2B), - pazopanib (kategorii 3). • po leczeniu cytokinami: <ul style="list-style-type: none"> - axitinib (kategoria 1), - sorafenib (kategoria 1), - sunitynib (kategoria 1), - pazopanib (kategoria 1), - temsirolimus (kategoria 2A), - bevacizumab (kategoria 2A). - lub leczenie cytokinami: IL-2 (kategoria 2B) - oraz BSC (paliatywna RT, metastasektomia, bifosfoniany, inhibitory ligandu RANK w przypadku przerzutów do kości). - chemioterapia (kategoria 3): w RCC z różnicowaniem mięsakowatym wykazano nieznaczną odpowiedź na leczenie gemcytabina + doksorubicyna lub gemcytabina + kapecytabina. <p><u>Niejasnokomórkowy RCC w histologii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> - badanie kliniczne (preferowane) lub - temsirolimus (kategoria 1 – złe rokowanie/2A-inne grupy ryzyka) lub - sorafenib lub - sunitynib lub - pazopanib lub - axitinib lub - everolimus lub - bevacizumab lub - erlotinib, - oraz BSC (paliatywna RT, metastasektomia, bifosfoniany, inhibitory ligandu RANK w przypadku przerzutów do kości). - chemioterapia (kategoria 3): w RCC z różnicowaniem mięsakowatym wykazano nieznaczną odpowiedź na leczenie gemcytabina + doksorubicyna lub gemcytabina + kapecytabina. 										
<p>PUO 2013, Polska</p>	<p>Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się <i>leki ukierunkowane molekularnie</i> [inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsirolimus, ewerolimus) oraz <i>przeciwciała monoklonalne</i> anty-VEGF (bevacizumab)], u wybranych chorych wartościowa jest także <i>immunoterapia</i> interferonem α. Klasykna <i>chemioterapia</i> jest nieskuteczna (z wyjątkiem raka z kanalików zbiorczych lub RCC z różnicowaniem mięsakowatym, w którym sugeruje się skojarzenie doksorubicyny i gemcytabiny).</p>										
<p>EAU 2013, Europa</p>	<p>Leczenie systemowe przerzutowego RCC:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #007060; color: white;">Typ RCC</th> <th style="background-color: #007060; color: white;">Kategoria</th> <th style="background-color: #007060; color: white;">I linia</th> <th style="background-color: #007060; color: white;">II linia</th> <th style="background-color: #007060; color: white;">III linia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Typ RCC	Kategoria	I linia	II linia	III linia					
Typ RCC	Kategoria	I linia	II linia	III linia							

	MSKCC (czynniki rokownicze)			
Jasnokomórkowy	Korzystne lub pośrednie	- sunitynib - bevacizumab + IFN α - pazopanib <i>U wybranych pacjentów:</i> - IFN- α - wysoka dawka IL-2	<i>Po leczeniu TKI:</i> - axitinib - sorafenib - everolimus <i>Po leczeniu cytokinami:</i> - sorafenib - axitinib - pazopanib	<i>Po leczeniu TKI:</i> - everolimus
	Niekorzystne	- temsirolimus		
Niejasnokomórkowy	Korzystne/ pośrednie/ niekorzystne	badania kliniczne		

Chemioterapia w monoterapii nie jest zalecana w leczeniu przerzutowego RCC. Umiarkowaną skuteczność zaobserwowano w przypadku leczenia skojarzonego 5-FU z immunoterapią.

ESMO 2012, Europa				
Leczenie systemowe przerzutowego RCC:				
Histologia i linia leczenia	Grupa ryzyka	Leczenie standardowe	Leczenie alternatywne	
Jasnokomórkowy RCC, I linia	Korzystne lub pośrednie ryzyko	sunitynib bevacizumab + IFN pazopanib	cytokiny (wysokie dawki IL-2) sorafenib	
	Niekorzystna prognoza	temsirolimus	sunitynib sorafenib BSC	
Jasnokomórkowy RCC, II linia	Po leczeniu cytokinami	sorafenib pazopanib axitinib	sunitynib	
	Po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej	everolimus axitinib	badanie kliniczne sorafenib	
Jasnokomórkowy RCC, III linia	Po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej (kolejna linia)	everolimus		
Niejasnokomórkowy RCC		badanie kliniczne	temsirolimus sunitynib sorafenib	

3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

Zgodnie z opinią eksperta: „Chemioterapia nie ma zastosowania u większości chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego. Wyjątek stanowią chorzy z rozpoznaniem raka kanalików zbiorczych i raka z różnicowaniem mięsakowatym, u których chemioterapia w stadium zaawansowanym może być rozważana (najczęściej – doksorubicyna i gemcytabina)”.

3.5.3. Stan finansowania w Polsce

Zgodnie z aktualnymi obwieszczeniami Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 marca 2014 r.², we wskazaniu C64 (wraz z rozszerzeniami), w ramach katalogu chemioterapii nowotworów, refundowane są:

- carboplatinum,
- cisplatinum,
- cyklofosfamidum,
- dacarbazinum,
- doxorubicinum,
- etoposidum,
- ifosfamidum – C64.9 Nephroblastoma (guz Wilmsa),
- interferon alfa,
- interferonum alfa-2a,
- interferonum alfa-2b,
- temozolomidum,
- thiotepum,
- topotecanum i.v.,
- vinblastinum,
- vincristinum,
- vinorelbinum.

W ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są:

- sunitynib,
- sorafenib,
- pazopanib,
- aksytynib,
- ewerolimus.

3.5.1. Wybór komparatora

Analiza rekomendacji klinicznych, a także opinia eksperta, pozwala przypuszczać, że kapecytabina w raku nerki powinna być stosowana jedynie w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym. Jedyną terapią alternatywną zaś wymienianą obok kapecytabiny z gemcytabiną jest skojarzenie doksorubicyny z gemcytabiną. Należy przy tym zaznaczyć, iż gemcytabina, podobnie jak kapecytabina, nie jest w raku nerki refundowana ze środków publicznych w ramach WLR, ale jest stosowana i refundowana w ramach chemioterapii niestandardowej. Rada Przejrzystości i Prezes Agencji wydali pozytywne stanowiska w tej kwestii (patrz: rozdział 3.2.).

² <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033240>

4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

W ramach procesu analitycznego, w dniu 2 lutego 2014 r. dokonano przeszukania baz informacji medycznej: Medline via PubMed, Embase via OVID i Cochrane Library, aby odnaleźć wszystkie badania dotyczące zastosowania kapecytabiny w raku nerki. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Załączniku 1. Słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Rak nerkowokomórkowy (RCC)	-
	dowolne stadium choroby i linia leczenia	-
Interwencja	kapecytabina w formie doustnej, w monoterapii lub skojarzeniu z innymi terapiami, w dowolnej dawce	-
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności, w szczególności: RR, CR, PR, OS, PFS, i bezpieczeństwa	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy analizy ekonomiczne rekomendacje kliniczne i finansowe badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej subpopulacji	opisy przypadków, serie przypadków abstrakty konferencyjne
	N \geq 20	N<20

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

Odnalezione publikacje, po eliminacji dubli, analizowano na podstawie abstraktów, a następnie wybranych pełnych tekstów. Proces eliminacji przedstawiono w formie diagramu Quorum w Załączniku 1.

Zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia, po odnalezieniu jedynego badania wtórnego – Buti 2013, przeanalizowano, czy pokrywa cały analizowany w niniejszym raporcie problem decyzyjny. Dodatkowo włączono do analizy 6 badań: *Amato 2008*, *Chung 2011*, *Marur 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2000*, *Zheng 2012*, które nie zostały uwzględnione w przeglądzie *Buti 2013*.

4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 opublikowany przegląd systematyczny *Buti 2013*, dotyczący oceny efektywności klinicznej stosowanych aktualnie schematów chemioterapii w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

Do przeglądu włączono 16 badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa kapecytabiny w różnych schematach terapeutycznych, w leczeniu przerzutowego RCC. Większość z nich stanowiły prospektywne badania kliniczne II fazy i jedno badanie III fazy.

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe informacje dotyczące odnalezionego przeglądu *Buti 2013*.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kapecytabiną.

Autor, rok	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Buti 2013	<p>Cel analizy: przegląd wszystkich dostępnych badań dotyczących chemioterapii w leczeniu RCC w celu zidentyfikowania najbardziej obiecujących leków lub skojarzeń leków do dalszych badań</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2003–listopad 2011 (PubMed)</p>	<p>Populacja: przerzutowy RCC (N≥20)</p> <p>Interwencja: CTH</p> <p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: badania retrospektywne, I fazy/ustalające dawkę, II i III fazy, N≥20 (chyba, ze dot. rzadkiego typu histologicznego)</p>	<p>Włączone badania: 46 badań, w tym 16 dotyczących kapecytabiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii (3 badania), - w skojarzeniu z gemcytabiną (4 badaia), - w skojarzeniu z immunoterapią (6 badań), - w skojarzeniu z innymi lekami (3 badania). <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>W niektórych przypadkach przerzutowego RCC chemioterapia może wykazywać obiecującą aktywność przeciwnowotworową, zwłaszcza w przypadku RCC ze zróżnicowaniem mięsakowatym lub wysoko progresywnej choroby, gdzie leczenie skojarzone doksorubicyna + gemcytabina lub gemcytabina + kapecytabina przyniosło interesujące wyniki. Chemioterapia może odgrywać rolę w leczeniu przerzutowego RCC, gdzie terapie celowane i immunoterapia nie przyniosły trwałych i satysfakcjonujących wyników. Niezbędne są dalsze badania w tym kierunku.</p>

4.2. Badania pierwotne

Do analizy klinicznej włączono dodatkowo 6 badań, które nie zostały uwzględnione w przeglądzie *Buti 2013*:

- *Marur 2008, Zheng 2012* (polichemioterapia),
- *Amato 2008, Oevermann 2000, Recchia 2000* (chemioimmunoterapia),
- *Chung 2011* (skojarzenie z terapią celowaną).

4.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Monoterapia kapecytabiną

Do analizy włączono 3 badania pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapecytabiną w przerzutowym RCC:

- *Tsimafeyeu 2012* (niejasnokomórkowy RCC),
- *Petrioli 2007* (jasnokomórkowy RCC),
- *Wenzel 2003* (jasnokomórkowy RCC).

Do badania *Tsimafeyeu 2012* włączono 51 pacjentów z niejasnokomórkowym RCC, u których monoterapię kapecytabiną zastosowano w II lub III linii leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów (CR-4%, PR 22%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 10,1 i 18,3 miesięcy. Nieobserwowano toksyczności IV stopnia. Do głównych zdarzeń niepożądanych 3 stopnia związanych z leczeniem należały: trombocytopenia (9,8%) i neutropenia (8%), biegunka (2%), zapalenie błony śluzowej przetyku (2%), zespół ręka-stopa (4%).

Według autorów badania kapecytabina jest aktywna klinicznie u pacjentów z niejasnokomórkowym przerzutowym RCC i korzystnymi lub pośrednimi czynnikami rokowniczymi oraz dobrym stanie klinicznym, które charakteryzowały zdecydowaną większość pacjentów w badaniu.

W badaniu Petrioli 2007 oceniano skuteczność kapecytabiny w III linii leczenia przerzutowego RCC po niepowodzeniu immunoterapii. Do analizy włączono 21 pacjentów, z których większość odznaczała się wieloma ogniskami przerzutowymi i złym indeksem prognostycznym. U jednego pacjenta nastąpiła odpowiedź na leczenie (4,8%), u 42,8% zaobserwowano stabilizację choroby. Mediana TTP oraz OS wyniosły odpowiednio 3,6 i 7,2 miesiące. Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4 stopnia. Autorzy badania wnioskują, iż wykazano korzystny profil toksyczności dla kapecytabiny w III linii leczenia, jednak wykazywała niską aktywność u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po niepowodzeniu immunoterapii.

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano jednocześnie leczenie skojarzone kapecytabiny z immunoterapią (z INF γ + IL-2 w I linii lub z INF α w II linii). Do badania włączono łącznie 52 pacjentów z czego 36 było leczonych kapecytabiną w monoterapii (II linia – 24, III linia – 12). Mediana TTP i OS dla monoterapii kapecytabiną w II i III linii leczenia wyniosły odpowiednio 6,5 i 11,5 miesięcy oraz 5 i 14,5 miesięcy. Kliniczną korzyść z leczenia (PR, MR lub SD) odniosło 83,4% pacjentów, w tym: 91,7% w II linii oraz 66,7% w III linii. Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla kapecytabiny stosowanej w monoterapii

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]		
					ORR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS
Tsimafeyeu 2012	II fazy, wielośrodkowe, jednoramienne	51	Niejaskomórkowy (jaskomórkowy <50%) przerzutowy RCC II/III linia leczenia	CAP p.o. 2500 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni Czas trwania cyklu: 21 dni	13/51 (26%)	2/51 (4%)	11/51 (22%)	-	24/51 (47%)	-	10,1 m-cy (8,7-11,5)	-	18,3 m-cy (15,5-21,1)
Petrioli 2007	II fazy, jednoramienne	21	Jaskomórkowy przerzutowy lub zaawansowany RCC po niepowodzeniu immunoterapii III linia leczenia	CAP p.o. 2500 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni Czas trwania cyklu: 21 dni	-	-	1/21 (4,8%)	-	9/21 (42,8%)	11/21 (52,4)	-	3,6 m-cy (1,4-5,2)	7,2 m-cy (4,6-8,8)
Wenzel 2003	II fazy, 3-ramienne	36 (II-24, III-12)	Jaskomórkowy przerzutowy RCC II/III linia leczenia	CAP p.o. 2500 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni	-	-	II linia: 91,7% III linia: 66,7% II/III linia: 83,4%			-	II linia: 6,5 m-cy (3-39+) III linia: 5 m-cy (3-33+)	II linia: 11,5 m-cy (3-50+) III linia: 14,5 m-cy (3-34+)	

Tabela 13. Wyniki badań dla kapecytabiny stosowanej w monoterapii w zakresie bezpieczeństwa

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
Tsimafeyeu 2012 N=51	Biegunka	bd		1 (2%)	-
	Zapalenie błony śluzowej przetyku			1 (2%)	-
	Zespół ręka-stopa			2 (4%)	-
	Trombocytopenia			5 (9,8%)	-
	Neutropenia			4 (8%)	-
Petrioli 2007 N=21	Biegunka	bd		1 (5%)	-
	Zapalenie jamy ustnej			-	-
	Zespół ręka-stopa			-	-
	Neutropenia			2 (10%)	-
	Anemia			1 (5%)	-
Wenzel 2003 N=54	Leukocytopenia	-	1 (1,9%)	-	-
	Anemia	3 (5,6%)	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-
	Trombocytopenia	-	-	-	-

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Zespół ręka-stopa	4 (7,4%)	9 (16,7%)	5 (9,3%)	-
	Nudności/wymioty	5 (9,3%)	5 (9,3%)	-	-
	Biegunka	-	1 (1,9%)	-	-
	Zapalenie jamy ustnej	4 (7,4%)	-	1 (1,9%)	-
	Infekcja	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-	-

Kapecytabina w skojarzeniu z chemoterapią (gemcytabina/docetaxel/oksaliplatyna)

Do analizy włączono 4 badania pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w przerzutowym RCC:

- *Van Veldhuizen 2009,*
- *Tannir 2008,*
- *Stadler 2006,*
- *Waters 2004,*

oraz 2 badania *Marur 2008* oraz *Zheng 2010* (opisane na podstawie abstraktu) odnoszące się do terapii skojarzonej, odpowiednio z docetaxelem oraz oksaliplatyną.

W badaniu *Waters 2004*, do analizy włączono ostatecznie 19 pacjentów z przerzutowym RCC opornym na immunoterapię, leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z gemcytabiną. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 15,8% pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,6 i 14,2 miesiący. Leczenie było w zasadzie dobrze tolerowane. Do najczęściej obserwowanych toksyczności 3. lub 4. stopnia należała neutropenia, występująca u 57% pacjentów. Inne działania niepożądane były zgodne z ustalonym profilem toksyczności obydwu leków, w tym biegunka, zespół ręka stopa, zmęczenie, nudności, wymioty i infekcja.

W badaniu *Stadler 2006* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego kapecytabiny z gemcytabiną na podstawie danych dla 56 pacjentów leczonych w różnych ośrodkach. 77% pacjentów charakteryzowało się dobrym lub umiarkowanym indeksem rokowniczym. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 11% pacjentów (PR), mediana TTP i OS wyniosły 5,6 oraz 14,5 miesiący. Toksyczność obejmowała neutropenię 3. lub 4. stopnia u 45% pacjentów, zmęczenie ≥ 2 . stopnia u 32%, nudności ≥ 2 . stopnia u 29%, zespół ręka stopa ≥ 2 . stopnia u 39% oraz biegunkę ≥ 2 . stopnia u 22% pacjentów. 36% pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych, a kolejne 21% odmówiło dalszej terapii mimo nieosiągnięcia punktu końcowego.

Do badania *Tannir 2008* włączono 83 pacjentów z przerzutowym RCC po niepowodzeniu immunoterapii lub terapii celowanej. Odpowiedź na leczenie (RR) wyniosła 8,4%, mediana PFS i OS odpowiednio 4,6 i 17,9 miesiący. Neutropenia (12%) była najczęściej występującym AE 4. stopnia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: neutropenia (71%), leukopenia (13%), trombocytopenia (11%), zmęczenie (8%), zespół ręka stopa (6%) oraz choroba zakrzepowo-zatorowa (6%).

Do badania *Van Veldhuizen 2009* włączono 40 pacjentów z zaawansowanym RCC, którym w I lub II linii podano niższą dawkę kapecytabiny i gemcytabiny. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 10%. Mediana PFS oraz OS wyniosły 5 i 23 miesiące. Do najczęściej występujących toksyczności 3. stopnia należały: neutropenia (30%), zmęczenie (12%) oraz leukopenia (8%). Zaobserwowano pojedyncze przypadki toksyczności 4. stopnia tj.: neutropenia, zmęczenie, trombocytopenia i hemoliza z niewydolnością nerek.

W badaniu *Marur 2008* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z docetaxelem. Do badania włączono 25 pacjentów. Nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, ale stabilizację choroby osiągnęło 40% pacjentów, z czego większość przedłużających się satbilizacji dotyczyła pacjentów z niejasnokomórkowym mRCC. Wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby. Mediana TTP oraz OS wynosiła 1,8 i 11,1 miesiący. 1-roczny OS wyniósł 50% (90% CI: 0,33-0,66), 2-letni – 16% (90% CI: 0,04-0,28). Leczenie było dobrze tolerowane. Toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 40% pacjentów, a toksyczność 4. stopnia tylko u 4% (anemia u 1 pacjenta).

W badaniu obserwacyjnym *Zheng 2010* analizowano skuteczność oraz toksyczność różnych schematów w I linii leczenia zaawansowego RCC. Do badania włączono 76 pacjentów, których rozdzielono do 3 różnych grup otrzymujących inne interwencje:

- Grupa A: gemcytabina + IL-2,
- Grupa B: kapecytabina + oksaliplatyna,

- Grupa C: sorafenib w monoterapii.

Odpowiedź na leczenie wyniosła odpowiednio 39,3% w grupie A, 37% i 38,1% w grupach B i C. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9,1; 7,5 i 10,9 miesięcy. Według autorów badania gemcytabina + IL-2 oraz oksaliplatyna + kapecytabina mają podobne wczesne wyniki skuteczności i profile bezpieczeństwa u pacjentów z zaawansowanym RCC, u których sorafenib nie został zaakceptowany jako leczenie pierwszego rzutu.

W żadnym z ww. badań typ mięsakowaty nie stanowił większej części populacji, ani nie był przedmiotem oddzielnej subanalizy. Tylko w jednym badaniu (*Marur 2008*) wskazano, iż wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym RCC, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla kapecytabiny stosowanej w polichemioterapii

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]		
					ORR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS
Zheng 2010	Badanie obserwacyjne, 3-ramienne	27	Zaawansowany RCC I linia leczenia	oksalipatyna + CAP	10/27 (37%)	-	-	-	-	-	7,5 m-cy (5,5-9,5)	-	-
Van Veldhuizen 2009	II fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne	40	Przerzutowy RCC I/II linia leczenia	CAP p.o. 625 mg/m ² bid (1250 mg/ m ² /dzień) od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 900 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	4/40 (10%)	1/40 (2,5%)	3/40 (7,5%)	bd	19/40 (48%)	bd	5 m-cy (3-6)	-	23 m-cy (10-37)
Marur 2008	II fazy, jednoramienne	25	Przerzutowy RCC I/II linia leczenia	CAP p.o. 1250 mg/ m ² bid w dawkach podzielonych 5-18 dzień + docetaxel i.v. 36 mg/m ² 1., 8. i 15. dzień Czas trwania cyklu: 28 dni	-	0/25 (0%)	-	bd	10/25 (40%)	7/25 (28%)	-	1,7 m-cy (1,6-3,5)	11,1 m-cy (2,2-14,8)
Tannir 2008	II fazy, jednoramienne	84	Przerzutowy RCC II/III linia leczenia	CAP p.o. 830 mg/m ² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	7/83 (8,4%)	1/83 (1,2%)	6/83 (7,2%)	-	56/83 (67,5%)	20/83 (24,1%)	4,6 m-cy (3,7-7,3)	-	17,9 m-cy (13,2-23,6)
Stadler 2006	II fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne	60	Przerzutowy lub nieresekcyjny RCC I/II/III linia leczenia	CAP p.o. 830 mg/m ² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	6/56 (11%)	0/56 (0%)	6/56 (11%)	bd	bd	bd	-	5,6 m-cy (3,5-8,3)	14,5 m-cy (8,8-19,9)
Waters 2004	II fazy, jednoramienne	21	Przerzutowy RCC I/II linia leczenia	CAP p.o. 1300 mg/m ² bid od 1. do 14. dnia cyklu + GEM i.v. 1200 mg/m ² w 1. i 8. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 21 dni	3/19 (15,8%)	0/19	3/19 (15,8%)	-	10/19 (53%)	6/19 (32%)	7,6 m-cy	-	14,2 m-cy

Tabela 15 Wyniki badań dla kapecytabiny stosowanej w polichemioterapii w zakresie bezpieczeństwa

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
Zheng 2010		3 pacjentów wycofało się z badania z powodu toksyczności leczenia			
Van Veldhuizen 2009 N=40	Anemia	bd	12 (30%)	3 (8%)	-
	Leukopenia		10 (25%)	4 (10%)	1 (2%)
	Limfopenia		8 (20%)	-	1 (2%)

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Neutropenia		8 (20%)	12 (30%)	1 (2%)
	Trombocytopenia		4 (10%)	-	1 (2%)
	Hemoliza		-	-	1 (2%)
	Niedokrwienie serca/zawał		-	1 (2%)	-
	Zakrzepica/zatorowość (naczyniowa)		1 (2%)	-	-
	Zakrzepica/zatorowość		1 (2%)	1 (2%)	-
	Zapalenie żył		2 (5%)	-	-
	Zmęczenie		16 (40%)	5 (12%)	1 (2%)
	Utrata wagi		2 (5%)	-	-
	Pocenie		2 (5%)	-	-
	Gorączka		3 (8%)	-	-
	Bezsennaść		2 (5%)	-	-
	Wysypka: zespół ręka-stopa		5 (12%)	2 (5%)	-
	Biegunka		4 (10%)	1 (2%)	-
	Brak łaknienia		8 (20%)	-	-
	Nudności		4 (10%)	2 (5%)	-
	Wymioty		4 (10%)	2 (5%)	-
	Zapalenie błony śluzowej (j. ustna)		1 (2%)	1 (2%)	-
	Odwodnienie		2 (5%)	-	-
	Zgaga		1 (2%)	1 (2%)	-
	Transaminaza asparaginianowa		2 (5%)	-	-
	Hiperglikemia		1 (2%)	1 (2%)	-
	Hipoalbuminemia		5 (12%)	-	-
	Hipokalemia		-	2 (5%)	-
	Ból neurologiczny: głowa/ ból głowy		1 (2%)	1 (2%)	-
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: inne		-	1 (2%)	-
	Kaszel		2 (5%)	-	-
	Ból płuc: klatka piersiowa/tułów		2 (5%)	-	-
	Duszność		-	1 (2%)	-
	Niewydolność nerek		-	-	1 (2%)
Marur 2008 N=25	Ogólnie	bd	10 (40%)	1 (4%) anemia	
Tannir 2008 N=83	Neutropenia		11 (13%)	59 (71%)	10 (12%)
	Leukopenia		7 (8%)	11 (13%)	1 (1%)
	Trombocytopenia		7 (8%)	9 (11%)	1 (1%)
	Anemia		6 (7%)	3 (4%)	1 (1%)
	Biegunka	bd	1 (1%)	3 (4%)	-
	Nudności		1 (1%)	3 (4%)	-
	Wymioty		1 (1%)	3 (4%)	-
	Zapalenie błony śluzowej		2 (2%)	3 (4%)	-
	↑ amionotransferazy alaninowej		1 (1%)	-	1 (1%)

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Wysypka/łuszczenie		2 (2%)	-	-
	Zespół ręka-stopa		6 (7%)	5 (6%)	-
	Zmęczenie		1 (1%)	7 (8%)	-
	Gorączka		2 (2%)	-	-
	Infekcja z neutropenią		-	4 (5%)	-
	Choroba zakrzepowo-zatorowa		-	5 (6%)	2 (2%)
	Niedokrwienie serca/ zawał		-	1 (1%)	1 (1%)
	Hemoglobina		17 (30%)	7 (13%)	1 (2%)
Stadler 2006 N=56	Leukocyty (całkowite WBC)		14 (25%)	6 (11%)	3 (5%)
	Neutrofile/granulocyty		7 (13%)	18 (32%)	7 (13%)
	Płytki krwi		6 (11%)	3 (5%)	1 (2%)
	Obrzęk		4 (7%)	-	-
	Niedokrwienie serca/zawał		-	1 (2%)	-
	Zakrzepica/zatorowość		-	1 (2%)	-
	Zapalenie żył (powierzchniowych)		1 (2%)	-	-
	Układu krążenia lub serca, inne		-	1 (2%)	1 (2%)
	↑ PT		-	2 (4%)	-
	Zmęczenie		14 (25%)	3 (5%)	1 (2%)
	Utrata wagi		1 (2%)	-	-
	Objawy podmiotowe, inne		-	1 (2%)	-
	Zespół ręka-stopa		17 (30%)	5 (9%)	-
	Złuszczające zapalenie skóry, nieokreślone		4 (7%)	1 (2%)	-
	Łysienie		2 (4%)	-	-
	Rumień wielopostaciowy		1 (2%)	-	-
	Nudności	bd	10 (18%)	6 (11%)	-
	Wymioty		7 (13%)	3 (5%)	-
	Brak łaknienia		8 (14%)	2 (4%)	-
	Zapalenie jamy ustnej/gardła		8 (14%)	2 (4%)	-
	Biegunka		6 (11%)	5 (9%)	1 (2%)
	Zapalenie żołądka		1 (2%)	-	-
	Odwodnienie		2 (4%)	2 (4%)	-
	Układu pokarmowego, nieokreślone		-	1 (2%)	1 (2%)
	Aminotransferaza asparaginianowa		-	2 (4%)	-
	Fosfataza alkaliczna		1 (2%)	-	-
	Gorączka neutropeniczna		-	1 (2%)	1 (2%)
	Infekcja, nieokreślone		1 (2%)	1 (2%)	-
	↑ kreatynina		2 (4%)	-	-
	Hiperglikemia		4 (7%)	1 (2%)	-
	Hiponatremia		-	3 (5%)	-
	Hipokalemia		-	2 (4%)	-
	Hiperkalemia		-	-	-

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Zawroty głowy		1 (2%)	-	-
	Halucynacje, nieokreślone		-	1 (2%)	-
	Obwodowa neuropatia ruchowa		1 (2%)	-	-
	Obwodowa neuropatia czuciowa		3 (5%)	-	-
	Niepokój		2 (4%)	-	-
	Duszność (skrócenie oddechu)		4 (7%)	2 (4%)	-
	Niedotlenienie		-	1 (2%)	-
Waters 2004 N=21	Neutropenia	bd	4 (19%)	9 (43%)	3 (14%)
	Trombocytopenia		-	4 (19%)	1 (5%)
	Anemia		10 (38%)	2 (10%)	-
	Infekcja		6 (29%)	7 (33%)	-
	Zespół ręka-stopa		5 (24%)	4 (19%)	-
	Biegunka		2 (1-%)	3 (14%)	-
	Nudności i wymioty		6 (29%)	1 (5%)	-
	Ospałość		5 (24%)	2 (10%)	-
	Choroba zakrzepowo-zatorowa		-	1 (5%)	2 (10%)
	Wysypka		4 (19%)	1 (5%)	1 (5%)
	Krwotok		2 (10%)	1 (5%)	-
	Duszność		6 (29%)	1 (5%)	-
	Zmiany nastroju		-	1 (5%)	-
	Niewydolność nerek		1 (5%)	2 (10%)	-
Niewydolność wątroby		1 (5%)	1 (5%)	-	

Kapecytabina w skojarzeniu z immunoterapią

Do analizy włączono 9 badań przeważnie II fazy oceniających terapię kapecytabiną w skojarzeniu z immunoterapią u pacjentów z przerzutowym RCC, w tym jedno randomizowane badanie kliniczne *Atzpodien 2006*:

- *Walter 2012*,
- *Sunela 2010*,
- *Segota 2007*,
- *Amato 2006 (pilotażowe)*,
- *Atzpodien 2006 (RCT)*,
- *Padrik 2004*, oraz:
- *Amato 2008*,
- *Oevermann 2000*,
- *Recchia 2007*.

W badaniach *Atzpodien 2006*, *Oevermann 2000* oraz *Recchia 2007* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z IFN- α , IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , w badaniu *Wenzel 2003* analizowano również skojarzenie z IFN- γ + IL-2.

Do wieloramiennego badania RCT *Atzpodien 2006* włączono 379 pacjentów (ramię A: IFN- α + IL-2 + kwasem 13-cis-retinowy, B: A + inhalowana IL-2, C: A + 5-FU, D: A + kapecytabina). Skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z immunoterapią oceniano w ramieniu D obejmującym 120 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4 i 16 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 32 pacjentów (26%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS, PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramieniem A i B oraz ramionami C i D. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia należało złe samopoczucie (28%) oraz utrata łaknienia (26%).

W badaniu *Oevermann 2000* odpowiedź na leczenie uzyskano dla 34% pacjentów (CR 7%, PR 27%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 40%, progresja u 27%. Toksyczność 2 i 3 stopnia związaną ze stosowaniem kapecytabiny zaobserwowano odpowiednio u 5 oraz 2 pacjentów i ograniczała się do zmęczenia, nudności/wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapalenia skóry i zespołu ręka-stopa.

W badaniu *Recchia 2007* uzyskano większą odpowiedź na leczenie – 54% (CR 24%, PR 30%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 34%, progresja u 12%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 14,7 i 27,9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, neutropenia i trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 5% i 7% pacjentów.

W badaniu *Walter 2012* oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , etorikoksybem oraz pioglitazonem, w II i III linii leczenia. Włączono 45 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,2 i 26,9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskało 36% pacjentów, w tym u 9% była to odpowiedź kompletna. U 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby, u 24% nastąpiła progresja. Do zaobserwowanych AE 4. stopnia należały: zespół ręka-stopa (36%), biegunka (9%) i zapalenie płuc (4%).

Do badania *Sunela 2010* włączono 26 pacjentów z RCC, w badaniu oceniano skojarzenie kapecytabiny z pegylowanym IFN- α w I linii leczenia. Mediana PFS oraz OS wyniosły 7,5 i 17 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% pacjentów, u 4% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 42% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 15% nastąpiła progresja. U 46% pacjentów zaobserwowano występowanie toksyczności 3-4 stopnia, do najczęściej występujących należały: zmęczenie (23%), biegunka (15%) oraz nudności i wymioty (12%).

Badanie *Segota 2007* obejmowało 32 pacjentów z przerzutowym RCC, u których zastosowano w I linii leczenia skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana PFS i OS wyniosły 4,3 i 29,2 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 12% pacjentów, u 3% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 38% pacjentów

uzyskało stabilizację choroby, u 28% nastąpiła progresja. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 23 pacjentów. Do najczęściej występującej toksyczności 3. stopnia należał zespół ręka-stopa (34%). Toksyczność 4. stopnia zaobserwowano u 1 pacjenta – nudności/wymioty.

W badaniu pilotażowym *Amato 2006* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo skojarzenia kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem w II/III linii leczenia. Progresję choroby zaobserwowano u 52% pacjentów. U 20% pacjentów uzyskano odpowiedź częściową (PR), stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 24%. Do najczęściej występujących toksyczności 3/4 stopnia należały: zespół ręka stopa, neuropatia, zmęczenie, niedokrwistość i zakrzepica żył głębokich.

W badaniu *Amato 2008* również oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem, w I/II/III/IV linii leczenia przerzutowego RCC (gł. jasnokomórkowego). Mediana TTP i OS wyniosły 3,8 oraz 16+ miesięcy. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 30% pacjentów (CR 7%, PR 23%). Progresja choroby wystąpiła u 33%. Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (30%), parestezje (17%) i zespół ręka-stopa (13%). Leukopenię 3/4 stopnia odnotowano u 83%.

Do badania *Padrik 2004* włączono 25 pacjentów z przerzutowym RCC, u których w I linii leczenia zastosowano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 126 oraz 248 dni. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 24% pacjentów, zaś u 36% stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 12 pacjentów, obejmowała: zmęczenie (33,3%), nudności (12,5%), zespół ręka-stopa (12,5%), brak łaknienia (8,3%), wymioty, niedokrwistość i neutropenię (wszystkie 4,2%).

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano również leczenie skojarzone z INF- α , a także z INF- γ + IL-2. Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 4 i 8 miesięcy dla skojarzenia z INF- γ + IL-2 oraz 4+ i 6+ miesięcy dla skojarzenia z INF- α . Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki. W badaniu na podstawie porównania pośredniego wykazano podobną odpowiedź na leczenie oraz częstość i nasilenie objawów toksyczności u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub terapii skojarzonej z immunoterapią.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z immunoterapią

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]		
					RR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS
Walter 2012	II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe	45	Przerzutowy RCC II/III linia leczenia	Etorikoksyl p.o. 60 mg + pioglitazon p.o. 60 mg/dzień i IFN- α s.c. 4,5 MU 3 razy/tydzień + CAP p.o. 1000 mg/m ² bid przez 14 dni Czas trwania cyklu: 21 dni	16/45 (36%)	4/45 (9%)	12/45 (27%)	-	18/45 (40%)	11/45 (24%)	7,2 m-cy (3,2-11,1)	-	26,9 m-cy (22,7-31,0)
Sunela 2010	II fazy, jednoramienne	26	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy RCC I linia leczenia	CAP p.o. 2000 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni cyklu + PEG-IFN- α -2a s.c. 180 μ g raz/tydzień Czas trwania cyklu: 21 dni	27%	1/26 (4%)	23%	-	42%	15%	7,5 m-cy (1-51+)	-	17 m-cy (2-55+)
Amato 2008	? (autorzy twierdzą, że nie było to formalne badanie kliniczne)	30	Przerzutowy RCC (gł. jasnokomórkowy) I/II/III/IV linia leczenia	CAP p.o. 1250 mg/m ² /dzień bid w dawkach podzielonych przez 14 dni + IFN α s.c. 1 mIU codziennie + talidomid 200 mg/dzień przez pierwsze 7 dni (potem 400 mg/dzień codziennie) Czas trwania cyklu: 21 dni	9/30 (30%)	2/30 (7%)	7/30 (23%)	-	11/30 (37%)	10/30 (33%)	-	3,8 m-cy (1-48+)	16+ m-cy
Recchia 2007	II fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne	41	Przerzutowy RCC ? linia leczenia	CAP p.o. 1000 mg/m ² 1-14 dzień + PEG-INF α -2b 50 μ g/tydz. + IL-2 s.c. 1,8 MIU 5dni/tydz., 3 tyg. w miesiącu + kwas 13-cis-retinowy 0,5 mg/kg 5dni/tydz., 3 tyg. w miesiącu	22/41 (54%)	10/41 (24%)	12/41 (30%)	-	14/41 (34%)	5/41 (12%)	14,7 m-cy (0,5-61,8+)	-	27,9 m-cy (1,3-61,8+)
Segota 2007	II fazy, jednoramienne	32	Przerzutowy RCC I linia leczenia	Pierwszych 14 pacjentów: CAP p.o. 1000 mg/m ² bid 1.-14. dzień i 22.-36. dzień Kolejni (redukcja dawki): CAP p.o. 825 mg/m ² bid 1.-14. dzień i 22.-36. dzień + rHuIFN α -2a* s.c. 3,0 MU/m ² 3razy/tydzień Czas trwania cyklu: 36? dni	4/32 (12%)	1/32 (3%)	3/32 (9%)	-	12/32 (38%)	9/32 (28%)	4,3 m-cy (2,7-8,6)	-	29,2 m-cy (9,8-42,4)

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]		
					RR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS
<i>Amato 2006</i>	Pilotażowe	27	Przerzutowy RCC II/III linia leczenia	CAP p.o. 1900 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni + IFN α s.c. 1 mIU codziennie + talidomid 200 mg/dzień przez pierwsze 7 dni (potem 400 mg/dzień codziennie) Czas trwania cyklu: 21 dni	-	-	5/25 (20%)	1/25 (4%)	6/25 (24%)	13/25 (52%)	-	-	-
<i>Atzpodien 2006</i>	Badanie RCT, wieloośrodkowe, 4-ramienne	379 (grupa z CAP - 120)	Progresywny przerzutowy RCC II/III linia leczenia	IFN- α 2a s.c. (5 \times 10 ⁶ IU/m ² , dzień 1, tydzień 1 i 4; dzień 1, 3, 5, tydz. 2-3; 10 \times 10 ⁶ IU/m ² , dzień 1, 3, 5, tydz. 5-8) + IL-2 s.c. (10 \times 10 ⁶ IU/m ² , bid, dni 3-5, tydz. 1 i 4; 5 \times 10 ⁶ IU/m ² , dzień 1, 3, 5, tydz. 2 i 3) + kwas 13-cis-retinowy p.o. (20 mg 3 \times dziennie) przez 8 tygodni + CAP p.o. (1000 mg/m ² bid, dni 1-5, tydz. 5-8) Czas trwania cyklu: 8 tyg.	32/120 (26%)	9/120 (7%)	23/120 (19%)	-	32/120 (27%)	56/120 (47%)	4 m-ce	-	16 m-cy
<i>Padrik 2004</i>	II fazy, jednoramienne	25	Przerzutowy RCC I linia leczenia	CAP p.o. 1250 mg/m ² bid przez 14 dni + INF α -2a s.c. 6 MU 3 \times /tydzień Czas trwania cyklu: 21 dni	6/25 (24%)	1/25 (4%)	5/25 (20%)	-	9/25 (36%)	-	-	4,2 mca	8,3 mca
<i>Wenzel 2003</i>	II fazy, 3-ramienne	12	Jasnokomórkowy przerzutowy RCC I linia leczenia	CAP p.o. 2500 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni + INF- γ 1b 100 mg/dzień 5 razy/tydz. w 1. i 2. tyg. + IL-2 4,5 MU/dzień przez 4 kolejne dni w 3. i 4 tyg.	-	-	-	-	-	-	-	4 m-ce (3-15+)	8 m-cy (3-16+)
		12	II linia leczenia	CAP p.o. 2500 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni + IFN- α MioIE/dzień 3 razy/ tydz.	-	-	-	-	-	-	-	4+ m-cy (3-8+)	6+ m-cy (4-8+)
<i>Oevermann 2000</i>	II fazy, jednoramienne	30	Przerzutowy RCC ? linia leczenia	CAP p.o. 1000 mg/m ² bid 1-5 dzień w 5-8 tyg. +	10/30 (34%)	2/30 (7%)	8/30 (27%)	-	12/30 (40%)	8/30 (27%)	-	-	-

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]			
					RR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS	
				INF- α -2a s.c. 5 MIU/m ² 1. dzień w 5-8 tyg. + IL-2 s.c. 10 MIU/m ² 3, 4, 5 dzień w 1. i 4. tyg. oraz 5 MIU/m ² 1, 3 i 5 w 2. i 3. tyg. + kwas 13-cis-retinowy p.o. 34 mg/m ² codziennie w 1-8 tyg. Czas trwania cyklu: 8 tyg.										

Tabela 17. Wyniki badań dla kapecytabiny stosowanej w w skojarzeniu z immunoterapią w zakresie bezpieczeństwa

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
Walter 2012 N=45	Zespół ręka-stopa	bd			16 (36%)
	Biegunka	bd			4 (9%)
	Zapalenie płuc	bd			2 (4%)
Sunela 2010 N=26	Zmęczenie	19 (73%)		6 (23%)	
	Ból mięśni	7 (27%)		-	
	Gorączka	13 (50%)		-	
	Neuropatia	9 (35%)		-	
	Zaparcie	13 (50%)		1 (4%)	
	Zapalenie jamy ustnej	10 (38%)		1 (4%)	
	Nudności i wymioty	20 (77%)		3 (12%)	
	Biegunka	10 (38%)		4 (15%)	
	Infekcja	13 (50%)		-	
	Łysienie	5 (19%)		-	
	Wysypka	13 (50%)		-	
	Objawy alergiczne	-		-	
	Zespół ręka-stopa	10 (38%)		1 (4%)	
	Inne objawy kliniczne	18 (69%)		2 (8%)	
	Anemia	17 (65%)		-	
	Leukopenia	17 (65%)		1 (4%)	
	Neutropenia	15 (58%)		1 (4%)	
	Trombocytopenia	13 (50%)		-	
	S-AFOS	7 (27%)		-	
	S-ASAT	15 (58%)		1 (4%)	
S-ALAT	11 (42%)		-		
S-GT	11 (44%)		1 (4%)		
S-Krea	13 (50%)		-		

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Hipokalcemia	20 (77%)		-	
	Hiperkalcemia	2 (8%)		-	
	S-Alb	21 (81%)		-	
Segota 2007 N=32	Neutropenia			1 (3%)	-
	Trombocytopenia			2 (6%)	-
	Nudności/wymioty			3 (9%)	1 (3%)
	Biegunka			3 (9%)	-
	Inne: odwodnienie/brak łaknienia/zapalenie okrężnicy/dyskomfort			6 (19%)	-
	↑ bilirubina		bd	2 (6%)	-
	↑ aminotransferaza asparaginianowa			1 (3%)	-
	Depresja			2 (6%)	-
	Ataksja (niezborność ruchów)			1 (3%)	-
	Zespół ręka-stopa			11 (34%)	-
	Zapalenie błony śluzowej			1 (3%)	-
	Świąd			1 (3%)	-
	Wysypka			2 (6%)	1 (3%)
	Zmęczenia			2 (6%)	2 (6%)
Amato 2006 N=25	Zespół ręka-stopa			8 (32%)	2 (8%)
	Parestezje			4 (16%)	-
	Krwioplucie/krwawienie z nosa			3 (12%)	-
	Skrócenie oddechu			3 (12%)	-
	Anemia			1 (4%)	1 (4%)
	Drżenie		bd	1 (4%)	-
	Zmęczenie			1 (4%)	-
	Ból w klatce piersiowej			1 (4%)	-
	Zakrzepica żył głębokich			-	4 (16%)
	Ból guza			-	1 (4%)
	Złuszczająca wysypka			-	1 (4%)
	Kwasica metaboliczna			-	1 (4%)
Atzpodien 2006 N=120	Gorączka	(74%)		(9%)	
	Dreszcze	(67%)		(7%)	
	Złe samopoczucie	(59%)		(28%)	
	Nudności/wymioty	(58%)		(2%)	
	Brak łaknienia	(44%)		(26%)	
	Biegunka	(38%)		(2%)	
	Niewydolność oddechowa	(39%)		(4%)	
	Zapalenie błony śluzowej	(45%)		-	
	Niedociśnienie	(23%)		-	
	Łysienie	(28%)		-	
	Arytmie	(13%)		(2%)	

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	CUN/dezorientacja	(26%)		(2%)	
	Parestezje	(12%)		-	
	Zatrzymanie płynów/obrzęki	(13%)		(2%)	
	Liczba leukocytów	(6%)		(2%)	
	Liczba trombocytów	(8%)		(2%)	
	Poziom hemoglobiny	(21%)		(5%)	
Padrik 2004 N=25	Zmęczenie	10 (40%)		8 (33,3%)	
	Gorączka	17 (70,8%)		-	
	Brak łaknienia	10 (41,7%)		2 (8,3%)	
	Nudności	5 (20,8%)		3 (12,5%)	
	Wymioty	5 (20,8%)		1 (4,2%)	
	Zespół ręka-stopa	5 (20,8%)		3 (12,5%)	
	Biegunka	5 (20,8%)		-	
	Utrata wagi	5 (20,8%)		-	
	Zapalenie jamy ustnej	1 (4,2%)		-	
	Zapalenie pochwy	1 (4,2%)		-	
	Ból	1 (4,2%)		1 (4,2%)	
	Wysypka skórna	2 (8,3%)		-	
	Bóle mięśni	1 (4,2%)		-	
	Anemia	13 (54,2%)		1 (4,2%)	
	Leukopenia	8 (33,3%)		-	
	Neutropenia	4 (16,7%)		1 (4,2%)	
	Trombocytopenia	5 (20,8%)		-	
	↑ kreatynina	13 (54,2%)		-	
	↑ fosfataza alkaliczna	2 (8,3%)		-	
	↑ bilirubina	1 (4,2%)		-	
↑ ASAT	3 (12,5%)		-		
↑ ALAT	3 (12,5%)		-		
Amato 2008N=30	Zmęczenie	bd		9 (30%)	
	Parestezje			5 (17%)	
	Zespół ręka-stopa			4 (13%)	
	Ból mięśniowo-szkieletowy			3 (10%)	
	Zaparcie			2 (7%)	
	Zakrzepica żył głębokich			1 (3%)	
	Zapalenie jamy ustnej			-	
	Leukopenia	bd		25 (83%)	
	Neutropenia	bd		12 (40%)	
	Trombocytopenia	bd		2 (7%)	
Oevermann 2000 N =30	Biegunka	6 (20%)	1 (3%)	-	-
	Nudności	15 (50%)	-	1 (3%)	-
	Wymioty	7 (23%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (7%)

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Zapalenie jamy ustnej	7 (23%)	4 (13%)	1 (3%)	-
	Ból brzucha	7 (23%)	-	-	-
	Zaparcie	6 (20%)	-	-	-
	Niestrawność	9 (30%)	-	-	-
	Zespół ręka-stopa	5 (17%)	2 (7%)	-	-
	Zapalenie skóry	17 (57%)	2 (7%)	-	-
	Choroby paznokci	4 (13%)	-	-	-
	Zmęczenie	14 (47%)	1 (3%)	2 (7%)	-
	Gorączka	7 (23%)	-	-	-
	Parestezje	1 (3%)	-	-	-
	Ból głowy	5 (17%)	-	-	-
	Zawroty głowy	6 (20%)	-	-	-
	Bezsenność	-	-	-	-
	Brak łaknienia	9 (30%)	2 (7%)	-	-
	Odwodnienie	2 (7%)	-	-	-
	Podrażnienie oczu	1 (3%)	-	-	-
	Ból mięśnie	8 (27%)	-	-	-
	Obrzęk	-	-	-	-
	Neutropenia	1 (3%)	-	-	-
	Trombocytopenia	-	-	-	-
	Anemia	-	-	-	-
	Limfopenia	-	-	-	-
	Hiperbilirubinemia	-	-	-	-
Recchia 2007 N=41	Leukopenia	6 (15%)	2 (5%)	-	-
	Neutropenia	4 (10%)	2 (5%)	2 (5%)	-
	Trombocytopenia	6 (15%)	4 (10%)	2 (5%)	1 (2%)
	Anemia	12 (29%)	7 (17%)	1 (2%)	-
	Jama ustna	5 (12%)	2 (5%)	-	-
	Nudności i wymioty	6 (15%)	2 (5%)	-	-
	Biegunka	3 (7%)	2 (5%)	3 (7%)	-
	Wątroba	2 (5%)	2 (5%)	-	-
	Neurotoksyczność skórna	4 (1-%)	3 (7%)	-	-
	Łysienie	5 (12%)	5 (12%)	-	-
	Skóra	14 (34%)	3 (7%)	-	-

Kapecytabina w skojarzeniu z terapią celowaną

Do analizy włączono 4 badania:

- *Jonasch 2010,*
- *Bellmunt 2010,*
- *Stadler 2008,*
- *Chung 2011.*

Retrospektywne badanie *Jonasch 2010* dotyczyło analizy skuteczności kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną i bevacizumabem w I/II linii leczenia. Do badania włączono 28 pacjentów z przerzutowym RCC. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,9 i 10,4 miesiące. W publikacji nie podano danych nt. profilu bezpieczeństwa terapii, autorzy stwierdzają jednak, że skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem wykazuje akceptowalne bezpieczeństwo u pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem w przerzutowym RCC.

W badaniu *Chung 2011* także oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 24% pacjentów (brak odpowiedzi całkowitej, PR 24%). Mediana PFS i OS wyniosły 5,3 i 9,8 miesięcy. Schemat był dobrze tolerowany. Toksyczność hematologiczna, zmęczenie i wysypka występowały najczęściej. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki (3%), sepsę (3%), perforację jelit (3%) oraz zator płucny/zakrzepicę żył głębokich (10%). Według autorów badania skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem jest dość dobrze tolerowane i posiada umiarkowaną aktywność w leczeniu pacjentów z przerzutowym RCC, zwłaszcza u pacjentów ze złym rokowaniem, u których stosowano TKI.

W badaniu *Bellmunt 2010* oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i sorafenibem. Mediana PFS i OS wyniosły 11,1 i 25,8 miesięcy. Większość zdarzeń niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia obejmowały zmęczenie lub osłabienie (22%), zespół ręka-stopa (28%), zapalenie błony śluzowej (8%), biegunkę (5%), zakażenie (5%) oraz reakcję alergiczną, nadciśnienie i wysypkę (wszystkie 2%). Hematologiczną toksyczność 3. stopnia odnotowano u 9 pacjentów. Jeden zgon z powodu zatorowości płucnej odnotowano jako duszność 5. stopnia prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W badaniu *Stadler 2008* ocenianą interwencją było skojarzenie kapecytabiny z 20-merem oligonukleotydu fosforotionianu komplementarnego z komponentem R2 reduktazy rybonukleotydu – GTI-2040. W publikacji opisano wyniki dla I i II fazy badania. Odpowiedzi na leczenie nieodnotowano u żadnego z pacjentów włączonych do badania II fazy. Mediana TTP i OS wyniosły 3,1 i 12,1 miesiące. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów włączonych do I i II fazy badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: limfopenia (18%), trombocytopenia (15%), zmęczenie/osłabienie (15%). Toksyczność 4. stopnia obejmowała m.in.: sepsę (9%), duszność/niedotlenienie (3%), migotanie/trzepotanie przedsionków (3%), zakrzepicę (3%). We wnioskach końcowych badania autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące skojarzenia GTI-2040 i kapecytabiny w przerzutowym RCC w analizowanej dawce i schemacie nie jest wskazane. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu określenie powodu niskiej aktywności badanej interwencji.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami

Badanie	Typ badania	N	Populacja	Interwencja	n/N (%)						mediana [95% CI]		
					RR	CR	PR	MR	SD	PD	PFS	TTP	OS
Chung 2011	II fazy, jednoramienne	29	Przerzutowy RCC (79% jasnokomórkowy) ? linia leczenia	CAP (1000 mg bid) 1-14 dzień + GEM (1000 mg/m ²) 1. i 8. dzień + bevacizumab 15 mg/kg 1. dzień Czas trwania cyklu: 21 dni	7/29 (24%)	0/29 (0%)	7/29 (24%)	-	-	-	5,3 m-cy (3,9-9,9)	-	9,8 m-cy (6,2-14,9)
Jonasch 2010	Retrospektywne II fazy, jednoramienne	28	Przerzutowy RCC I/II linia leczenia	CAP (średnia dawka 2730 mg/dzień) + GEM (średnia dawka 786,07 mg/m ²) co 2 tyg. + bevacizumab (średnia dawka 10mg/kg) co 2 tyg. Czas trwania cyklu: 21 dni	-	-	-	-	-	-	5,9 m-cy	-	10,4 m-cy
Bellmunt 2010	II fazy, wielośrodowe, jednoramienne	44	Jasnokomórkowy przerzutowy RCC I linia leczenia	CAP p.o. 500 mg/m ² bid 1-14 dzień + GEM i.v. 1000 mg/m ² dzień 1. i 8. + sorafenib p.o. 400 mg bid 1-21 dzień przez 6 cykli, następnie sorafenib w monoterapii Czas trwania cyklu: 21 dni	-	-	20/40 (45%)	-	17/40 (39%)	-	11,1 m-cy (7,9-17,1)	-	25,8 m-cy (15,9-NR)
Stadler 2008	I/II fazy, jednoramienne (przerwane)	26	Przerzutowy RCC I/II/III linia leczenia	CAP p.o. 880 mg/m ² bid + GTI-2040 i.v. 185 mg/m ² przez 21 dni Czas trwania cyklu: 28 dni	-	-	-	-	-	-	3,1 mcy	-	12,1 mca

Tabela 19. Wyniki badań dla kapecytabiny stosowanej w w skojarzeniu z innymi lekami w zakresie bezpieczeństwa

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
Jonasch 2010		bd			
Bellmunt 2010 N=40	Niehematologiczne AE	bd		25 (62%) 1-V stopnia	bd
	Zmęczenie/osłabienie	bd		9 (22%)	
	Zespół ręka-stopa	bd		11 (28%)	

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Zapalenie błony śluzowej			3 (8%)	
	Ból			-	
	Biegunka			2 (5%)	
	Łysienie			-	
	Zaparcie			-	
	Reakcja alergiczna/nadwrażliwość			1 (2%)	
	Brak łaknienia			-	
	Nudności			-	
	Wymioty			-	
	Infekcja			2 (5%)	
	Krwotok (płucny/górnych dróg oddechowych)			-	
	Duszność			1 (2%) V stopnia	
	Świąd			-	
	Nadciśnienie			1 (2%)	
	Wysypka			1 (2%)	
	Toksyczność hematologiczna			9 (22%)	
	Hemoglobina			3 (8%) 1-IV stopnia	
	Neutropenia			6 (15%)	
Leukopenia			3 (8%)		
Stadler 2008 N=33	Dusznicza bolesna	-	-	1 (3%)	-
	Migotanie/trzepotanie przedsionków	1 (3%)	-	1 (3%)	1 (3%)
	Niedociśnienie	2 (6%)	2 (6%)	-	-
	Tachykardia	4 (12%)	-	-	-
	Zakrzepica	-	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)
	Zaparcie	6 (18%)	4 (12%)	-	-
	Biegunka	8 (24%)	3 (9%)	1 (3%)	-
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	-	-	1 (3%)	-
	Nudności	13 (39%)	7 (21%)	2 (6%)	-
	Wymioty	9 (27%)	5 (15%)	2 (6%)	-
	Brak łaknienia	9 (27%)	6 (18%)	-	-
	Zmęczenie/osłabienie	13 (39%)	8 (24%)	5 (15%)	-
	Obrzęk	7 (21%)	4 (12%)	-	-
	Gorączka	8 (24%)	3 (9%)	1 (3%)	-
	Utrata wagi	11 (33%)	7 (21%)	1 (3%)	-
	Anemia	-	14 (42%)	2 (6%)	-
	Leukopenia	-	3 (9%)	2 (6%)	-
	Limfopenia	-	6 (18%)	6 (18%)	-
	Neutropenia	-	2 (6%)	2 (6%)	-
	Trombocytopenia	1 (3%)	4 (12%)	5 (15%)	-

Badanie	AE	n (%)			
		I°	II°	III°	IV°
	Zakażenie związane z cewnikiem	1 (3%)	-	2 (6%)	-
	Infekcja nieleukopeniczna	3 (9%)	6 (18%)	2 (6%)	-
	Sepsa	-	-	3 (9%)	3 (9%)
	↓ dwuwęglan	-	2 (6%)	-	1 (3%)
	↑ kreatynina	-	7 (21%)	-	-
	Hiperglikemia	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)	-
	Hipoalbuminemia	-	2 (6%)	1 (3%)	-
	Hipokalcemia	-	9 (27%)	-	-
	Hipofosfatemia	-	5 (15%)	2 (6%)	-
	Wydłużenie PT/PTT	1 (3%)	2 (6%)	4 (12%)	-
	Bóle stawów	3 (9%)	2 (6%)	-	-
	Ból pleców	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	-
	Ból szyi	2 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	-
	Ból kończyn	5 (15%)	1 (3%)	-	-
	Ból głowy	4 (12%)	2 (6%)	-	-
	Neuropatia	7 (21%)	2 (6%)	2 (6%)	-
	Omdlenie	-	-	1 (3%)	-
	Depresja	3 (9%)	2 (6%)	-	-
	Bezsenna	3 (9%)	1 (3%)	-	-
	Kaszel	5 (15%)	2 (6%)	-	-
	Duszność/niedotlenienie	1 (3%)	6 (18%)	3 (9%)	1 (3%)
	Rumień	4 (12%)	-	-	-
	Zespół ręka-stopa	7 (21%)	3 (9%)	-	-
Chung 2011	Proteinuria			-	1 (3%)
	Zespół ręka-stopa			2 (7%)	-
	Wysypka			1 (3%)	-
	Duszność			2 (7%)	-
	Zmęczenie		bd	6 (21%)	-
	Nudności			2 (7%)	-
	Wymioty			2 (7%)	-
	Hiperbilirubinemia			1 (3%)	-

4.4. Badania trwające

W celu identyfikacji badań trwających przeszukano rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Odnaleziono 12 prób klinicznych obejmujących ocenianą technologię, w tym 4 badania uwzględnione w niniejszym raporcie: *Van Veldhuizen 2009*, *Stadler 2006*, *Tsimafeyeu 2012*, *Bellmunt 2010*. Najważniejsze informacje dotyczące odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Zestawienie aktualnie prowadzonych badań klinicznych dotyczących zastosowania kapecytabiny w raku nerki

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
NCT00496587	Renal Cell Carcinoma Kidney Cancer	Capecitabine 800 mg/m ² By Mouth Twice Daily On Days 1-21. Gemcitabine 900 mg/m ² By Vein Over 30 Minutes on Days 1 and 15. Bevacizumab 10 mg/kg By Vein On Days 1 and 15.	Phase 2	The goal of this clinical research study is to learn if the combination of 3 drugs (gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab) can help to control metastatic or unresectable renal cell carcinoma. The safety of this drug combination will also be tested.	Interventional Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	Active, not recruiting	NO
NCT00121251	Recurrent Renal Cell Cancer Stage III Renal Cell Cancer Stage IV Renal Cell Cancer	Patients receive sorafenib* PO BID on days 1-21, gemcitabine IV over 30 minutes on days 1 and 8, and capecitabine PO BID on days 1-14. Treatment repeats every 21 days for at least 3 courses in the absence of unacceptable toxicity or disease progression.	Phase 1 Phase 2	This phase I/II trial is studying the side effects and best dose of sorafenib, gemcitabine, and capecitabine and to see how well they work in treating patients with unresectable and/or metastatic kidney cancer. Sorafenib may stop the growth of tumor cells by blocking some of the enzymes needed for cell growth and by blocking blood flow to the tumor. Drugs used in chemotherapy, such as gemcitabine and capecitabine, work in different ways to stop the growth of tumor cells, either by killing the cells or by stopping them from dividing. Giving sorafenib together with gemcitabine and capecitabine may kill more tumor cells.	Interventional Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	ongoing, but not recruiting participants	NO
NCT00058318 Van Veldhuizen 2009	Kidney Cancer	Capecitabine will be given 625 mg/m ² (1250 mg/m ² /day) by mouth twice a day on day 1-21 for every cycle (1 cycle =28 days) until disease progression + Gemcitabine will be given 900 mg/m ² by intravenous infusion over 30 minutes on day 1, 8, and 15 for every cycle (1 cycle = 28 days) until disease progression.	Phase 2	Phase II trial to study the effectiveness of combining gemcitabine with capecitabine in treating patients who have advanced renal cell cancer (kidney cancer).	Interventional Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
NCT00311467	Renal Cell Cancer	Drug: Capecitabine, Interferon, Interleukin Capecitabine orally from day 1 to 14 at a dose of 1000 mg/m ² twice daily every 21 days. Interferon-alpha subcutaneously on days 1 + 3 + 5 weeks 1 + 2 +6 + 7,11+12 at a dose of 6 MIU/d. Interleukin-2 subcutaneously on days 1 to 4 in weeks 3 + 4 +8 + 9,13+14 at a dose of 4.5 MIU/day. Group B Patients randomized to group B will receive treatment according to the same treatment schedule and at the same dosages without capecitabine. Efficacy evaluations will be performed every 14 weeks of treatment in both groups	Phase 3	Multi-center, prospective randomised phase III study evaluating capecitabine in combination with standard-immunotherapy versus standard-immunotherapy alone as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Interventional Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	Terminated (no patient recruitment)	NO
NCT00523640	Carcinoma, Renal Cell	Drug: combination of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab gemcitabine 1000 mg/m ² d1, 8, capecitabine 1000 mg (flat dose) po bid d1-14, and bevacizumab 15 mg/kg d 1, on a 21 day cycle	Phase 2	The purpose of this study is to find out what effects (good and bad) the combination of the chemotherapy drugs gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab has on a patient and kidney cancer.	Interventional Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	terminated. (Too slow accrual)	YES3
NCT00042965 Stadler 2006	Kidney Cancer	Drug: capecitabine Drug: gemcitabine hydrochloride	Phase 2	Drugs used in chemotherapy use different ways to stop tumor cells from dividing so they stop growing or die. Combining more than one drug may kill more tumor cells. PURPOSE: Phase II trial to study the effectiveness of combining capecitabine with gemcitabine in treating patients who	Interventional Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO

³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00523640?cond=kidney+or+renal&intr=capecitabine&rank=5§=X0125#all>

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
				have metastatic kidney cancer.			
NCT00591188	Carcinoma, Renal Cell	All patients will receive capecitabine and interferon-alpha.	Phase 2	The aim of this study is to determine preliminary efficacy of capecitabine and interferon-alpha in second-line after interleukin-2 based regimens in patients with MRCC	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT01182142 Tsimafeyeu 2012	Metastatic Renal Cell Carcinoma	Capecitabine 1,250 mg/m ² orally twice a day, days 1-14	Phase 2	Capecitabine is an orally-administered chemotherapeutic agent used in the treatment of metastatic breast and colorectal cancers. The role of capecitabine in treatment of metastatic renal cell carcinoma is discussed. In this trial, we are evaluating efficacy of capecitabine in metastatic renal cell carcinoma patients.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00226980	Kidney Neoplasms	Thalidomide + Capecitabine	Phase 2	The purpose of this study is to determine the efficacy of the combination of thalidomide and capecitabine in metastatic renal cell carcinoma and also to determine the safety of the combination.	Interventional Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00496301 Bellmunt 2010	Carcinoma, Renal Cell	Drug: Gemcitabine, Capecitabine and Sorafenib (6 cycles) Gemcitabine: 1000 mg/m ² i.v. days 1 and 8. Capecitabine: 650 mg/m ² i.v. day 1 to 14. (change to 500mg/m ² after amendment n ^o 2 (dated on 10/10/2007)	Phase 2	To evaluate progression-free survival in patients with unresectable renal cell carcinoma (RCC) treated with a combination of gemcitabine, capecitabine, and sorafenib.	Interventional Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label	completed	NO

Badanie	Wskazanie	Interwencja	Faza	Cel	Metodyka	Status	wyniki
		Sorafenib:400 mg/12h v.o. day 1 to 21			Primary Purpose: Treatment		
NCT00056173	Carcinoma, Renal Cell Metastases, Neoplasm	Drug: GTI-2040	Phase 1 Phase 2	This phase II, 43 patient trial, will evaluate the efficacy of GTI-2040, an antisense oligonucleotide complementary to the R2 component of ribonucleotide reductase (RNR) mRNA, in combination with capecitabine, in the setting of advanced/metastatic renal cell carcinoma. Preclinical studies have shown synergy between GTI-2040 and capecitabine against renal cell carcinoma.	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	completed	NO
NCT00226798	Adenocarcinoma Clear Cell	Proleukin S.C. 10X10 ⁶ IU/m ² three times a week (Sun, Tue, Thu), weeks 1 – 4 Roferon A S.C. 6 X 10 ⁶ IU/m ² once a week (Wed), weeks 1 – 4 Roferon A S.C. 3 X 10 ⁶ IU/m ² three times a week, weeks 5 – 8 Xeloda Oral 1,000 mg/m ² twice a day, weeks 5, 6 Vinblastine I.V. 4mg/m ² , Day 1, weeks 5 &	Phase 2	To evaluate efficacy and toxicity of the combination of IL-2, INF-A, VBL and Capecitabine in MRCC	Interventional Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment	unknown	NO

4.5. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration*) (analizy FDA).

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa odnośnie kapecytabiny.

Na stronie FDA odnaleziono 2 komunikaty odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu Xeloda®(kapecytabina).

W listopadzie 2000 roku:

W komunikacie przedstawiono istotne zmiany związane z bezpieczeństwem stosowania produktu Xeloda u chorych z niewydolnością nerek⁴. Stosowania produktu Xeloda jest przeciwwskazane u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Ponadto, u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) na początku badania, dawka początkowa produktu Xeloda powinna być zmniejszona do 75% zalecanej dawki początkowej (tj. od 2500 mg/m²/ dobę przez 14 dni i tydzień przerwy do 1900 mg/m²/ dobę przez 14 dni i tydzień przerwy). Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek powinni być leczeni standardową zalecaną dawką produktu Xeloda pod ścisłą kontrolą. Klirens kreatyniny oblicza się według wzoru Cockrofta i Gault w większości pacjentów i nie jest mierzony za pomocą 24-godzinnej zbiórki moczu.

W listopadzie 2001 roku:

W badaniu klinicznym wykazano istotne klinicznie interakcje pomiędzy warfaryną a produktem leczniczym Xeloda. Na podstawie raportów postmarketingowych wykazano istotne klinicznie wydłużenie czasu protrombinowego oraz INR u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kapecytabinę oraz doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny powinno się częściej monitorować odpowiedź na leczenie przeciwzakrzepowe (INR lub czas protrombinowy), w celu odpowiedniego dostosowania dawki antykoagulantu.

4.6. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

Ograniczenia:

- Odnaleziono tylko 1 opublikowany przegląd systematyczny dotyczący ocenianego problemu decyzyjnego, tj. stosowania kapecytabiny w raku nerkowokomórkowym – *Buti 2013*.

⁴ <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM175769.pdf>

- Zidentyfikowane badania pierwotne dot. kapecytabiny w raku nerki to w większości próby II fazy bez komparatora; odnalezione badania RCT za kontrolę przyjmowały schematy, których nie można uznać za standard postępowania klinicznego w Polsce.
- Wymieniany w rekomendacjach schemat kapecytabina z gemcytabiną był oceniany jedynie w badaniach jednoramiennych, w których uczestniczyli pacjenci z różnymi typami histologicznymi raka nerki, a wyników nie analizowano w podgrupach.
- Włączone badania są heterogenne pod względem populacji włączanej do badań, stosowanych kointerwencji i in.

Wnioski:

Na podstawie odnalezionych badań wtórnych i pierwotnych oceniających stosowanie różnych schematów kapecytabiny w RCC, nie można wnioskować o przewadze tej technologii nad innymi standardowymi terapiami, ani nawet o jej skuteczności względem placebo lub naturalnego przebiegu choroby.

Wymieniany w rekomendacjach schemat kapecytabina z gemcytabiną, zalecany w subpopulacji pacjentów z rakiem mięsakowatym, również nie znalazł odzwierciedlenia w dobrze zaprojektowanych badaniach randomizowanych z grupą kontrolną.

5. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

5.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania kapecytabiny oraz alternatywnych metod we wnioskowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie (luty 2014 r.) w bazach danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), rejestrze analiz ekonomicznych (CEAR) i innych. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

5.2. Analiza ekonomiczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich, które wymieniały kapecytabinę tylko w kontekście chemioterapii skojarzonej z gemcytabiną, obok skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną, w ściśle określonych przypadkach raka nerki, tj. typie mięsakowatym, analizę ekonomiczną ograniczono tylko do tego schematu stosowania kapecytabiny.

Z uwagi na brak badania RCT, w którym porównywanoby schemat kapecytabina + gemcytabina ze schematem gemcytabina + doksorubicyna lub z jakimkolwiek innym komparatorem, odstąpiono od wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badania II fazy, dokonano analizy kosztów konsekwencji.

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i pacjenta, ze względu na brak dopłaty pacjenta do chemioterapii.

Efekty porównywanych schematów przedstawiono zgodnie z danymi z publikacji badań, z okresu obserwacji tych badań. Koszty przedstawiono w ujęciu rocznym.

Uwzględnione koszty objęły koszty bezpośrednie medyczne różniące, tj. koszty leków oraz koszty podania. Koszty monitorowania terapii uznano za stałe i jednakowe dla obydwu schematów. Z uwagi na ograniczenia czasowe w niniejszej analizie pominięto koszty leczenia działań niepożądanych, dotyczących ocenianych schematów leczenia, co zostało opisane jako ograniczenie analizy.

5.2.1. Koszty świadczenia

Koszty leków

W 4 badaniach włączonych do AKL dotyczących stosowania kapecytabiny z gemcytabiną w mRCC zastosowano 3 różne schematy dawkowania leków:

- CAP p.o. 1300 mg/m² bid od 1. do 14. dnia cyklu + GEM i.v. 1200 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu; cykl 21 dni (badanie *Waters 2004*),
- CAP p.o. 830 mg/m² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu; cykl 28 dni (badania *Stadler 2006* i *Tannir 2008*),
- CAP p.o. 625 mg/m² bid (1250 mg/m²/dzień) od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 900 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu; cykl 28 dni (badanie *Van Veldhuizen 2009*).

W analizie uwzględniono dawkowanie z najpóźniejszego badania *Van Veldhuizen 2009*, mając na uwadze, że wykazano w nim zbliżoną skuteczność, ale lepszy profil bezpieczeństwa niż w badaniach wcześniejszych, gdzie stosowano wyższe dawki leków.

Na podstawie aktualnych limitów finansowania z Obwieszczenia MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dla substancji kapecytabina, gemcytabina, wyznaczono średnie ceny za mg tych substancji, a następnie oszacowano koszt 1 cyklu terapii oraz koszt rocznej terapii. W przypadku zarówno kapecytabiny, jak i gemcytabiny rak nerki nie jest wskazaniem objętym przez WLR, posłużono się jednak danymi z WLR, będąc na stanowisku, iż cena leku stosowanego w

chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach aktualnego WLR, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane⁵.

Tabela 21. Koszty leków w polichemioterapii: kapecytabina + gemcytabina

schemat	koszt/mg ⁶	pojedyncza dawka [mg]	koszt/dawkę	liczba dawek w cyklu	koszt/cykl	koszt/rok [#]
kapecytabina	0,02	1062,5 [^]	21,42	42	899,64	11 695,32
gemcytabina	0,09*	1530 [^]	141,5227	3	424,57	5 519,39
RAZEM					1 324,21 zł	17 214,71 zł

* - średnie ważone liczbą zrefundowanych mg substancji; ^ - przy założeniu średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,7 m², # - przy założeniu 13 cykli w roku

Koszty podania

Kapecytabina jest podawana doustnie, gemcytabina zaś w krótkim wlewie dożylnym (30 minut). Przyjęto zatem założenie, że gemcytabina będzie podawana w trybie ambulatoryjnym, rozliczanym świadczeniem 5.08.05.0000007 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią i wycenianym na 2 punkty, zaś podanie kapecytabiny nie będzie generować dodatkowych kosztów. Za słusznością takiego założenia przemawia zapis w charakterystyce produktu leczniczego dla gemcytabiny, w której stwierdza się, iż gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych.

Tabela 22. Koszty podania schematu kapecytabina + gemcytabina

lek	podanie	świadczenie	wycena punktowa / kwotowa	liczba podań w cyklu	koszt podania/ cykl	koszt podania/ rok [#]
kapecytabina	doustne	-		42	0	0
gemcytabina	dożylne	5.08.05.0000007 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2 / 104	3	312	4 056
RAZEM					312	4 056

- przy założeniu 13 cykli w roku

5.2.2. Koszty świadczenia alternatywnego

Koszty leków

W przypadku schematu gemcytabina + doksorubicyna, we wszystkich 3 badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym *Buti 2013 (Nanus 2004, Roubaud 2011, Haas 2011)*, dawkowanie leków było zbieżne: GEM 1500 mg/m² iv w 1 dniu cyklu + DOX 50 mg/m² iv w 1 dniu cyklu; cykl 14 dni.

Na podstawie aktualnych limitów finansowania z Obwieszczenia MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dla substancji gemcytabina oraz doksorubicyna, wyznaczono średnie ceny za mg tych substancji, a następnie oszacowano koszt 1 cyklu terapii oraz koszt

⁵ Z powodu braku informacji o stosowanych RSS, uwzględniono w obliczeniach ceny i limity z Obwieszczenia MZ.

⁶ Obliczenia własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>

rocznej terapii. W przypadku gemcytabiny rak nerki nie jest wskazaniem objętym przez WLR, posłużono się jednak danymi z WLR, będąc na stanowisku, iż cena leku stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach aktualnego WLR, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane⁷.

Tabela 23. Koszty leków w polichemioterapii: doksorubicyna + gemcytabina

schemat	koszt/mg ⁸	pojedyncza dawka [mg]	koszt/dawkę	liczba dawek w cyklu	koszt/cykl	koszt/rok [#]
doksorubicyna	0,74*	2550 [^]	235,8711963	1	235,88	6 132,65
gemcytabina	0,09*	85 [^]	62,59489451	1	62,60	1 627,47
RAZEM					298,47 zł	7 760,12 zł

* - średnie ważone liczbą zrefundowanych mg substancji; ^ - przy założeniu średniej powierzchni ciała wynoszącej 1,7 m², # - przy założeniu 26 cykli w roku

Koszty podania

Zarówno gemcytabina, jak i doksorubicyna, są podawane w krótkim wlewie dożylnym (odpowiednio: 30 minut i 60 minut), w tym samym, pierwszym dniu cyklu. Przyjęto zatem założenie, że leki będą podawane w trybie ambulatoryjnym i rozliczane jednym świadczeniem 5.08.05.0000007 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią, wycenianym na 2 punkty. Za słusznością założenia o podaniu leków ambulatoryjnie przemawiają zapisy w charakterystyce produktu leczniczego dla gemcytabiny, w której stwierdza się, iż gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych.

Tabela 24. Koszty podania schematu kapecytabina + gemcytabina

lek	podanie	świadczenie	wycena punktowa / kwotowa	liczba podań w cyklu	koszt podania/ cykl	koszt podania/ rok [#]
doksorubicyna	dożylne	5.08.05.0000007 porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2 / 104	1	104	2704
gemcytabina	dożylne			1		
RAZEM					104 zł	2 704 zł

- przy założeniu 26 cykli w roku

5.2.3. Zestawienie kosztów-konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono konsekwencje zdrowotne oraz koszty stosowania polichemioterapii z zastosowaniem skojarzenia kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną w mRCC. Efekty dla skojarzenia kapecytabiny z gemcytabiną przedstawiono na podstawie badań uwzględnionych w AKL, w przypadku gemcytabiny z doksorubicyną wykorzystano wyniki zaprezentowane w opublikowanym przeglądzie systematycznym *Buti 2013*, włączonym do analizy klinicznej.

⁷ Z powodu braku informacji o stosowanych RSS, uwzględniono w obliczeniach ceny i limity z Obwieszczenia MZ.

⁸ Obliczenia własne na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240>

Tabela 25. Zestawienie efektów klinicznych stosowania schematów chemioterapii: gemcytabina + kapecytabina oraz gemcytabina + doksorubicyna w mRCC

Badanie	Interwencja	n/N (%)			mediana [95% CI]			Ciężkie działania niepożądane
		ORR	SD	PD	PFS	TTP	OS	
gemcytabina + kapecytabina								
<i>Van Veldhuizen 2009</i>	CAP p.o. 625 mg/m ² bid (1250 mg/m ² /dzień) od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 900 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	4/40 (10%)	19/40 (48%)	bd	5 m-cy (3-6)	-	23 m-cy (10-37)	IV ^o >10% – brak neutropenia III ^o (30%) leukopenia III ^o (10%) zmęczenie III ^o (12,5%)
<i>Tannir 2008</i>	CAP p.o. 830 mg/m ² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	7/83 (8,4%)	56/83 (67,5%)	20/83 (24,1%)	4,6 m-cy (3,7-7,3)	-	17,9 m-cy (13,2-23,6)	neutropenia III/IV ^o (83%) trombocytopenia III/IV ^o (12%)
<i>Stadler 2006</i>	CAP p.o. 830 mg/m ² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m ² w 1., 8. i 15. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 28 dni	6/56 (11%)	bd	bd	-	5,6 m-cy (3,5-8,3)	14,5 m-cy (8,8-19,9)	neutropenia IV ^o (13%) neutropenia III ^o (32%) anemia III ^o (13%) leukopenia III ^o (11%) nudności III ^o (11%)
<i>Waters 2004</i>	CAP p.o. 1300 mg/m ² bid od 1. do 14. dnia cyklu + GEM i.v. 1200 mg/m ² w 1. i 8. dniu cyklu Czas trwania cyklu: 21 dni	3/19 (15,8%)	10/19 (53%)	6/19 (32%)	7,6 m-cy	-	14,2 m-cy	neutropenia IV ^o (14%) zakrzep/zator IV ^o (10%) neutropenia III ^o (43%) trombocytopenia III ^o (19%) anemia III ^o (10%) infekcja III ^o (33%) zespół ręka-stopa III ^o (19%) biegunka III ^o (14%) ospałość III ^o (10%) niewydolność nerek III ^o (10%)
gemcytabina + doksorubicyna								
<i>Nanus 2004</i>	GEM 1500 lub 2000 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu + DOX 50 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu cykl 14/-21dni	38,7%	bd	bd	bd	bd	bd	IV ^o – brak nudności III ^o (11%) zap. żołądka III ^o (11%)
<i>Roubaud 2011</i>	GEM 1500 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu + DOX 50 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu cykl 14 dni	3,4%	48,3%	bd	3,7 mca	-	4,8 mca	IV ^o – brak III ^o >10% - brak
<i>Haas 2011</i>	GEM 1500 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu + DOX 50 mg/m ² iv w 1 dniu cyklu cykl 14 dni	15,8%	10%	bd	3,5 mca	-	8,8 mca	IV ^o – brak anemia III ^o (13,2%) leukopenia III ^o (10,5%) neutropenia III ^o (10,5%)

Tabela 26. Zestawienie kosztów stosowania schematów chemioterapii: gemcytabina + kapecytabina oraz gemcytabina + doksorubicyna w mRCC

schemat	koszty leków	koszty podania	RAZEM
CAP + GEM	17 214,71 zł	4 056,00 zł	21 270,71 zł
GEM + DOX	7 760,12 zł	2 704,00 zł	10 464,12 zł

Na podstawie odnalezionych badań II fazy można stwierdzić, iż chemioterapia skojarzona z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o różnej histologii, po niepowodzeniu immunoterapii, wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 8,4% do 15,8% pacjentów. Uzyskiwane przez pacjentów mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio: 4,6 do 7,6 mcy oraz 14,2 do 23 mcy. Ciężkie działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych, które wyraźnie można zredukować zmniejszając dawki leków.

Na podstawie 2 badań II fazy oraz badania retrospektywnego, oceniającego zastosowanie schematu gemcytabina + doksorubicyna w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o nietypowej histologii (21-100% typu mięsakowatego), można stwierdzić, że od 3,4% do 37% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Mediana PFS i OS w badaniach wyniosła odpowiednio: 3,5-3,7 mca oraz 4,8-8,8 mca. Leczenie było dobrze tolerowane: nie obserwowano toksyczności IV stopnia, a toksyczność III stopnia, głównie hematologiczna i związana z przewodem pokarmowym nie przekraczała 14%.

Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy.

5.2.1. Ograniczenia i wnioski

Ograniczenia:

- Zidentyfikowane badania pierwotne dot. kapecytabiny w raku nerki to w większości próby II fazy bez komparatora; odnalezione badania RCT za kontrolę przyjmowały schematy, których nie można uznać za standard postępowania klinicznego w Polsce. Wymieniany w rekomendacjach schemat kapecytabina z gemcytabiną był oceniany jedynie w badaniach jednoramiennych, podobnie jak gemcytabina z doksorubicyną. W ramach AE zdecydowano więc o zestawieniu wyników zdrowotnych i kosztów tych terapii w ramach analizy kosztów-konsekwencji.
- Nie przedstawiono AE dla innych niż skojarzenie kapecytabina z gemcytabiną schematów z wykorzystaniem kapecytabiny, stosowanych w raku nerki.
- Nie przeprowadzono systematycznego przeszukiwania baz informacji naukowej w celu odnalezienia badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną w raku nerki. Wykorzystano wyniki zaprezentowane w opublikowanym przeglądzie systematycznym *Buti 2013*, włączonym do analizy klinicznej.
- Należy mieć na uwadze, że populacje w badaniach włączonych do analizy są heterogeniczne, zarówno w obrębie stosowanego schematu, jak i przede wszystkim dla porównywanych schematów – pacjenci w badaniach dot. kapecytabiny z gemcytabiną odznaczeni się różnorodną histologią raka nerki, pacjenci w badaniach dot. doksorubicyny z gemcytabiną odznaczeni się nietypową histologią raka nerki (21-100% typu mięsakowatego).
- Założono brak modyfikacji dawki w czasie podawanego leczenia. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ ze względu na nieakceptowalną toksyczność część pacjentów musi mieć dawki leków

zmniejszane. Ponadto przyjęto stałe i niezmiennie w czasie compliance pacjentów dotyczące przyjmowanych leków.

- W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego, ze względu na nie przedstawienie dokładnych informacji na ten temat we włączonych do analizy badaniach.

- W przebiegu obliczeń przyjęto, iż średnia powierzchnia ciała człowieka dorosłego wynosi 1,7 m².

- Założono, że różniące są jedynie koszty leków i koszty ich podania, zaś pozostałe rodzaje kosztów nie mają wpływu na wyniki analizy (w tym m.in.: koszty monitorowania leczenia).

- W analizie pominięto obliczenia dotyczące kosztów leczenia działań niepożądanych, które, w prostym zestawieniu, w stopniu III i IV występowały częściej przy schemacie kapecytabina + gemcytabina niż przy schemacie gemcytabina + doksorubicyna. Stanowi to uproszenie oraz ograniczenie niniejszego opracowania.

Wnioski:

- Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy. Efekty zdrowotne są zróżnicowane w obrębie badań dla każdego ze schematów i nie możliwe do porównania między schematami ze względu na heterogeniczne populacje.

- Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, kapecytabina, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

6. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych odstąpiono od wykonania analizy. W rozdziale 3.4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym rozpoznaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej. Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na leczenie kapecytabiną pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. W 2013 roku wydano 2 takie zgody (obydwie dotyczyły rozpoczęcia terapii) na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

7. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbami o opinię zwrócono się do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz do innych ekspertów klinicznych zidentyfikowanych przez analityków AOTM jako posiadających doświadczenie w leczeniu ocenianej populacji. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem, otrzymano opinię tylko od konsultanta krajowego, prof. Macieja Krzakowskiego, który uważa, iż: *„finansowanie z publicznych środków leczenia z udziałem kapecytabiny chorych z rozpoznaniem rak nerkowokomórkowego nie jest uzasadnione”*.

8. Kluczowe informacje i wnioski

1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 10 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (data wpływu do AOTM 10 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia świadczenia gwarantowanego: kapecytabina, we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C64, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Według klasyfikacji ICD-10, kod C64 obejmuje: nowotwory złośliwe nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej. Ponieważ, w wyniku przeglądu systematycznego literatury, odnaleziono publikacje dotyczące stosowania kapecytabiny tylko w zaawansowanym raku nerki, niniejszy raport skupia się na tej właśnie zawężonej populacji.

Przygotowano raport zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych oraz analizę kosztów-konsekwencji. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia.

2. Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. (PUO 2013)

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. rż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób/rok) na nowotwory złośliwe nerki (ICD-10: C64) w 2011 r. w Polsce wyniósł 9,8 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Odnotowano 4515 nowe zachorowania (2702 u mężczyzn i 1813 u kobiet) i 2534 zgonów (odpowiednio, 1546 i 988) spowodowanych RCC. Standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,2 i 2,2 (KRN 2011).

Etiologia jest nieznaną. Rolę odgrywają zarówno zaburzenia genetyczne, jak i czynniki nabyte.

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków), typ chromofobny (4–5% przypadków). Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Klasyczne objawy guza nerki (triada Virchowa): guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz, współwystępują obecnie tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanym.

Objawy podmiotowe obejmują: krwiomocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy, objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. Do objawów przedmiotowych zalicza się: guz w jamie brzusznej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty, obrzęk kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po lewej stronie) wskutek masywnego zajęcia węzłów chłonnych zaotrzewnowych oraz (rzadziej) bezpośredniego naciekania naczyń żylnych, wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie), nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji.

Leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych.

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, hypoxia inducible factor) - nie mają na razie znaczenia praktycznego].

5 lat przeżywa ok. 60% chorych, ale tylko <20% z przerzutami.

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2%.

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Oryginalny produkt leczniczy zawierający kapecytabinę – Xeloda, został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2001 roku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę znajdują się na wykazach leków refundowanych, w katalogu chemioterapii, jednak przypisane im kody ICD-10 nie obejmują kodu C64. Chemioterapia kapecytabiną jest finansowana ze środków publicznych w zakresie takich wskazań, jak: nowotwór złośliwy żołądka, nowotwór złośliwy jelita grubego, nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy sutka.

Kapecytabina w raku nerki jest finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, w 2012 r. nie wpłynął wniosek na reazliację przedmiotowego świadczenia, zaś w 2013 r., na 2 wnioski zrealizowano 2 świadczenia na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, leczenie przerzutowego RCC zależy od czynników prognostycznych oraz linii leczenia RCC. Do podstawowych interwencji należą: immunoterapia (IL-2, IFN- α) oraz terapia celowana (TKI, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej, bewacizumab – przeciwciała monoklonalne). Chemioterapia (tylko skojarzona) ma niewielkie znaczenie; jedynie dwie rekomendacje (NCCN i PUO) wspominają o możliwości zastosowania doksorubicyny w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną, w przypadku mRCC z różnicowaniem mięsakowatym (leczeniei kolejnej linii, 3 kategorii).

W ramach katalogu chemioterapii, ze środków publicznych są w Polsce refundowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum – C64.9 Nephroblastoma (guz Wilmsa), interferon alfa, interferonum alfa-2a, interferonum alfa-2b, temozolomidum, thiotepum, topotecanum i.v., vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum. Ponadto w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus.

Zgodnie z opinią eksperta: „Chemioterapia nie ma zastosowania u większości chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego. Wyjątek stanowią chorzy z rozpoznaniem raka kanalików zbiorczych i raka z różnicowaniem mięsakowatym, u których chemioterapia w stadium zaawansowanym może być rozważana (najczęściej – doksorubicyna i gemcytabina)”.

5. Ocena kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury.

Odnaleziono 1 systematyczne opracowanie wtórne (*Buti 2013*), którego celem była ocena efektywności klinicznej chemioterapii, w tym kapecytabiny u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. Do przeglądu włączono 46 badań klinicznych, głównie II fazy, obejmujących różne schematy chemioterapii stosowane w I, II lub III linii u pacjentów w przerzutowym stadium choroby. 16 badań dotyczyło kapecytabiny, w tym stosowanej w monoterapii, w skojarzeniu z gemcytabiną, immunoterapią lub terapią celowaną. Autorzy przeglądu wnioskuje, iż chemioterapia może wykazywać obiecującą aktywność przeciwnowotworową w niektórych przypadkach przerzutowego RCC, zwłaszcza w RCC mięsakowatym lub wysoko progresywnej choroby oraz po niepowodzeniu terapii celowanych i immunoterapii. Interesujące wyniki uzyskano dla leczenia skojarzonego doksorubicyna + gemcytabina lub gemcytabina + kapecytabina.

Jako uzupełnienie przeglądu *Buti 2013* do analizy klinicznej włączono dodatkowo 6 badań pierwotnych: *Marur 2008*, *Zheng 2012* (polichemioterapia), *Amato 2008*, *Oevermann 2000*, *Recchia 2000* (chemioimmunoterapia) oraz *Chung 2011* (skojarzenie z terapią celowaną).

Skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka nerki oceniano w 3 badaniach II fazy, które charakteryzowały się brakiem referencyjnej grupy kontrolnej i małą liczebnością próby. Dwa badania (*Petroli 2007* i *Wenzel 2003*) dotyczyły pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, którzy otrzymali terapię kapecytabiną w II lub III linii leczenia. W badaniu *Wenzel 2003* mediana TTP i OS dla monoterapii kapecytabiną w II i III linii leczenia wyniosły odpowiednio 6,5 i 11,5 miesięcy oraz 5 i 14,5 miesięcy. Kliniczną korzyść z leczenia (PR, MR lub SD) odniosło 83,4% pacjentów, w tym: 91,7% w II linii oraz 66,7% w III linii. W badaniu *Petroli 2007* wyniki leczenia były gorsze: u jednego pacjenta nastąpiła odpowiedź na leczenie (4,8%), u 42,8% zaobserwowano stabilizację choroby, mediana TTP oraz OS wyniosły odpowiednio 3,6 i 7,2 miesięcy, jednak większość włączonych do badania pacjentów odznaczała się wieloma ogniskami przerzutowymi i niskim indeksem prognostycznym. Badanie *Tsimafeyeu 2012* dotyczyło pacjentów z niejasnokomórkowym RCC, u których monoterapię kapecytabiną zastosowano w II lub III linii leczenia. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 26% pacjentów (CR-4%, PR 22%), mediana przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 10,1 i 18,3 miesięcy. We wszystkich badaniach kapecytabina była

dobrze tolerowana, u żadnego pacjenta nie wystąpiła toksyczność IV stopnia, a toksyczność III stopnia przekroczyła częstość 10% tylko w jednym badaniu.

Wśród badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z innym chemioterapeutyką, włączono do analizy 4 badania dotyczące kapecytabiny z gemcytabiną (*Van Veldhuizen 2009, Tannir 2008, Stadler 2006, Waters 2004*) oraz 2 badania odnoszące się do terapii skojarzonej: z docetaxelem (*Marur 2008*) oraz oksaliplatyną (*Zheng 2010*). Skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną, w 3 badaniach, wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi w zakresie od 8,4% po 11%, a nawet 15,8% w grupie otrzymującej wyższe dawki leków. Mediana PFS wyniosła od 4,6 do 7,6 mca (chemioterapia wysokodawkowa), przeżycie całkowite sięgało 14,2 (chemioterapia wysokodawkowa) do 17,9 mca. Profil bezpieczeństwa obejmował działania niepożądane zarówno 3 jak i 4 stopnia, głównie w postaci neutropenii. W badaniu *Van Veldhuizen 2009* pacjentom podano niższą dawkę kapecytabiny i gemcytabiny, co zaowocowało mniejszą częstością działań niepożądanych, zwłaszcza najcięższych, nie wpływając jednocześnie na skuteczność: odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 10% pacjentów, mediana PFS oraz OS wynosiły 5 i 23 miesiące.

W wyniku zastosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetaxelem, w badaniu *Marur 2008*, nie obserwowano odpowiedzi na leczenie, ale stabilizację choroby osiągnęło 40% pacjentów, z czego większość przedłużających się satbilizacji dotyczyła pacjentów z niejasnokomórkowym mRCC. Mediana TTP oraz OS wynosiła 1,8 i 11,1 miesiący. 1-roczy OS wyniósł 50% (90% CI: 0,33-0,66), 2-letni – 16% (90% CI: 0,04-0,28). Leczenie było dobrze tolerowane. Toksyczność 3. stopnia zaobserwowano u 40% pacjentów, a toksyczność 4. stopnia tylko u 4% (anemia u 1 pacjenta).

Schemat kapecytabina + oksaliplatyna, w I linii leczenia mRCC, w badaniu *Zheng 2010*, wiązał się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 38,1% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 7,5 mca.

W żadnym z ww. badań typ mięsakowaty nie stanowił większej części populacji, ani nie był przedmiotem oddzielnej subanalizy. Tylko w jednym badaniu (*Marur 2008*) wskazano, iż wśród 3 pacjentów z typem mięsakowatym RCC, u 2 nastąpiła stabilizacja choroby.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z immunoterapią włączono 9 badań II fazy bez komparatora oraz jedno randomizowane badanie kliniczne: *Walter 2012, Sunela 2010, Segota 2007, Amato 2006 (pilotażowe), Atzpodien 2006 (RCT), Padrik 2004, oraz: Amato 2008, Oevermann 2000, Recchia 2007*. W badaniach *Atzpodien 2006, Oevermann 2000* oraz *Recchia 2007* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z IFN- α , IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym. W pozostałych badaniach oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , w badaniu *Wenzel 2003* analizowano również skojarzenie z IFN- γ + IL-2.

Do wieloramiennego badania RCT *Atzpodien 2006* włączono 379 pacjentów (ramię A: IFN- α + IL-2 + kwasem 13-cis-retinowy, B: A + inhalowana IL-2, C: A + 5-FU, D: A + kapecytabina). Skuteczność oraz bezpieczeństwo kapecytabiny w skojarzeniu z immunoterapią oceniano w ramieniu D obejmującym 120 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4 i 16 miesięcy. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 32 pacjentów (26%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS, PFS i obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramieniem A i B oraz ramionami C i D. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia należało złe samopoczucie (28%) oraz utrata łaknienia (26%).

W badaniu *Oevermann 2000* odpowiedź na leczenie uzyskano dla 34% pacjentów (CR 7%, PR 27%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 40%, progresja u 27%. Toksyczność 2 i 3 stopnia związaną ze stosowaniem kapecytabiny zaobserwowano odpowiednio u 5 oraz 2 pacjentów i ograniczała się do zmęczenia, nudności/wymiotów, biegunki, zapalenia jamy ustnej, zapalenia skóry i zespołu ręka-stopą.

W badaniu *Recchia 2007* uzyskano większą odpowiedź na leczenie – 54% (CR 24%, PR 30%). Stabilizacja choroby wystąpiła u 34%, progresja u 12%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 14,7 i 27,9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, neutropenia i trombocytopenia 3 i 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 5% i 7% pacjentów.

W badaniu *Walter 2012* oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α , etorikoksybem oraz pioglitazonem, w II i III linii leczenia. Włączono 45 pacjentów. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 7,2 i 26,9 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskało 36% pacjentów, w tym u 9% była to odpowiedź kompletna. U 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby, u 24% nastąpiła progresja. Do zaobserwowanych AE 4. stopnia należały: zespół ręka-stopa (36%), biegunka (9%) i zapalenie płuc (4%).

Do badania *Sunela 2010* włączono 26 pacjentów z RCC, w badaniu oceniano skojarzenie kapecytabiny z pegylowanym IFN- α w I linii leczenia. Mediana PFS oraz OS wyniosły 7,5 i 17 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 27% pacjentów, u 4% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 42% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 15% nastąpiła progresja. U 46% pacjentów zaobserwowano występowanie toksyczności 3-4 stopnia, do najczęściej występujących należały: zmęczenie (23%), biegunka (15%) oraz nudności i wymioty (12%).

Badanie *Segota 2007* obejmowało 32 pacjentów z przerzutowym RCC, u których zastosowano w I linii leczenia skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana PFS i OS wyniosły 4,3 i 29,2 miesięcy. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 12% pacjentów, u 3% (n=1) wystąpiła odpowiedź kompletna. 38% pacjentów uzyskało stabilizację choroby, u 28% nastąpiła progresja. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 23 pacjentów. Do najczęściej występującej toksyczności 3. stopnia należał zespół ręka-stopa (34%). Toksyczność 4. stopnia zaobserwowano u 1 pacjenta – nudności/wymioty.

W badaniu pilotażowym *Amato 2006* oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo skojarzenia kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem w II/III linii leczenia. Progresję choroby zaobserwowano u 52% pacjentów. U 20% pacjentów uzyskano odpowiedź częściową (PR), stabilizacja choroby (SD) wystąpiła u 24%. Do najczęściej występujących toksyczności 3/4 stopnia należały: zespół ręka stopa, neuropatia, zmęczenie, niedokrwistość i zakrzepica żył głębokich.

W badaniu *Amato 2008* również oceniano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α oraz talidomidem, w I/II/III/IV linii leczenia przerzutowego RCC (gł. jasnokomórkowego). Mediana TTP i OS wyniosły 3,8 oraz 16+ miesięcy. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 30% pacjentów (CR 7%, PR 23%). Progresja choroby wystąpiła u 33%. Leczenie było dobrze tolerowane, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (30%), parestezje (17%) i zespół ręka-stopa (13%). Leukopenię 3/4 stopnia odnotowano u 83%.

Do badania *Padrik 2004* włączono 25 pacjentów z przerzutowym RCC, u których w I linii leczenia zastosowano skojarzenie kapecytabiny z IFN- α . Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 126 oraz 248 dni. Odpowiedź na leczenie (RR) uzyskano u 24% pacjentów, zaś u 36% stabilizację choroby. Toksyczność 3-4 stopnia odnotowano u 12 pacjentów, obejmowała: zmęczenie (33,3%), nudności (12,5%), zespół ręka-stopa (12,5%), brak łaknienia (8,3%), wymioty, niedokrwistość i neutropenię (wszystkie 4,2%).

W badaniu *Wenzel 2003* oprócz kapecytabiny w monoterapii oceniano również leczenie skojarzone z INF- α , a także z INF- γ + IL-2. Mediana TTP i OS wyniosły odpowiednio 4 i 8 miesięcy dla skojarzenia z INF- γ + IL-2 oraz 4+ i 6+ miesięcy dla skojarzenia z INF- α . Kapecytabina była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnej toksyczności 4. stopnia. Toksyczność 3. i 2. stopnia była generalnie niska i kontrolowana po dostosowaniu odpowiedniej dawki. W badaniu na podstawie porównania pośredniego wykazano podobną odpowiedź na leczenie oraz częstość i nasilenie objawów toksyczności u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub terapii skojarzonej z immunoterapią.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia kapecytabiny z terapią celowaną włączono 4 badania: *Jonasch 2010, Bellmunt 2010, Stadler 2008, Chung 2011*.

Retrospektywne badanie *Jonasch 2010* dotyczyło analizy skuteczności kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną i bevacizumabem w I/II linii leczenia. Do badania włączono 28 pacjentów z przerzutowym RCC. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 5,9 i 10,4 miesięcy. W publikacji nie podano danych nt. profilu bezpieczeństwa terapii, autorzy stwierdzają jednak, że skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem wykazuje akceptowalne bezpieczeństwo u pacjentów z pośrednim i złym rokowaniem w przerzutowym RCC.

W badaniu *Chung 2011* także oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 24% pacjentów (brak odpowiedzi całkowitej, PR 24%). Mediana PFS i OS wyniosły 5,3 i 9,8 miesięcy. Schemat był dobrze tolerowany. Toksyczność hematologiczna, zmęczenie i wysypka występowały najczęściej. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały drgawki (3%), sepsę (3%), perforację jelit (3%) oraz zator płucny/zakrzepicę żył głębokich (10%). Według autorów badania skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i bevacizumabem jest dość dobrze tolerowane i posiada umiarkowaną aktywność w leczeniu pacjentów z przerzutowym RCC, zwłaszcza u pacjentów ze złym rokowaniem, u których stosowano TKI.

W badaniu *Bellmunt 2010* oceniano skojarzenie kapecytabiny z gemcytabiną i sorafenibem. Mediana PFS i OS wyniosły 11,1 i 25,8 miesięcy. Większość zdarzeń niepożądanych było 1 i 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia obejmowały zmęczenie lub osłabienie (22%), zespół ręka-stopa (28%), zapalenie błony śluzowej (8%), biegunkę (5%), zakażenie (5%) oraz reakcję alergiczną, nadciśnienie i wysypkę (wszystkie 2%). Hematologiczną toksyczność 3. stopnia odnotowano u 9 pacjentów. Jeden zgon z powodu zatorowości płucnej odnotowano jako duszność 5. stopnia prawdopodobnie związaną z badanym lekiem.

W badaniu *Stadler 2008* ocenianą interwencją było skojarzenie kapecytabiny z 20-merem oligonukleotydu fosforotionianu komplementarnego z komponentem R2 reduktazy rybonukleotyduowej – GTI-2040. W publikacji opisano wyniki dla I i II fazy badania. Odpowiedzi na leczenie nieodnotowano u żadnego z pacjentów włączonych do badania II fazy. Mediana TTP i OS wyniosły 3,1 i 12,1 miesięcy. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla pacjentów włączonych do I i II fazy badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3. stopnia należały: limfopenia (18%), trombocytopenia (15%), zmęczenie/osłabienie (15%). Toksyczność 4. stopnia obejmowała m.in.: sepsę (9%), duszność/niedotlenienie (3%), migotanie/trzepotanie przedsionków (3%), zakrzepicę (3%). We wnioskach końcowych badania autorzy stwierdzili, że dalsze badania dotyczące skojarzenia GTI-2040 i kapecytabiny w przerzutowym RCC w analizowanej dawce i schemacie nie jest wskazane. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań mających na celu określenie powodu niskiej aktywności badanej interwencji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda, do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach URPL, EMA i FDA, odnaleziono dodatkowo 2 informacje o bezpieczeństwie stosowania kapecytabiny dotyczące przeciwwskazania stosowania kapecytabiny u chorych z ciężką niewydolnością nerek oraz ostrożnego stosowania u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek, a także konieczności zmodyfikowania dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny, jeśli są stosowane jednocześnie z kapecytabiną, ponieważ zaobserwowano u tych pacjentów istotne klinicznie wydłużenie czasu protrombinowego oraz INR.

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii.

Na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperckich, które wymieniały kapecytabinę tylko w kontekście chemioterapii skojarzonej z gemcytabiną, obok skojarzenia gemcytabiny z doksorubicyną, w ściśle określonych przypadkach raka nerki, tj. typie mięsakowatym, analizę ekonomiczną ograniczono tylko do tego schematu stosowania kapecytabiny.

Z uwagi na brak badania RCT, w którym porównywanoby schemat kapecytabina + gemcytabina ze schematem gemcytabina + doksorubicyna lub z jakimkolwiek innym komparatorem, odstąpiono od

wykonania analizy efektywności kosztów i szacowania współczynnika ICER. Na podstawie wyników analizy klinicznej obejmującej jednoramienne badania II fazy, dokonano analizy kosztów konsekwencji. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich medycznych różniących, tj. koszty leków oraz koszty podania.

Na podstawie odnalezionych badań II fazy można stwierdzić, iż chemioterapia skojarzona z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o różnej histologii, po niepowodzeniu immunoterapii, wiąże się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie u 8,4% do 15,8% pacjentów. Uzyskiwane przez pacjentów mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio: 4,6 do 7,6 mcy oraz 14,2 do 23 mcy. Ciężkie działania niepożądane dotyczyły głównie zaburzeń hematologicznych, które wyraźnie można zredukować zmniejszając dawki leków.

Na podstawie 2 badań II fazy oraz badania retrospektywnego, oceniającego zastosowanie schematu gemcytabina + doksorubicyna w terapii pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o nietypowej histologii (21-100% typu mięsakowatego), można stwierdzić, że od 3,4% do 37% pacjentów uzyskuje odpowiedź na leczenie. Mediana PFS i OS w badaniach wyniosła odpowiednio: 3,5-3,7 mca oraz 4,8-8,8 mca. Leczenie było dobrze tolerowane: nie obserwowano toksyczności IV stopnia, a toksyczność III stopnia, głównie hematologiczna i związana z przewodem pokarmowym nie przekraczała 14%.

Z porównania rocznych kosztów terapii skojarzonej z zastosowaniem kapecytabiny z gemcytabiną oraz gemcytabiny z doksorubicyną wynika, iż pierwszy ze schematów jest ponad dwukrotnie droższy (21 tys. vs 10 tys.).

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną, kapecytabina, stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych odstąpiono od wykonania analizy.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż rocznie wydaje się zaledwie kilka zgód na leczenie kapecytabiną pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym. W 2013 roku wydano 2 takie zgody (obydwie dotyczyły rozpoczęcia terapii) na łączną kwotę 9 171,39 PLN.

8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Odnaleziono 1 rekomendację kliniczną uwzględniającą ocenianą technologię. W rekomendacji NCCN 2014 chemioterapia - skojarzenie gemcytabiny i kapecytabiny jest określone jako leczenie 3. kategorii w RCC z różnicowaniem mięsakowatym.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania kapecytabiny w leczeniu raka nerki.

9. Status i warunki finansowania poza Polską

Nie odnaleziono dokumentów świadczących o refundacji kapecytabiny w leczeniu raka nerki w innych krajach.

10. Uwagi dodatkowe

brak

9. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny:

PUO 2013	Stelmach A., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego, (w:) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (pod red. M. Krzakowski). Tom I, Via Medica, Gdańsk 2013.
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

Informacje o leku:

ChPL Xeloda	ChPL Xeloda, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf ; (ostatnia aktualizacja ChPL: 22.07.2013 r.)
--------------------	--

Rekomendacje kliniczne:

EAU 2013	Ljungberg B., Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology 2013, http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LR.pdf
ESMO 2012	Escudier B., ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2012 Oct;23 Suppl 7:vii65-71.
NCCN 2014	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2014.
PUO 2013	Stelmach A., Potemski P., Nowotwory układu moczowo-płciowego, (w:) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (pod red. M. Krzakowski). Tom I, Via Medica, Gdańsk 2013.

Rekomendacje refundacyjne i stan finansowania na świecie:

brak

Badania pierwotne:

Amato 2006	Amato JR, Rawat A. Interferon- α plus capecitabine and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma: a pilot study. <i>Invest New Drugs</i> 2006; 24:171–175.
Amato 2008	Amato RJ, Mohammad T. Interferon- α plus capecitabine and thalidomide in patients with metastatic renal cell cancer. <i>J Exp Ther Oncol.</i> 2008;7(1):41-7.
Atzpodien 2006	Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, Soder M, Gertenbach U, Siebels M, et al. Interleukin-2/interferon- α 2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). <i>Br J Cancer</i> 2006; 95:463–469.
Bellmunt 2010	Bellmunt J, Trigo JM, Calvo E, Carles J, Pe' rez-Gracia JL, Rubio' J, et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase2 study (SOGUG-02-06). <i>Lancet Oncol</i> 2010; 11:350–357.
Chung 2011	Chung EK, Posadas EM, Kasza K, Karrison T, Manchen E, Hahn OM, Stadler WM. A phase II trial of gemcitabine, capecitabine, and bevacizumab in metastatic renal carcinoma. <i>Am J Clin Oncol.</i> 2011 Apr;34(2):150-4.
Jonasch 2010	Jonasch E, Lal LS, Atkinson BJ, Byfield SD, Miller LA, Pagliaro LC, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with the combination of gemcitabine, capecitabine and bevacizumab at a tertiary cancer centre. <i>BJU Int</i> 2010; 107:741–748.
Marur 2008	Marur S, Eliason J, Heilbrun LK, Dickow B, Smith DW, Baranowski K, Alhasan S, Vaishampayan U. Phase II trial of capecitabine and weekly docetaxel in metastatic renal cell carcinoma. <i>Urology.</i> 2008 Oct;72(4):898-

	902.
Oevermann 2000	<i>Oevermann K, Buer J, Hoffmann R, Franzke A, Schrader A, Patzelt T, Kirchner H, Atzpodien J. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2000 Sep;83(5):583-7.</i>
Padrik 2004	<i>Padrik P, Leppik K, Arak A. Combination therapy with capecitabine and interferon alfa-2a in patients with advanced renal cell carcinoma: a phase II study. Urol Oncol 2004; 22:387–392.</i>
Petrioli 2007	<i>Petrioli R, Paoletti L, Francini E, Marsili S, Pascucci A, Sciandivasci A, et al. Capecitabine as third-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma after failing immunotherapy. Anticancer Drugs 2007; 18: 817–820.</i>
Recchia 2007	<i>Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, Necozone S, Fumagalli L, Rea S. Multicenter phase II study of chemo-immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Immunother. 2007 May-Jun;30(4):448-54.</i>
Segota 2007	<i>Segota E, Mekhail T, Olencki T, Hutson TE, Dreicer R, Wacker B, et al. Phase II trial of capecitabine and rHu-interferon-a-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma, limited efficacy, and moderate toxicity. Urol Oncol 2007; 25:46–52.</i>
Stadler 2006	<i>Stadler WM, Halabi S, Rini B, Ernstoff MS, Davila E, Picus J, et al. Cancer and Leukemia Group B. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in metastatic renal cancer. Cancer 2006; 107:1273–1279.</i>
Stadler 2008	<i>Stadler WM, Desai AA, Quinn DI, Bukowski R, Poiesz B, Kardinal CG, et al. A phase I/II study of GTI-2040 and capecitabine in patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 2008; 61:689–694.</i>
Sunela 2010	<i>Sunela KL, Koskinen S, Kellokumpu-Lehtinen PL. A phase-II study of combination of pegylated interferon alfa-2a and capecitabine in locally advanced or metastatic renal cell cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66:59–67.</i>
Tannir 2008	<i>Tannir NM, Thall PF, Ng CS, Wang X, Wooten L, Siefker-Radtke A, et al. Capecitabine for metastatic renal cell cancer previously treated with immunotherapy and targeted agents. J Urol 2008; 180:867–872.</i>
Tsimafeyeu 2012	<i>Tsimafeyeu I, Demidov L, Kharkevich G, Petenko N, Galchenko V, Sinelnikov I, Naidzionak U. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of singleagent capecitabine in patients with non-clear cell metastatic renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2012; 35:251–254.</i>
Van Veldhuizen 2009	<i>Van Veldhuizen PJ, Hussey M, Lara PN Jr, Mack PC, Gandour-Edwards R, Clark JI, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced renal cell cancer. Am J Clin Oncol 2009; 32: 453–459.</i>
Walter 2012	<i>Walter B, Schrettenbrunner I, Vogelhuber M, Grassinger J, Bross K, Wilke J, et al. Pioglitazone, etoricoxib, interferon-a, and metronomic capecitabine for metastatic renal cell carcinoma: final results of a prospective phase II trial. Med Oncol 2012; 29:799–805.</i>
Waters 2004	<i>Waters JS, Moss C, Pyle L, James M, Hackett S, A'hern R, et al. Phase II clinical trial of capecitabine and gemcitabine in patients with metastatic renal carcinoma. Br J Cancer 2004; 91:1763–1768.</i>
Wenzel 2003	<i>Wenzel C, Locker GJ, Bartsch R, Pluschnig U, Mader R, Hussian D, et al. Capecitabine monotherapy and in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Anticancer Drugs 2003; 14:779–784.</i>
Zheng 2010 abstrakt	<i>Zheng ZD, Qu SX, Liu YY, Hao H, Zhang GJ, Xie XD. [Clinical controlled trial of first-line treatment for advanced kidney cancer]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012 Nov 13;92(42):2984-7.</i>
Nanus 2004	<i>Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer 2004; 101:1545–1551.</i>
Roubaud 2011	<i>Roubaud G, Gross-Goupil M, Wallerand H, de Clermont H, Dilhuydy MS, Ravaud A. Combination of gemcitabine and doxorubicin in rapidly progressive metastatic renal cell carcinoma and/or sarcomatoid</i>

	<i>renal cell carcinoma. Oncology 2011; 80 (3-4):214-218</i>
Haas 2011	<i>Haas NB, Lin X, Manola J, Pins M, Liu G, McDermott D, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. Med Oncol 2011; 29:261-267.</i>

Opublikowane przeglądy systematyczne:

Buti 2013	<i>Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, Ardizzoni A, Tortora G, Massari F. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. Anticancer Drugs. 2013 Jul;24(6):535-54.</i>
------------------	--

Opublikowane analizy ekonomiczne:

brak

Korespondencja

Lp.	Temat	Znak pisma	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie usunięcia świadczenia	MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14	2014-01-10
2	NFZ – prośba o dane	AOTM-DS-431-02(02)/AW/2014	2014-01-20
3	Prof. Krzakowski – prośba o opinię	AOTM-DS-431-02(03)/AW/2014	2014-01-21
4	Prof. Potemski – prośba o opinię	AOTM-DS-431-02(04)/AW/2014	2014-01-21
5	[REDAKTOWANE] – prośba o opinię	AOTM-DS-431-02(05)/AW/2014	2014-01-21
6	Prof. Krzakowski – opinia	Nr sekret. 305	2014-01-22

10. Załączniki

- Załącznik 1.** Strategia wyszukiwania i wykres Quorum
- Załącznik 2.** Preparaty zawierające kapecytabinę refundowane w ramach chemioterapii
- Załącznik 3.** Preparaty zawierające doksorubicynę i gemcytabinę refundowane w ramach chemioterapii
- Załącznik 4.** Charakterystyka badań pierwotnych

Załącznik 1.

Strategia wyszukiwania

MEDLINE (PubMed) Data wyszukiwania: 2 luty 2014 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Rekordy
20	(((((capecitabine[Text Word]) OR Xeloda[Text Word])) OR (N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine[Text Word]))) AND (((((((((((((((kidney neoplasm[Text Word]) OR kidney neoplasms[Text Word]) OR renal neoplasm[Text Word]) OR renal neoplasms[Text Word]) OR cancer of kidney[Text Word]) OR kidney cancers[Text Word]) OR kidney cancer[Text Word]) OR cancer of the kidney[Text Word]) OR kidney tumour[Text Word]) OR kidney tumours[Text Word]) OR kidney tumor[Text Word]) OR kidney tumors[Text Word])) OR renal cancer[Text Word])	50
19	(((((capecitabine[Text Word]) OR Xeloda[Text Word])) OR (N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine[Text Word]))	3890
18	((((((((((((((((((kidney neoplasm[Text Word]) OR kidney neoplasms[Text Word]) OR renal neoplasm[Text Word]) OR renal neoplasms[Text Word]) OR cancer of kidney[Text Word]) OR kidney cancers[Text Word]) OR kidney cancer[Text Word]) OR cancer of the kidney[Text Word]) OR kidney tumour[Text Word]) OR kidney tumours[Text Word]) OR kidney tumor[Text Word]) OR kidney tumors[Text Word]) OR renal cancer[Text Word])	56084
17	kidney tumors[Text Word]	1119
16	kidney tumor[Text Word]	608
15	kidney tumours[Text Word]	231
14	kidney tumour[Text Word]	125
13	cancer of the kidney[Text Word]	393
12	renal cancers[Text Word]	433
11	renal cancer[Text Word]	3604
10	kidney cancers[Text Word]	293
9	kidney cancer[Text Word]	2317
8	cancer of kidney[Text Word]	16
7	renal neoplasms[Text Word]	714
6	renal neoplasm[Text Word]	365
5	kidney neoplasms[Text Word]	53408
4	kidney neoplasm[Text Word]	66
3	N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine[Text Word]	4
2	Xeloda[Text Word]	240
1	capecitabine[Text Word]	3879

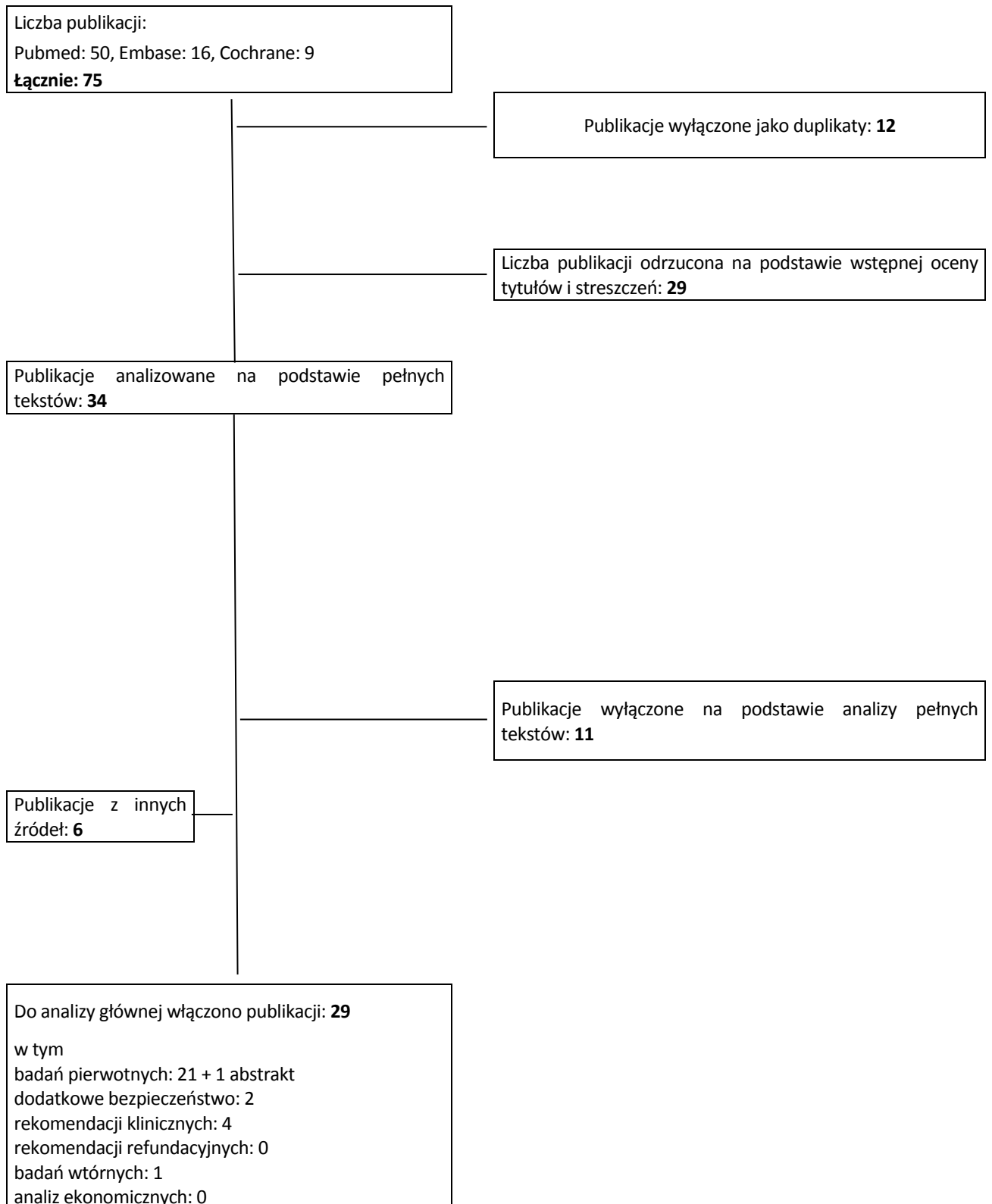
EMBASE (data wyszukiwania: 2 luty 2014 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Rekordy
19	#17 AND #18	16
18	#3 OR #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	9 372
17	#1 OR #2	5 679
16	'kidney tumors':ab,ti AND [embase]/lim	973
15	'kidney tumor':ab,ti AND [embase]/lim	581
14	'kidney tumours':ab,ti AND [embase]/lim	226
13	'kidney tumour':ab,ti AND [embase]/lim	129
12	'cancer of the kidney':ab,ti AND [embase]/lim	160
11	'renal cancers':ab,ti AND [embase]/lim	487
10	'renal cancer':ab,ti AND [embase]/lim	3 856
9	'kidney cancers':ab,ti AND [embase]/lim	277
8	'kidney cancer':ab,ti AND [embase]/lim	2 465
7	'cancer of kidney':ab,ti AND [embase]/lim	8
6	'renal neoplasms':ab,ti AND [embase]/lim	701

5	'renal neoplasm':ab,ti AND [embase]/lim	369
4	'kidney neoplasms':ab,ti AND [embase]/lim	69
3	'kidney neoplasm':ab,ti AND [embase]/lim	47
2	Xeloda:ab,ti AND [embase]/lim	291
1	capecitabine:ab,ti AND [embase]/lim	5 607

The Cochrane Library (data wyszukiwania: 2 luty 2014 r.)

L.p.	Słowa kluczowe	Rekordy
14	#4 and #13	9
13	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	1999
12	kidney tumor:ti,ab,kw	592
11	kidney tumour:ti,ab,kw	592
10	cancer of the kidney:ti,ab,kw	553
9	renal cancer:ti,ab,kw	852
8	kidney cancer:ti,ab,kw	611
7	cancer of kidney:ti,ab,kw	582
6	renal neoplasm:ti,ab,kw	1137
5	kidney neoplasm:ti,ab,kw	976
4	#1 or #2 or #3	547
3	N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine:ti,ab,kw	0
2	Xeloda:ti,ab,kw	46
1	capecitabine:ti,ab,kw	540

Diagram QUORUM

Zal. 2.

Preparaty kapecytabiny refundowane w ramach chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5055565707531	1006.0, Capecitabinum	192,78	181,44	bezpłatne	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5055565707548		1284,82	1209,6		
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5055565709153		385,56	362,88		
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456		192,78	181,44		
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463		1292,76	1209,6		
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991072971		192,78	181,44		
Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991072988		1247,4	1209,6		
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991004699		1224,72	1209,6		
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991004736		183,71	181,44		
Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991015657		183,71	181,44		
Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991015695		1224,72	1209,6		
Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990958184		181,44	181,44		
Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990958191		1209,6	1209,6		
Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	4037353015395		183,71	181,44		
Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg	28 tabl.	4037353015401		171,47	169,34		
Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	4037353015418		1224,72	1209,6		
Coloxet, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991013646		198,45	181,44		
Coloxet, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991013783		1323	1209,6		
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991011079		184,28	181,44		
Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909991011147		368,55	362,88		
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	1228,5	1209,6			
Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	281,18	181,44			
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1865,15	1209,6			

Zal. 3.

Preparaty doxorubicyny i gemcytabiny refundowane w ramach chemioterapii

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	11,48	9,07	bezpłatne	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	38,56	38,56	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	11,48	9,07	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	38,56	38,56	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	9,41	9,07	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1927,8	1927,8	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,46	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	45,36	45,36	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	90,72	90,72	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	181,44	181,44	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,89	9,07	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	31,75	18,14	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	40,82	40,82	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	108,86	108,86	bezpłatne	0

mg/ml							
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	145,15	145,15	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,71	7,71	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	38,57	38,57	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4512,19	4512,19	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	20,41	20,41	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	75,98	75,98	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	147,42	147,42	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	179,03	104,33	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	38,62	20,87	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	391,23	208,66	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	21,78	20,87	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	67,31	67,31	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	20,86	20,86	bezpłatne	0

Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	104,33	104,33	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	208,66	208,66	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	39,69	20,87	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	198,45	104,33	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	396,9	208,66	bezpłatne	0

Zal. 4.

Charakterystyka badań włączonych do przeglądu *Buti* 2013

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tsimafeyu 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe</p>	<p>CAP p.o. 2500 mg/m²/ dzień bid przez 14 dni</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p> <p>Ilość cykli (mediana[zakres]): 5 (2-10)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli z histologicznie potwierdzonym niejasnokomórkowym przerzutowym RCC (jasnokomórkowy < 50%), - ECOG < 2, - mierzalna choroba progresywna, - nie więcej niż 2 wcześniejsze terapie cytokinami i celowane leczenie systemowe w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, - odpowiednia funkcja szpiku kostnego, wątroby oraz nerek. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemoterapia w leczeniu przerzutowego RCC stosowana przed badaniami przesiewowymi oraz współistniejące nowotwory, - infekcja lub zaburzenia wpływające na możliwość otrzymania leczenia, - niestabilne przerzutu do mózgu przez ≥ 6 mcy. 	<p>Populacja: Pacjenci z niejasnokomórkowym przerzutowym RCC.</p> <p>Liczebność populacji: 51 (M-37, K-14)</p> <p>Wiek [mediana(zakres)]: bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.
<p>Petrioli 2007</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]:</p>	<p>CAP p.o. 2500 mg/m² bid przez 14 dni (III linia leczenia)</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p> <p>Ilość cykli (mediana[zakres]): 5 (1-13)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie potwierdzony przerzutowy lub zaawansowany nieresekcyjny jasnokomórkowy RCC, - dwuwymiarowo mierzalna lub ocenialna choroba, - ECOG ≤ 2, - wiek ≥ 18 lat, - bez dowodów przerzutów do mózgu, - odpowiednia funkcja układu krwiotwórczego (leukocyty ≥ 3000/mm³, hemoglobina ≥ 10 g/dl, płytki krwi ≥ 100 000/mm³), nerek (stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 2 mg/dl), wątroby (stężenie bilirubiny w osoczu ≤ 2 mg/dl), - progresja po I lub II linii leczenia immunoterapią, 	<p>Populacja: Pacjenci z jasnokomórkowym przerzutowym lub zaawansowanym RCC po niepowodzeniu immunoterapii.</p> <p>Liczebność populacji: 21 (M-13, K-8)</p> <p>Wiek [mediana(zakres)]: 61 lat (46-77)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
			<p>– dopuszczalna wcześniejsza chemioterapia.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>– wcześniejsze leczenie 5-fluorouracylem lub kapecytabiną.</p>		
<p>Wenzel 2003</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Hoffman-la Roche, Roche-Austria, Vienna, Austria</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, wieloramienne</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 10,5+m-cy (3–50+)</p>	<p>CAP p.o. 2500 mg/m²/dzień bid przez 14 dni</p> <p>CAP p.o. 2500 mg/m²/dzień bid przez 14 dni + INF-γ1b 100 mg/dzień 5 razy/tydz. w 1. i 2. tyg. i IL-2 4,5 MU/dzień przez 4 kolejne dni w 3. i 4 tyg.</p> <p>CAP p.o. 2500 mg/m²/dzień bid przez 14 dni + IFN-α MioIE/dzień 3 razy/ tydz.</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p> <p>Ilość cykli (mediana[zakres]): 6 (3-36)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>– histologicznie potwierdzony przerzutowy RCC w zaawansowanym stadium, – wiek 19-80 lat, – stan sprawności wg Karnofsky'ego > 70%, – oczekiwana długość życia > 3 miesiące, – odpowiednia funkcja narządów określone na podstawie liczby WBC ≥ 3500/μl, liczby płytek krwi ≥ 100 000/μl, hematokryt ≥ 30%, poziom bilirubiny i kreatyniny w osoczu ≤ 1,25 górnej granicy normy (GGN) instytucji, – świadoma zgoda pacjenta, – do leczenia kwalifikowali się również pacjenci z kontrolowanymi przerzutami do mózgu po resekcji chirurgicznej lub leczeniu 1/2-kinife,</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>– leczenie cytostatykami z powodu innego nowotworu, – kobiety w ciąży lub karmiące (obowiązkowa odpowiednia antykoncepcja), – niekontrolowane infekcje.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym jasnokomórkowym RCC Liczebność populacji: 54 (M-40, K-14) Wiek [mediana(zakres)]: 58 lat (47–76)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.
Van Veldhuizen	Prospektywne	CAP p.o. 625 mg/m ²	Kryteria włączenia:	Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC	• skuteczność,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p>2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Cancer Institute, Roche Laboratories</p>	<p>badanie kliniczne II fazy, wieloośrodkowe, jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 21,6 m-ca (15,3-27,3)</p>	<p>bid (1250 mg/m²/dzień) od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 900 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu</p> <p>Czas trwania cyklu: 28 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony RCC – M1 lub nieresekcyjny guz pierwotny, - mierzalna choroba zgodnie z RECIST, - dozwolona wcześniejsza immunoterapia (1 lub 2) – interferon i/lub IL-2, - możliwa wcześniejsza radioterapia, gdy leczeniu poddano mniej niż 25% szpiku kości, - możliwa wcześniejsza resekcja guza pierwotnego, gdy pacjenci odpowiednio odzyskali siły po operacji, - stan sprawności Zubroda 0-2 wraz z odpowiednią funkcją układu krwiotwórczego, wątroby i nerek. - świadoma zgoda pacjenta. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza chemioterapia RCC. 	<p>Liczebność populacji: 40 (M-32, K-8) Wiek [mediana(zakres)]: 61,3 lat (36-80,3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • toksyczność.
<p>Tannir 2008</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Roche and Eli Lilly and Company</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, jednoramienne</p>	<p>CAP p.o. 830 mg/m² bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. 1000 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu cyklu</p> <p>Czas trwania cyklu: 28 dni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC Liczebność populacji: 83 (M-65, K-18) Wiek [mediana(zakres)]: 61 (36-78)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.
<p>Walter 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, wieloośrodkowe</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 26,1 m-ca</p> <p>Czas trwania</p>	<p>Etorikoksyb p.o. 60 mg + pioglitazone p.o. 60 mg/dzień i IFN-α s.c. 4,5 MU 3 razy/tydzień + CAP p.o. 1000 mg/m²bid przez 14 dni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - świadoma zgoda, - progresywny przerzutowy (zgodnie z RECIST) i miejscowo nawracający lub kontralateralny nieresekcyjny RCC, w przypadku braku wskazań do nefrektomii ze względu na brak możliwości wykonania operacji, histologię potwierdzano w miejscu występowania przerzutów, - dozwolone wcześniejsze leczenie systemowe w 	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC (progresja choroby) Liczebność populacji: 45 Wiek [mediana(zakres)]: 63 lata (45-76)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
	leczenia [mediana (95% CI)]: 10,5 m-cy (7,2-14,7)	Czas trwania cyklu: 21 dni	tym chemioterapia, immunoterapia lub leki antyangiogenne takie jak talidomid i/lub IFN- α , – kryteria ECOG Kryteria wykluczenia: – wcześniejsze leczenie pioglitazonem i kapecytabiną.		
Sunela 2010 <i>Źródła finansowania:</i> Competitive Research Funding of Tampere University Hospital, Pirkanmaa Hospital District	Prospektywne badanie kliniczne II fazy, Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 10,5 m-cy (0–50)	CAP p.o. 2000 mg/m ² /dzień bid przez 14 dni cyklu + PEG-IFN- α -2a s.c. 180 μ g raz/tydzień Czas trwania cyklu: 21 dni Ilość cykli (mediana [zakres]): 5,5 (1-18)	Kryteria włączenia: – wiek 18-80, – świadoma zgoda, – histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy RCC z lub bez wcześniejszej nefrektomii, – ocenialna lub mierzalna choroba (RECIST), – stan sprawności Zubroda 0-2, – odpowiednia funkcja nerek (kreatynina w osoczu < 180 mmol/l) i wątroby (bilirubina, AST i glutamylotransferaza <1,5 GGN) Kryteria wykluczenia: – kobiety w ciąży lub karmiące piersią, – nowotwory złośliwe inne niż RCC, z wyłączeniem podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry i raka szyjki macicy in situ, – przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym, – przewlekła niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, – historia ciężkiej choroby nerek, wątroby, neurologicznej lub psychicznej, – nieleczona depresja, – poważna infekcja lub radioterapia szerokokątna w ciągu 4 tyg., – wcześniejsze leczenie za pomocą interferonu.	Populacja: Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RCC Liczebność populacji: 26 (M-16, K-10) Wiek [mediana(zakres)]: 63,5 lat (46-81)	• skuteczność, • toksyczność.
Segota 2007	Prospektywne badanie kliniczne II	Pierwszych 14 pacjentów:	Kryteria włączenia: – \geq 18 lat,	Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC Liczebność populacji: 32 (M-21, K-11)	• skuteczność • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>fazy</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 29,4 m-ca (20,3-44,4)</p>	<p>CAP p.o. 1000 mg/m² bid 1.-14. dzień i 22.-36. dzień Kolejni (redukcja dawki): CAP p.o. 825 mg/m² bid 1.-14. dzień i 22.-36. dzień + rHuIFNα-2a* s.c. 3,0 MU/m² 3razy/tydzień</p> <p>Czas trwania cyklu: 36 dni</p> <p>Ilość cykli (mediana [zakres]): 2 (1-17)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - mierzalny, histologicznie potwierdzony RCC, - ECOG ≤ 1, - oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące, - również pacjenci z kontrolowanymi przerzutami do mózgu po resekcji lub leczeniu gamma-knife, - hemoglobina > 9,5 g/dl, WBC > 3 000/l, płytki krwi > 100 000/l, całkowita bilirubina ≤ 1,5 mg/dl, AST ≤ 5× norma, kreatynina w osoczu ≤ 1,5 mg/dl (u pacjentów po nefrektomii ≤ 2 mg/dl), wapń w osoczu ≤ 12 mg/dl, - świadoma zgoda. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - historia nowotworu innego niż RCC w ciągu 3 lat, z wyjątkiem: raka podstawnomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ i innych nowotworów leczonych z intencją wyleczenia i całkowita remisją choroby przez 3 lata, - miejscowe lub systemowe infekcje wymagające antybiotyków w ciągu ostatnich 28 dni, - kliniczne lub na podstawie TK dowody występowania niekontrolowanych przerzutów do centralnego układu nerwowego, - istotne klinicznie zaburzenia czynności serca i/lub New York Heart Association Functional Classification III lub IV, - niewielkie ryzyko medyczne ze względu na niezdolny charakter choroby, - przeszczep głównych narządów, seropozytywność dla HIV lub antygenu powierzchniowego HBV. 	<p>Wiek [mediana(zakres)]: 63 lata (24-80)</p>	
<p>Amato 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie pilotażowe</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: bd</p>	<p>CAP p.o. 1900 mg/m² bid przez 14 dni + IFNα s.c. 1 mIU codziennie + talidomid 200 mg/dzień przez pierwsze 7 dni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda, - wcześniej 1 schemat leczenia chemioterapią przerzutowego RCC, - ≤ 2 wcześniejsze schematy leczenia immunoterapią, - wiek ≥ 18, 	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC Liczoność populacji: 27 (M-20, K-7) Wiek [mediana(zakres)]: 56,5 (42-76)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
		<p>(potem 400 mg/dzień codziennie)</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności Zubroda ≤ 3, - oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni, - odzyskanie pełnej sprawności po wcześniejszej operacji lub radioterapii, - odpowiednia funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego, - antykoncepcja u pacjentów w wieku rozrodczym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jednoczesna chemioterapia, radioterapia lub operacja stosowana w leczeniu innego nowotworu, - aktywne przerzuty do mózgu, - niestabilny stan zdrowia (np. niekontrolowana cukrzyca lub nadciśnienie), - poważna infekcja, - dysfunkcja serca lub płuc (w tym niestabilna przewlekła niewydolność serca, niekontrolowane arytmie, niestabilne zaburzenia krzepnięcia, lub niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego), - ciąża, karmienie piersią, - terapia z użyciem z dowolnego badanego środka w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania. 		
<p>Atzpodien 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Deutsche Krebshilfe, Wilhelm-Sander-Stiftung, Deutsche Gesellschaft zur Förderung immunologischer Krebstherapien</p>	<p>Badanie RCT, wieloośrodkowe, wieloramienne</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 18 m-cy (0-83)</p>	<p>A: IFN-α-2a s.c. (5×10^6 IU/m², dzień 1, tydzień 1 i 4; dzień 1, 3, 5, tydz. 2-3; 10×10^6 IU/m², dzień 1, 3, 5, tydz. 5-8) + IL-2 s.c. (10×10^6 IU/m², bid, dni 3-5, tydz. 1 i 4; 5×10^6 IU/m²,</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie potwierdzony progresywny lub nieresekcyjny przerzutowy RCC, - oczekiwana długość życia > 3 miesięcy, - stan sprawności Karnofsky'ego > 80%, - wiek 18-80 lat, - liczba białych krwinek > 3500/μl, - liczba płytek krwi > 100 000 /μl, - hematokryt > 30%, - stężenie bilirubiny i kreatyniny w osoczu <1,25 \times GGN. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Populacja: Pacjenci z progresywnym przerzutowym RCC (grupa I: przerzuty do płuc, OB ≤ 70 mm/h, liczba neutrofilii ≤ 6000/μl; grupa II: pozostali)</p> <p>Liczebność populacji: 379 [2 grupy: I-143 (ramię A-78, B-65); II-236(ramię C-116, D-120)], M-275, K-104</p> <p>Wiek [mediana(zakres)]: 60 lat (28-79)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
e.V.		<p>dzień 1, 3, 5, tydz. 2 i 3) + kwas 13-cis-retinowy p.o. (20 mg 3 × dziennie) przez 8 tygodni B: A + inhalowana IL-2 (9×10⁶ IU/2.5 ml roztworu podstawowego 4 razy/dzień, dni 1–5, tydz. 2 i 3 oraz 5–8) C: A + 5-FU i.v. (1000 mg/m², dzień 1, tydz. 5–8) D: A + CAP p.o. (1000 mg/m² bid, dni 1–5, tydz. 5–8)</p> <p>Czas trwania cyklu: 8 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – zastoinowa niewydolność serca, ciężka choroba wieńcowa, arytmie, – kliniczne objawy choroby ośrodkowego układu nerwowego lub zaburzenia napadowe, – HIV, – przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, – jednoczesne leczenie kortykosteroidami, – chemioterapia lub leczenie immunomodulujące w ciągu ostatnich 4 tygodni, – ciąża, karmienie piersią. 		
<p>Padrik 2004</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Badanie prospektywne II fazy</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 8,4 m-cy (18-21)</p>	<p>CAP p.o. 1250 mg/m² bid przez 14 dni + INFα-2a s.c. 6 MU 3x/tydzień</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p> <p>Ilość cykli (mediana [zakres]):</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wiek 18-75 lat, – świadoma zgoda, – histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany (nieresekcyjny guz pierwotny) lub przerzutowy (M1 według klasyfikacji TNM) RCC, – wcześniejsza chemo-, immunoterapia lub terapia hormonalna, – mierzalna choroba, – stan sprawności ECOG 0-2, – odpowiednie funkcjonowanie układu 	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC Liczebność populacji: 25 (M-18, K-7) Wiek [mediana(zakres)]: 57,2 (41-73)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
		5,2 (1-12)	<p>krwiotwórczego, nerek i wątroby (liczba neutrofilii $\geq 2000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina $\geq 10\ \text{g/dl}$, bilirubina $\leq 1\ \text{GGN}$, AST i ALAT $\leq 2,5\ \text{GGN}$, fosfataza alkaliczna $\leq 5\ \text{GGN}$, stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 175\ \mu\text{mol/l}$).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przerzuty do centralnego układu nerwowego, - ciąża lub karmienie piersią, - wcześniejsze lub równoczesne występowanie nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ), - niewydolność serca lub patologia serca (udokumentowany zawał serca w ciągu ostatnich 8 tyg. lub nadciśnienie niereagujące na leczenie), - występowanie infekcji. 		
<p>Stadler 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy, wieloośrodkowe</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 26 m-cy</p>	<p>CAP p.o. $830\ \text{mg/m}^2$ bid od 1. do 21. dnia cyklu + GEM i.v. $1000\ \text{mg/m}^2$ w 1., 8. i 15. dniu cyklu</p> <p>Czas trwania cyklu: 28 dni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie potwierdzony przerzutowy lub nieresekcyjny RCC, - stan sprawności Zubroda 0-2, - mierzalna choroba wg RECIST, - brak znaczącej choroby sercowo-naczyniowej zdefiniowanej jako brak zawału mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania oraz brak istotnej klinicznie niewydolności serca, choroby wieńcowej lub arytmii, - brak historii zespołu złego wchłaniania, - prawidłowa czynność narządów: granulocyty $> 1500/\mu\text{L}$, płytki krwi $> 100\ 000/\mu\text{l}$, bilirubina $< 1,5 \times$ górna granica normy, klirens kreatyniny $> 30\ \text{ml/minutę}$, - świadoma zgoda pacjenta. <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC</p> <p>Liczebność populacji: 56 (M-43, K-13)</p> <p>Wiek [mediana(zakres)]: 62 lata (54-69)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p>Waters 2004</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]:</p>	<p>CAP p.o. 1300 mg/m² bid od 1. do 14. dnia cyklu + GEM i.v. 1200 mg/m² w 1. i 8. dniu cyklu</p> <p>Czas trwania cyklu: 21 dni</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza ekspozycja na gemcytabinę lub fluoropirymidyny, - ciąża, karmienie piersią - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy RCC każdego podtypu histologicznego, - jedna lub więcej klinicznie lub radiologicznie mierzalnych zmian o średnicy co najmniej 1 cm poza polem poprzedniej radioterapii, - ECOG 0-2, - wiek ≥ 18 lat, - oczekiwana długość życia co najmniej 12 tyg., - odpowiednia funkcja narządów: liczba neutrofilii ≥ 1500/μl, płytki krwi ≥ 100 000/μl, hemoglobina ≥ 10 g/dl, stężenie kreatyniny w osoczu < 3× GGN lub klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min; ALAT, AST i fosfataza alkaliczna < 1,5 × GGN, - dozwolone wcześniejsze leczenie przerzutowego RCC w tym interferon-α, IL-2 lub w połączeniu z biochemioterapią 5-FU w bolusie, - świadoma zgoda pacjenta. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie gemcytabiną, kapecytabiną lub infuzją 5-FU, - pacjenci nie leczeni wcześniej immunoterapią, dla których była ona odpowiednia, - poważne lub niekontrolowane choroby niezłośliwe, - historia nowotworów złośliwych, które mogły kolidować z protokołem leczenia lub oceną wyników, - kobiety w ciąży/karmiące piersią (obowiązkowa antykoncepcja dla osób w wieku rozrodczym, aktywnych seksualnie). 	<p>Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC</p> <p>Liczebność populacji: 21 (M-15, K-6)</p> <p>Wiek [mediana(zakres)]: 57 lat (36-2?)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność, • toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
Jonasch 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Badanie retrospektywne II fazy Okres obserwacji [mediana (zakres)]:	CAP (średnia dawka 2730 mg/dzień) + GEM (średnia dawka 786,07 mg/m ²) co 2 tyg. + bevacizumab (średnia dawka 10mg/kg) co 2 tyg. Czas trwania cyklu: 21 dni Ilość cykli (mediana [zakres]):	Kryteria włączenia: Dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jeden kurs leczenia gemcytabiną, kapecytabiną i bevacizumabem w okresie badania. Kryteria wykluczenia: bd	Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC leczeni wcześniej cytokinami i lekami celowanymi Liczebność populacji: 28 (M-23, K-5) Wiek (średnia): 55,7	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność
Bellmunt 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Bayer Schering Pharma, Instituto de Salud Carlos III, Fundació Privada Cellex	Badanie prospektywne II fazy, wieloośrodkowe Okres obserwacji [mediana (zakres)]: 15,5 m-ca (1,2-28,7) Czas trwania leczenia [mediana (zakres)]: 8,5 m-ca (0,1-26,9)	CAP p.o. 500 mg/m ² bid 1-14 dzień + GEM i.v. 1000 mg/m ² dzień 1. i 8. + sorafenib p.o. 400 mg bid 1-21 dzień przez 6 cykli, następnie sorafenib w monoterapii Czas trwania cyklu: 21 dni	Kryteria włączenia: – wiek ≥ 18, – mierzalny histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nieresekcyjny przerzutowy RCC, – immunoterapia nieodpowiednia lub potencjalny brak tolerancji. – pośrednie lub niskie ryzyko MSKCC, – stan sprawności ECOG 0-1, – oczekiwana długość życia ≥ 12 miesięcy, – odpowiednia funkcja układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i szpiku kostnego (neutrofile ≥ 1500/μl, płytki krwi ≥ 100 000/μl, hemoglobina ≥ 100 g/l, bilirubina < 1,5×GGN, AST/ALAT < 2,5×GGN lub <5×GGN w przypadku przerzutów do wątroby, amylaza i lipaza < 1,5×GGN, stężenie kreatyniny w osoczu < 2×GGN, czas protrombinowy (PT) lub czas częściowej tromboplastyny (PTT) <1,5×GGN, – świadoma zgoda. Kryteria wykluczenia: – wcześniejsze lub jednoczesne leczenie	Populacja: Pacjenci z jasnokomórkowym przerzutowym RCC Liczebność populacji: 40 (M-24, K-16) Wiek [mediana(zakres)]: 63,4 (22,,9-84,8)	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność toksyczność.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
			chemioterapeutykami lub środkami antyangiogennymi, – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, – trwające lub poważne problemy zdrowotne.		
Stadler 2008 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Badanie prospektywne I/II fazy Okres obserwacji [mediana (zakres)]: bd	CAP p.o. 880 mg/m ² bid + GTI-2040 i.v. 185 mg/m ² przez 21 dni Czas trwania cyklu: 28 dni Ilość cykli (mediana [zakres]): bd	Kryteria włączenia: – histologicznie/cytologicznie potwierdzony przerzutowy RCC, – mierzalna choroba wg RECIST, – stan sprawności Karnofsky'ego ≥ 70%, – odpowiednia funkcja narządów (normalny PT/PTT, hemoglobina > 10 g/dl, WBC > 3,0/μl, liczba neutrofilii > 1500/μl, liczba płytek krwi > 80 000/μl, kreatynina ≤ 1,6 mg/dl, bilirubina < 1,5 mg/dl, AST i ALAT < 2×GGN, – świadoma zgoda. Kryteria wykluczenia: – wcześniejsze leczenie za pomocą leków anty-sensownych lub fluoropirymidyny, – terapia innymi lekami w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, – ciąża, pacjenci nie chcący przestrzegać schematu antykoncepcji, – inny nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat, – tendencja do poważnego krwawienia, – stosowanie aspiryny, – poważna infekcja.	Populacja: Pacjenci z przerzutowym RCC Liczebność populacji: 33 Wiek [mediana(zakres)]: 61 (37-79)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność • toksyczność.