



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Kapecytabina w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

Nr: BOR.434.21.2016

Data ukończenia: lipiec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UPDRS	ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scales, skala oceny ruchowych i behawioralnych objawów choroby Parkinsona
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Technologia oceniania	6
2.1.1. Informacje podstawowe	6
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	6
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	6
2.2. Problem zdrowotny	7
2.3. Technologie alternatywne	9
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
3. Analiza kliniczna	14
3.1. Metodologia analizy klinicznej	14
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	16
3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	16
3.2.2. Opinie eksperckie	19
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	20
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	21
5. Kluczowe informacje i wnioski	22
6. Źródła	24
7. Załączniki	25
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	25
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	26

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-07-04

PLA.4600.365.2016.JT

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Kapecytabina	Kod ICD-10: C25 wraz z rozszerzeniami: Nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających kapecytabinę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją
Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5055565707531	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 C75.9 Gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5055565707548	
Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg, 60 szt., 5055565709153	
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5909991003456	
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5909991003463	
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5909991004699	
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5909991004736	
Ecansya, tabl. powl., 150 mg, 60 tabl., 5909991011079	
Ecansya, tabl. powl., 300 mg, 60 tabl., 5909991011147	
Ecansya, tabl. powl., 500 mg, 120 tabl., 5909991011239	
Symłoda, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5909991000448	
Symłoda, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5909991000455	
Vopecidex, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5909991034047	
Vopecidex, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5909991034139	
Xeloda, tabl. powl., 150 mg, 60 szt., 5909990893416	
Xeloda, tabl. powl., 500 mg, 120 szt., 5909990893515	

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Capecitabine Actavis	Actavis Group PTC ehf.
Capecitabine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Ecansya	Krka, d.d., Novo mesto
Symloida	SymPhar Sp. z.o.o.
Vopecidex	PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
Xeloda	Roche Registration Ltd.
Capecitabine Accord	Accord Healthcare Limited

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) w związku art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 04.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.365.2016.JT Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków zawierających substancję czynną: kapecytabina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Kod ATC: L01 BC 06, cytostatyk (antymetabolit)

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa, jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). CAP jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych CAP wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę 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.

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Kapecytabina zarejestrowana jest do stosowania w następujących wskazaniach:

- Leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa);
- Leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami;
- Leczenie I-ego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny;
- W skojarzeniu z docetakselem 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.
- Wskazana w monoterapii u pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Do tej pory Agencja nie oceniała zasadności finansowania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w ocenianym wskazaniu. W 2014 roku oceniano zasadność usunięcia świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznania zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 oraz temozolomidu i kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9, realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie leków zawierających substancję czynną irinotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki, nowotwory złośliwe trzonu trzustki, nowotwory złośliwe trzustki przekraczające jej granice i nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) podawanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego irinotekan, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie: Irinotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9 jest lekiem, w chemioterapii wielolekowej poprawiającym komfort i przedłużającym życie chorych na zaawansowanego raka trzustki.</p> <p>Brak przekonujących dowodów naukowych wskazujących na przydatność w monoterapii i leczeniu skojarzonym leków zawierających substancje czynne temozolomid i kapecytabinę w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C25.9.</p>
Rekomendacja nr 34/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie kapecytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną kapecytabinę w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.9 (nowotwory złośliwe trzustki nieokreślone) realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Brak jest jednoznacznych dowodów naukowych wskazujących na lepszą skuteczność podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w porównaniu do gemcytabiny w monoterapii. Ponadto zgodnie z opinią eksperta klinicznego: dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań, które potwierdziłyby większą wartość kapecytabiny w porównaniu do fluorouracylu w schematach wielolekowej chemioterapii raka trzustki.</p>

2.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja

Kod ICD-10: C25 wraz z rozszerzeniami: nowotwory złośliwe trzustki

Zaawansowanie raka trzustki ocenia się zgodnie z klasyfikacją UICC (przedstawioną w poniższej tabeli). Poza tym w praktyce stosuje się podział na stadium choroby: operacyjne (stopień I, niektórzy chorzy w stopniu II), zaawansowania miejscowego (większość chorych w stopniu II i III) oraz rozsiewu (stopień IV).

Tabela 2. Definicje cech TNM w raku trzustki według UICC (7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy < 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki o średnicy > 2 cm
T3	Guz przekraczający granice trzustki, ale bez naciekania pnia trzewnego i tętnicy krezkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych*
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów do węzłów chłonnych
N1	Obecność przerzutów do węzłów chłonnych
M	Przerzuty odległe narządów
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych

*Do regionalnych węzłów chłonnych zalicza się następujące grupy w zależności od lokalizacji guza: górne — powyżej głowy i trzonu trzustki; dolne — poniżej głowy i trzonu trzustki; przednie — trzustkowo-dwunastnicze przednie, odźwiernikowe (tylko dla raka głowy)

trzustki) i krezkowe bliższe; tylne — trzustkowo-dwunastnicze tylne, przewodu żółciowego wspólnego i krezkowe bliższe; śledzionowe — wnetki śledziony i ogona trzustki (tyko dla raka trzonu i ogona trzustki); trzewne — w sąsiedztwie pnia trzewnego (tylko dla raka głowy trzustki).

Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania raka trzustki według UICC (wg PUO 2011) (7. edycja z 2010 r.)

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1–3	N1	M0
III	T4	Każde N	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

Epidemiologia

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem (Szczeklik 2012, PUO 2011).

Etiologia i patogenezę

Do czynników ryzyka rozwoju nowotworów trzustki zalicza się:

1. Palenie tytoniu – wiąże się z 25–29% przypadków tego nowotworu, ryzyko zwiększa się wraz z liczbą wypalanych papierosów, zmniejsza się natomiast dopiero 15 lat po zaprzestaniu palenia;
2. Przewlekłe zapalenie trzustki – powoduje wzrost ryzyka 15–25x, zaś w przypadku dziedzicznego zapalenia trzustki nawet 50–70x (stanowi on <1% przypadków wszystkich zachorowań na raka trzustki);
3. Predyspozycja genetyczna – odpowiedzialna za 5-10% przypadków;
4. Otyłość – względne ryzyko zachorowania na raka trzustki jest zależne do BMI i wynosi 1,13–1,45 (na każdy przyrost BMI o 5kg/m² ryzyko wzrasta o 6% u mężczyzn i 12% u kobiet);
5. Cukrzyca – jest ona zarówno czynnikiem predysponującym, jak również wczesnym objawem raka trzustki.

Rak trzustki powstaje na skutek akumulacji nabytych mutacji wielu genów, które przypuszczalnie pojawiają się w określonej kolejności. W kolejnych etapach zmian genetycznych towarzyszyć może pojawianie się prekursorowych zmian morfologicznych (tzw. trzustkowa śródnabłonkowa neoplazja). Najczęściej pojawiającą się zmianą genetyczną jest mutacja onkogenu *K-ras* (85–100% przypadków raka trzustki). Obserwuje się również występowanie mutacji genów supresorowych: *P16 (CDKN2A)*, *TP53* i *MADH4*.

Nowotwór trzustki najczęściej rozwija się w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy (Szczeklik 2012).

Obraz kliniczny

Wczesne objawy nowotworów trzustki są nieswoiste. Chorzy odczuwają: dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunkę, nudności. Natomiast bardziej swoiste symptomy choroby pojawiają się, gdy guz osiąga duże rozmiary. Pacjenci zgłaszają wówczas: ból (u 80% chorych), zmniejszenie masy ciała (u ok. 90% chorych w chwili rozpoznania choroby), żółtaczka (u 50% chorych, a w przypadku lokalizacji w głowie trzustki u 80%), cukrzyca lub nietolerancja glukozy (u 20–60% chorych), ostre zapalenie trzustki (poprzedza rozpoznanie u ok. 13% chorych), osłabienie oraz inne objawy (Szczeklik 2012).

Diagnostyka

Celem wstępnej diagnostyki są: potwierdzenie rozpoznania, ocena stopnia zaawansowania choroby i jej resekcyjności oraz stanu chorego, co umożliwia ustalenie planu leczenia.

W celu rozpoznania nowotworów trzustki wykonuje się:

1. Badania pomocnicze, takie jak:
 - a. Badania laboratoryjne (w późniejszym okresie choroby obserwowana jest: cholestaza – u ok 50% chorych, niedokrwistość, hipalbuminemia);

- b. Badania obrazowe: USG, tomografia komputerowa, endoskopowa ultrasonografia (EUS), Endoskopowa Cholangiopankreatografia Wsteczna (ECPW), Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP, ang. *magnetic resonance cholangiopancreatography*);
 - c. Badania morfologiczne (90% przypadków to rak gruczołowy z komórek przewodu trzustki);
2. Cytologiczne potwierdzenie rozpoznania wykonanego na podstawie badań obrazowych jest konieczne u chorych niekwalifikujących się do operacji lub przed rozpoczęciem paliatywnej chemioterapii. Wykonuje się przezskórną aspiracyjną cytologiczną biopsję cienkoigłową (BAC), która pozwala na zróżnicowanie nowotworu z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) oraz autoimmunologicznym zapaleniem trzustki.
 3. W celu oceny resekcyjności stosuje się: laparoskopię (która w połączeniu z laparoskopowym USG umożliwia wykrycie drobnych przerzutów) oraz PET (dający możliwość wykrycia przerzutów, niewidocznych w innych badaniach obrazowych) (Szczeklik 2012, PUO 2011).

Leczenie i cele leczenia

Zgodnie z treścią wytycznych PUO: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego **leczenia operacyjnego**, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.” Zwykle stosowaną metodą leczenia operacyjnego jest radykalna pankreatoduodenektomia metodą Kauscha i Whipple'a (umożliwiająca uniknięcie pooperacyjnej cukrzycy), pęcherzyka żółciowego, przewodu żółciowego wspólnego wraz z końcowym odcinkiem przewodu wątrobowego wspólnego, dwunastnicy z początkowym odcinkiem jelita krętego oraz części odźwiernikowej żołądka, bądź metodą Traverso (z oszczędzeniem odźwiernika).

Wykazano, iż zastosowanie uzupełniającej chemioterapii (CTH) lub radioterapii (RTH) w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki.

Po resekcji stosuje się **leczenie wspomagające** – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się **leczeniu paliatywnemu**, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM) (Szczeklik 2012, PUO 2011).

Rokowanie

Rokowanie u chorych na raka trzustki jest zależne głównie od możliwości wykonania resekcji. Jednakże jest ona możliwa jedynie u mniej niż 20% pacjentów. U ok. 80% operowanych chorych w ciągu 1–2 lat od zabiegu następuje zgon, zaś 5-letnie przeżycie osiąga jedynie 10–20% pacjentów.

U chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego następuje szybki wzrost miejscowy guza oraz jego rozprzestrzenienie się do węzłów chłonnych i wątroby. Występuje u nich ból, osłabienie oraz wyniszczenie organizmu, jak również powikłania zakrzepowo-zatorowe, wodobrzusze, niedrożność dróg żółciowych i dwunastnicy. Średni czas przeżycia od chwili rozpoznania choroby wynosi 6–10 mies. (u chorych z miejscową zaawansowaną chorobą, bez przerzutów), oraz 3–6 mies. (w przypadku przerzutów) (Szczeklik 2012, PUO 2011).

2.3. Technologie alternatywne

Przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych wskazuje, iż technologiami alternatywnymi dla ocenianego schematu leczenia mogą być monoterapia gemcytabiną, 5-fluorouracylem lub terapia skojarzona tychże leków z leukoworyną. Zgodnie z opinią ekspercką otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego obecnie standardem terapii w Polsce w ocenianym wskazaniu jest gemcytabina stosowana w monoterapii.

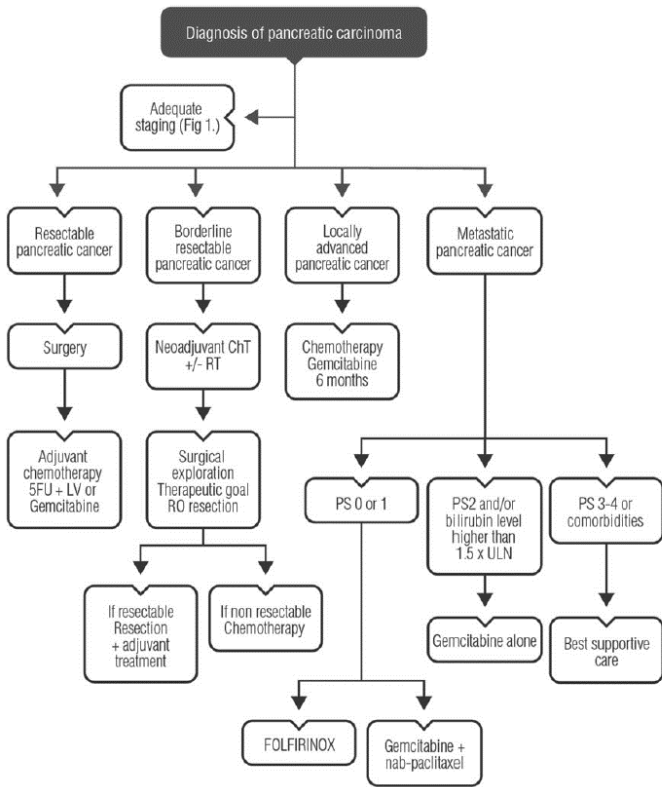
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Do przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych włączono łącznie 7 publikacji. Żadna z rekomendacji nie wskazuje schematu leczenia opartego o kapecytabinę w połączeniu z gemcytabiną w terapii uzupełniającej

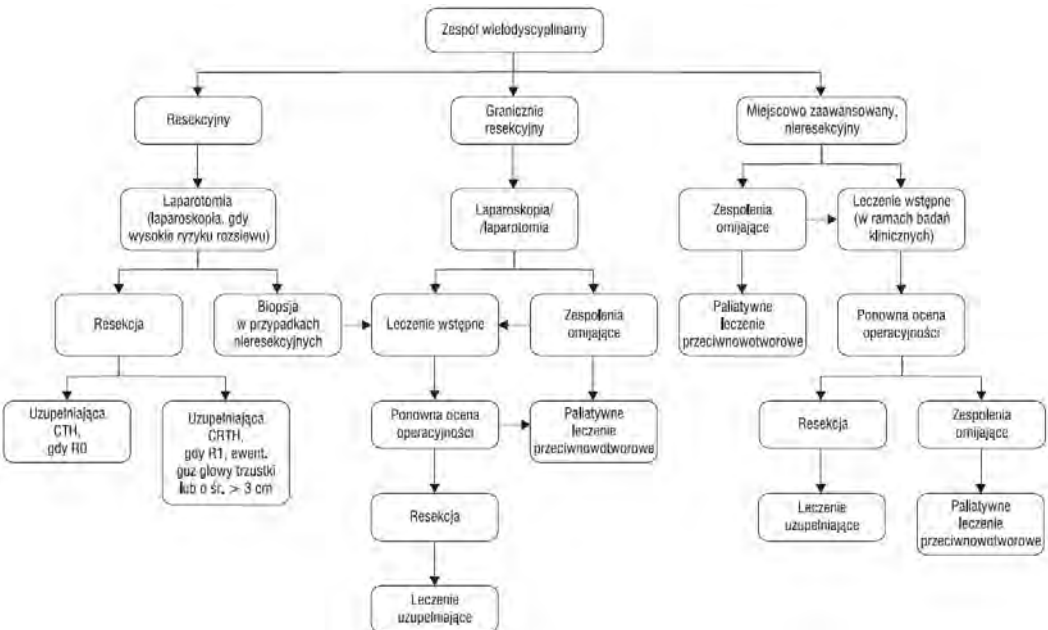
leczenia operacyjnego raka trzustki. Rekomendację wskazują w tym wskazaniu między innymi na możliwość stosowania monoterapii gemcytabiną, 5-fluorouracyłem lub w skojarzeniu z leukoworyną. Schemat kapecytabina + gemcytabina znajduje zastosowanie w terapii choroby przerzutowej (siła rekomendacji NCCN: 2A).

Tabela 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA ASCO 2016***	<p>Choroba przerzutowa I linia leczenia Rekomenduje się FOLFIRINOX lub gemcytabina + nab-paklitaksel u pacjentów z dobrym stanem sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (średnia, silna) Gemcytabina w monoterapii rekomendowana jest u pacjentów z umiarkowanym stanem sprawności w skali ECOG (2) (średnia, silna) U pacjentów z niskim stanem sprawności w skali ECOG (3 lub 4) nie zaleca się rutynowego stosowania chemioterapii (średnia, umiarkowana)</p> <p>Progresja lub konieczność przerwania wcześniejszej terapii Gemcytabina + nab-paklitaksel zalecany jest u pacjentów otrzymujących w pierwszej linii leczenia FOLFIRINOX oraz dobrym stanem sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (niska, umiarkowana) 5-fluorouracyl + oksaliplatyna, irinotekan lub irinotekan nieliposomalny mogą być stosowane u pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymywali schemat gemcytabina + nab-paklitaksel oraz dobrym stanem sprawności w skali ECOG (0 lub 1) (niska, umiarkowana) Gemcytabina lub 5-fluorouracyl mogą być stosowane u pacjentów z umiarkowanym stanem sprawności w skali ECOG (2) (niska, umiarkowana) Nie odnaleziono dowodów skuteczności prowadzenia III linii leczenia</p>
USA NCCN 2015*	<p>Leczenie systemowe stosowane jest w terapii neoadjuwantowej oraz adjuwantowej oraz w terapii lokalnie zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka trzustki.</p> <p>Choroba przerzutowa Akceptowalne schematy chemioterapii, które mogą być stosowane u pacjentów z dobrym stanem sprawności: - FOLFIRINOX (kat. 1) - Gemcytabina + paklitaksel (kompleks z albuminą) (kat. 1) - Gemcytabina + erlotynib (kat. 1) - <u>Gemcytabina + kapecytabina</u> - Gemcytabina + cisplatyna - <u>Gemcytabina + docetaksel + kapecytabina</u> - Fluoropirymidyna + oksaliplatyna Akceptowalne leczenie monoterapeutyczne, które może być stosowane u pacjentów z niskim stanem sprawności: - Gemcytabina 1000 mg/m² przez 30 minut, 1/tydzień przez 3 tygodnie, co 28 dni (kat. 1) - Kapecytabina lub ciągła infuzja 5-fluorouracylu (kat. 2B) II linia leczenia może obejmować gemcytabinę w przypadku pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidyną i odwrotnie.</p> <p>Choroba lokalnie zaawansowana Zależnie od stanu sprawności pacjenta zaleca się chemioterapię w postaci monoterapii lub terapii złożonej.</p> <p>Terapia adjuwantowa - gemcytabina - 5-fluorouracyl + leukoworyna - gemcytabina + 5-fluorouracyl W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po terapii adjuwantowej zaleca się schemat FOLFIRINOX lub gemcytabina + paklitaksel (kompleks z albuminą)</p> <p>Terapia neoadjuwantowa Dowody skuteczności terapii neoadjuwantowej są ograniczone. Akceptowalne schematy leczenia obejmują FOLFIRINOX lub gemcytabina + paklitaksel (kompleks z albuminą). Dopuszczalne jest stosowanie chemoradioterapii. [Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba, że wskazano inaczej.]</p>
Świat ESMO 2015**	<p>Jedyną skuteczną metodą leczenia jest radykalna operacja, którą można przeprowadzić jedynie u chorych ze wczesnym stadium choroby (głównie stadium I i niektóre przypadki w stadium II). Stosuje się głównie częściową pankreatoduodenektomię, a także dystalną resekcję trzustki (jeżeli guz jest zlokalizowany w trzonie lub ogonie trzustki). Niekiedy przeprowadza się również całkowitą pankreatektomię.</p> <p>Jako leczenie adjuwantowe stosuje się: - CTH GCB lub 5-FU/kwas folinowy [poziom dowodów I; A]; - nie zaleca się stosowania RCTH poza badaniami klinicznymi, z uwagi na brak dowodów na jakąkolwiek zaletę wynikającą ze stosowania adjuwantowej lub addytywnej CRTH w porównaniu z adjuwantową/addytywną CTH [poziom dowodów I;E].</p> <p>Choroba o granicznej operacyjności Pacjenci powinni brać udział w badaniach klinicznych.</p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeżeli pacjent nie jest włączony do żadnego badania klinicznego zaleca się zastosowanie chemioterapii (gemcytabina lub FOLFIRINOX) a następnie chemoradioterapii oraz resekcji [IV, B]</p> <p>Miejscowo zaawansowany rak trzustki</p> <p>Standardowa terapia obejmuje gemcytabinę podawaną przez 6 miesięcy [I, A]</p> <p>Obserwują się obniżoną skuteczność chemoradioterapii w tej grupie pacjentów [I, A]</p> <p>W ramach chemoradioterapii nie rekomenduje się innych schematów niż standardowy schemat leczenia tj. kapecytabina + radioterapia [IV, C].</p> <p>Leczenie choroby przerzutowej (IV stadium):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku pacjentów z niskim stanem sprawności w skali ECOG (3 lub 4) zaleca się wyłącznie leczenie objawowe. - w przypadku pacjentów z umiarkowanym stanem sprawności w skali ECOG (2) wywołanym dużą objętością nowotworu zleca się chemioterapię schematem gemcytabina + nab-paklitaksel [II, B] - w przypadku pacjentów o stanie sprawności w skali ECOG = 2 oraz poziomem bilirubiny 1,5x ULN lub wyższym zaleca się monoterapię gemcytabiną [I, A] - w przypadku pacjentów o dobrym stanie sprawności w skali ECOG (0 lub 1) i poziomie bilirubiny poniżej 1,5x ULN zaleca się chemioterapię w oparciu o schematy FOLFIRINOX lub gemcytabina + nab-paklitaksel [I, A]. <p>ULN – ang. Upper limit of normal – przekroczenie górnej wartości zakresu dla normalnego poziomu bilirubiny (krotność)</p> <p>Schemat 1. Strategia leczenia</p>  <pre> graph TD A[Diagnosis of pancreatic carcinoma] --> B[Adequate staging Fig 1.] B --> C[Resectable pancreatic cancer] B --> D[Borderline resectable pancreatic cancer] B --> E[Locally advanced pancreatic cancer] B --> F[Metastatic pancreatic cancer] C --> G[Surgery] G --> H[Adjuvant chemotherapy 5FU + LV or Gemcitabine] D --> I[Neoadjuvant ChT +/- RT] I --> J[Surgical exploration Therapeutic goal RO resection] J --> K[If resectable Resection + adjuvant treatment] J --> L[If non resectable Chemotherapy] E --> M[Chemotherapy Gemcitabine 6 months] F --> N[PS 0 or 1] F --> O[PS2 and/or bilirubin level higher than 1.5 x ULN] F --> P[PS 3-4 or comorbidities] N --> Q[FOLFIRINOX] N --> R[Gemcitabine + nab-paclitaxel] O --> S[Gemcitabine alone] P --> T[Best supportive care] </pre>
USA NCCN 2014*	<p>Guz operacyjny – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Zalecanymi metodami jest: pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a, bądź dystalna pankreatektomia. Jeżeli to możliwe chorych, którzy nie otrzymywali leczenia neoadjuwantowego włącza się do badań klinicznych, a bo poddaje się ich leczeniu adjuwantowemu z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabiny (GCB), - 5-fluorouracylu (5-FU) w połączeniu z folinianem wapnia (leukoworyna) - ciągły wlew 5-FU przed lub po CRTH (opartej na fluoropirymidynie lub gemcytabinie) - samą CTH: GCB [kategoria 1], 5-FU z leukoworyną [kategoria 1] lub ciągły wlew 5-FU albo kapecytabinę [kategoria 2B] <p>Natomiast u chorych otrzymujących leczenie neoadjuwantowe bez nawrotu choroby lub przerzutów zaleca się rozważenie dodatkowej CTH. Leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu 4–8 tyg. od operacji.</p> <p>Guz miejscowo zaawansowany nieoperacyjny – metodę leczenia wybiera się w zależności od stanu sprawności:</p> <p>I linia leczenia: U chorych z dobrym stanem sprawności (ECOG 0–1, z dobrą kontrolą bólu, zastosowaniem protezowania dróg żółciowych z użyciem stentów oraz z odpowiednim odżywianiem) stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - FOLFIRINOX [kategoria 1];

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>- monoterapię GCB; - GCB+nab-paclitaxel [kategoria 1] lub inne terapie skojarzone oparte na GCB; - Kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2A] - CRTH może być rozważona u wybranych chorych (u których nie pojawiły się przerzuty w czasie prowadzenia CTH) po wcześniejszym leczeniu odpowiednią CTH. Jednakże nie udowodniono dotychczas poprawy przeżycia u chorych, u których po zakończeniu monoterapii GCB zastosowano CRTH. W przypadku chorych ze złym stanem sprawności podaje się GCB [kategoria 1] lub leczenie paliatywne i najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC) II linia leczenia: u chorych z dobrym stanem sprawności stosuje się: - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GCB; - CTH opartą na GCB, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie; - CRTH, jeżeli nie była ona wcześniej podawana i jeżeli progresja nowotworu nastąpiła tylko w obrębie pierwotnego umiejscowienia guza. Po pogorszeniu się stanu chorego stosuje się leczenie paliatywne oraz BSC. Choroba przerzutowa – schemat leczenia jest wybierany na podstawie stanu sprawności chorego i jest zbliżony do tego stosowanego w leczeniu choroby miejscowo zaawansowanej, nieoperacyjnej. U chorych z dobrym stanem sprawności rekomenduje się: - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - FOLFIRINOX [kategoria 1]; - GCB+: nab-paklitaxel lub erlotynib [kategoria 1]; - leczenie skojarzone oparte na GCB; - monoterapię GCB [kategoria 1]; - kapecytabina lub ciągły wlew 5-FU [kategoria 2B] Następnie, jeżeli chory zachował dobry stan sprawności, jako terapię ratunkową zaleca się: - włączenie do leczenia eksperymentalnego (badania kliniczne – preferowane); - CTH oparta na fluoropirymidynie, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na GCB; - CTH opartą na GCB, jeżeli chory był wcześniej leczony schematami opartymi na fluoropirymidynie; - RT u chorych z ciężkim bólem opornym na leczenie narkotycznymi lekami przeciwbólowymi. U chorych ze złym stanem sprawności w chwili rozpoznania choroby przerzutowej stosuje się monoterapię GCB [kategoria 1] lub leczenie paliatywne oraz BSC. Zgodnie z opisywanymi wytycznymi NCCN GCB może być stosowania łączenie z: nab-paklitaksem [kategoria 1], erlotynibem [kategoria 1], kapecytabiną, cisplatiną (szczególnie u chorych z podejrzeniem dziedzicznego nowotworu) oraz w schemacie trójlekowym: z docetaksem i kapecytabiną (schemat GTX) [kategoria 2B]. [Wszystkie przedstawione rekomendacje należą do kategorii wiarygodności dowodów 2A, chyba, że wskazano inaczej.]</p>
USA NCI 2013	<p>Leczenie raka trzustki w stadium I i II: operacja – radykalne wycięcie trzustki metodą: pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a, całkowita pankreatektomia (jeżeli konieczna z zastosowaniem odpowiednich marginesów) oraz dystalna pankreatektomia (dla guzów umiejscowionych w obrębie trzonu i ogona trzustki); Pooperacyjna chemioradioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem 5-FU oraz RTH; Pooperacyjna chemioterapia – radykalna resekcja trzustki, po której podano CTH z zastosowaniem GCB lub 5-FU z leukoworyną. Leczenie raka trzustki w stadium III (lokalnie zaawansowany): Paliatywna operacja – utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych; Chemioradioterapia – CRTH, po której podaje się CTH lub CTH, po której podaje się CRTH (dla chorych, u których nie stwierdzono przerzutów); Chemioterapia – GCB lub GCB+ erlotyn b, lub FOLFIRINOX (5-FU+ leukoworyna+ irinotekan +oksaliplatyna – na podstawie badania II/III fazy, przeprowadzonego na chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki o stanie sprawność 0-1 w skali ECOG). Leczenie raka trzustki w stadium IV: Leczenie paliatywne – leczenie przeciwbólowe (w tym polegające na chirurgicznym przerwaniu szlaków przewodzenia bólu) oraz leczenie wspomagające; a także paliatywna operacja utworzenia bypassów dróg żółciowych– utworzenie bypassów dróg żółciowych i/lub żołądka, przezskórne radiologiczne umieszczenie stentów dróg żółciowych lub endoskopowe protezowanie dróg żółciowych; Chemioterapia – GCB, GCB+ erlotynib, lub FOLFIRINOX (5-FU+ leukoworyna+ irinotekan +oksaliplatyna). Leczenie nawracającego raka trzustki: Leczenie paliatywne; Chemioterapia – FU lub GCB. <u>Zgodnie z treścią wytycznych aktualnie jest prowadzone badanie kliniczne 3 fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gemcytabiny w monoterapii z terapią skojarzoną gemcytabiną i kapecytabiną.</u></p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada Ontario 2013 i 2011	<p>Operacyjny rak trzustki (uaktualnienie wytycznych z 2007 i 2012 r.): U chorych z operacyjnym gruczolakorakiem trzustki zaleca się zastosowanie pooperacyjnej CTH: 6-mies. cykl terapii 5-FU z kwasem foliowym, bądź monoterapii GCB. Nie potwierdzono do tej pory roli pooperacyjnej RTH, dlatego też nie jest ona zalecana u chorych, u których nie stwierdzono komórek nowotworowych w marginesach operacyjnych. Natomiast u chorych z pozytywnymi marginesami zastosowanie adjuwantowej RTH może mieć korzystny wpływ na przeżycie chorego. W wytycznych tych podkreślono również brak wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie neoadjuwantowej CTH lub RTH, bądź zastosowania śródoperacyjnej RTH.</p> <p>Nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak trzustki (uaktualnienie wytycznych z 2004r r.): Zalecaną praktyką jest stosowanie połączenia CTH i RTH. Zalecanym lekiem do stosowania w połączeniu z RTH jest 5-FU podawana w postaci bolusu lub wlewu dożylnego, bądź GCB. Monoterapia GCB jest dopuszczalną metodą leczenia. Zastosowanie GCB w zaawansowanym raku trzustki (rekomendacja z 2005 r. zarchiwizowana w 2005 r.) Rekomenduje się podawania GCB u chorych na zaawansowanego lub nieoperacyjnego raka trzustki. Wykazano, bowiem poprawę przeżycia w tej populacji chorych. Zastosowanie schematu FOLFIRINOX, jako I linii leczenia w przerzutowym raku trzustki (ang. metastatic pancreatic adenocarcinoma, MPA): Schemat FOLFIRINOX jest zalecany, jako I linia leczenia u chorych dorosłych z MPA, o stanie sprawności 0-1 w skali ECOG oraz poziomem bilirubiny <1,5 GGN (26 mmol/l). Wykazano, iż jego zastosowanie przedłuża czas przeżycia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia.</p>
Polska PUO 2013	<p>Guz operacyjny (chorzy w I i II stopniu zaawansowania) – zaleca się przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Wykazano, iż uzupełniająca CTH lub CRTH w niewielkim stopniu poprawiają wyniki leczenia wczesnego raka trzustki. Z uwagi na towarzyszący ból poza leczeniem przeciwnowotworowym należy stosować także postępowanie objawowe. Niekiedy stosuje się leczenie neoadjuwantowe, które może doprowadzić do resekcyjności guza. Na poniższym schemacie przedstawiono postępowanie u chorych na raka trzustki w dobrym stanie ogólnym bez przerzutów odległych.</p>  <pre> graph TD Root[Zespół wielodyscyplinarny] --> Resekcyjny[Resekcyjny] Root --> Granicznie[Granicznie resekcyjny] Root --> Miejscowo[Miejscowo zaawansowany, nierekcyjny] Resekcyjny --> Laparotomia[Laparotomia (laparoscopia, gdy wysokie ryzyko rozszewu)] Laparotomia --> Resekcja[Resekcja] Laparotomia --> Biopsja[Biopsja w przypadkach nierekcyjnych] Resekcja --> Uzupełniająca_CTH[Uzupełniająca CTH, gdy R0] Biopsja --> Uzupełniająca_CRTH[Uzupełniająca CRTH, gdy R1, ewent. guz głowy trzustki lub o śc. > 3 cm] Granicznie --> Laparoscopia[Laparoscopia /Laparotomia] Laparoscopia --> Leczenie_wstępne[Leczenie wstępne] Laparoscopia --> Zespołenia[Zespołenia objawowe] Leczenie_wstępne --> Ponowna_ocena[Ponowna ocena operacyjności] Ponowna_ocena --> Resekcja_2[Resekcja] Resekcja_2 --> Leczenie_uzupełniające[Leczenie uzupełniające] Zespołenia --> Paliatywne[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] Miejscowo --> Zespołenia_2[Zespołenia objawowe] Zespołenia_2 --> Paliatywne_2[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] Miejscowo --> Leczenie_wstępne_2[Leczenie wstępne (w ramach badań klinicznych)] Leczenie_wstępne_2 --> Ponowna_ocena_2[Ponowna ocena operacyjności] Ponowna_ocena_2 --> Resekcja_3[Resekcja] Resekcja_3 --> Leczenie_uzupełniające_2[Leczenie uzupełniające] Ponowna_ocena_2 --> Zespołenia_3[Zespołenia objawowe] Zespołenia_3 --> Paliatywne_3[Paliatywne leczenie przeciwnowotworowe] </pre> <p>Leczenie raka trzustki w zależności od stopnia zaawansowania: Stadium operacyjne – metodą z wyboru jest radykalne leczenie chirurgiczne (to jedyna metoda pozwalająca na uzyskanie wyleczenia). Najczęściej stosowaną metodą jest klasyczna pankreatoduodenektomia sposobem Kauscha-Whipple'a lub jej modyfikacja z zaoszczędzeniem odźwiernika sposobem Traverso-Longmire'a, wraz z regionalną limfadenektomią. Następnie stosuje się CTH uzupełniającą z zastosowaniem gemcytabinę (GCB, lepiej tolerowana przez chorych), bądź fluorouracyl z folinianem wapniowym. Wartość uzupełniającej CRTH, samodzielnie lub w skojarzeniu z wcześniejszą CTH, oraz sekwencja i schemat leczenia są przedmiotem kontrowersji. Korzyści z CTH GCB z następową CRTH opartą na FU mogą odnosić chorzy z guzami głowy trzustki, guzami o wielkości powyżej 3 cm, a zwłaszcza po resekcjach R1. Guz nieoperacyjny, stadium zaawansowania miejscowego – możliwe jest zastosowanie: paliatywnej CTH, indukcyjnej CTH z następową CRTH, indukcyjnej CRTH lub leczenia wyłącznie objawowego. Stosuje się następujące schematy chemioterapii: Gemcytabina (w leczeniu uzupełniającym): 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15.; 6 kursów, co 28 dni; Fluorouracyl z LV (w leczeniu uzupełniającym): folinian wapniowy 20 mg/m² i.v. dzień 1.–5.; fluorouracylu 425 mg/m² i.v., dzień 1.–5.; 6 kursów co 28 dni; Gemcytabina: 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tyg. (tydz. 8.) kolejny cykl - w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni;</p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Gemcytabina z erlotynibem: gemcytabina 1000 mg/m² i.v. wlew 30-minutowy, dzień 1., 8., 15., 22., 29., 36. i 43., po 2 tygodniach (tydzień 8.) kolejny cykl — gemcytabina w takiej samej dawce w dniu 1., 8. i 15. co 28 dni; erlotynib 100 mg p.o. na dobę (leczenie ciągłe);</p> <p>FOLFIRINOX: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1.; irinotekan 180 mg/m² i.v. dzień 1.; folinian wapniowy 400 mg/m² i.v., dzień 1.; fluorouracyl 400 mg/m² i.v. (bolus), dzień 1., następnie 2400 mg/m² 46-godzinny wlew ciągły, cykle co 14 dni;</p> <p>Oksaliplatyna z fluorouracylem (2. linia): oksaliplatyna 85 mg/m², dzień 8. i 22.; folinian wapniowy 200 mg/m² i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; FU 2000 mg/m² wlew 24-godzinny i.v., dzień 1., 8., 15. i 22.; co 6 tyg.</p> <p>Leczenie paliatywne – jego celem jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego, dlatego odpowiedź objawowa powinna być ważnym elementem monitorowania skuteczności terapii systemowej. Podstawową metodą leczenia paliatywnego jest CTH. Do niedawna standardem była monoterapia GCB, ponadto badano również stosowanie <u>GCB w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabiną</u>, nie wykazano jednak jednoznacznie ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Natomiast dla terapii skojarzonej GCB i erlotynib wykazano dla 1. linii leczenia marginalne korzyści związane z czasem przeżycia, chociaż poprawa rokowania jest znacznie wyraźniejsza u chorych, u których wystąpiła wysypka skórna przynajmniej 2. stopnia.</p> <p>Wykazano również, iż wielolekowa CTH schematem FOLFIRINOX umożliwia potrojenie odsetka odpowiedzi bezpośredniej (32 v. 9%), podwojenie czasu wolnego od progresji (6,4 v. 3,3 mies.) oraz znaczące (mediana 11,1 v. 6,8 mies.) wydłużenie czasu przeżycia ogólnego względem monoterapii GCB. Jednakże stosowanie schematu FOLFIRINOX wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych: neutropenii, powłok żołądkowo-jelitowych, zespołu zmęczenia, jednak jakość życia chorych jest zachowana dłużej. W związku z powyższymi wynikami zaleca się rozważenie zastosowania CTH FOLFIRINOX u wszystkich chorych na przerzutowego raka trzustki będących w odpowiednio dobrym stanie sprawności ogólnej.</p> <p>Jako II linię leczenia (u chorych leczonych wcześniej GCB) zaleca się rozważenie CTH: FU z oksaliplatyną, jednakże skuteczność takie postępowania nie została ustalona.</p> <p>Leczenie objawowe – u chorych, u których dominującym objawem jest ból, należy rozważyć wykonanie w trakcie operacji neurolyzy splotu trzewnego.</p>

* Przyjęte kategorie dowodów naukowych w wytycznych NCCN: kategoria 1: jednolity konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie dowodów o wysokiej jakości; kategoria 2A: jednolity konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie niższej jakości dowodów; kategoria 2B: osiągnięto konsensus NCCN dla stanowiska, że dana interwencja jest odpowiednia, na podstawie niższej jakości dowodów.

** Przyjęte poziomy rekomendacji oraz typy dowodów w wytycznych ESMO: Typy dowodów naukowych: I – dowody uzyskane z metaanaliz wielu dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań, badania RCT o małej liczbie błędów fałszywie-pozytywnych oraz fałszywie-negatywnych (o wysokiej mocy); II – dowody uzyskane, z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania eksperymentalnego, badania RCT o dużej liczbie błędów fałszywie-pozytywnych i/lub fałszywie-negatywnych (niska moc); III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, quazirandomizowanych badań (tj. nierandomizowanych, kontrolnych, jedno-ramiennych, kohortowych, kliniczno-kontrolnych); IV – dowody pochodzące z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań klinicznych (tj. porównawcze i korelacyjne opisowe i studia przypadków); V – dowody pochodzące ze studiów przypadku i doświadczeń praktyki klinicznej. Poziom rekomendacji: A – dowody typu I, lub spójne wnioski z wielu badań typu II, III i IV; B – dowody typu II, III i IV – z których wnioski są ogólnie spójne; C – są dostępne dowody typu II, III, IV, ale wyniki nie są zgodne; D – dostępnych jest mało dowodów lub brak systematycznych dowodów empirycznych.

*** Przyjęte kategorie dowodów naukowych w wytycznych ASCO: siła dowodów: wysoka – udowodniona skuteczność terapii, istnieje niewielkie ryzyko, iż w przyszłości wnioskowanie może być odmienne, średnia – dowody skuteczności średniej jakości, istnieje niewielkie ryzyko, iż w przyszłości wnioskowanie może być odmienne, niska – dowody niskiej skuteczności, istnieje ryzyko, iż przyszłe badania kliniczne mogą zmienić rekomendację, niewystarczająca – brak wystarczających dowodów skuteczności; siła rekomendacji: silna, umiarkowana, słaba

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (11.07.2016), wprowadzono odcięcie czasowe poszukiwanych publikacji od stycznia 2014 roku.

Publikacje wydane przed styczniem 2014 roku zostały objęte przeglądem literatury wykonanym w ramach raportu Agencji nr: AOTM-OT-431-43/2013, „1. Irinotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.1, C25.8, C25.9) 2. Temozolomid w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9) 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej”, Warszawa, 24 stycznia 2014 r. Włączenie ww. raportu było możliwe z uwagi na przyjętą w nim metodologią analizy klinicznej, tj. przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. W omawianym raporcie nie zidentyfikowano jakichkolwiek publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

Obecne wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

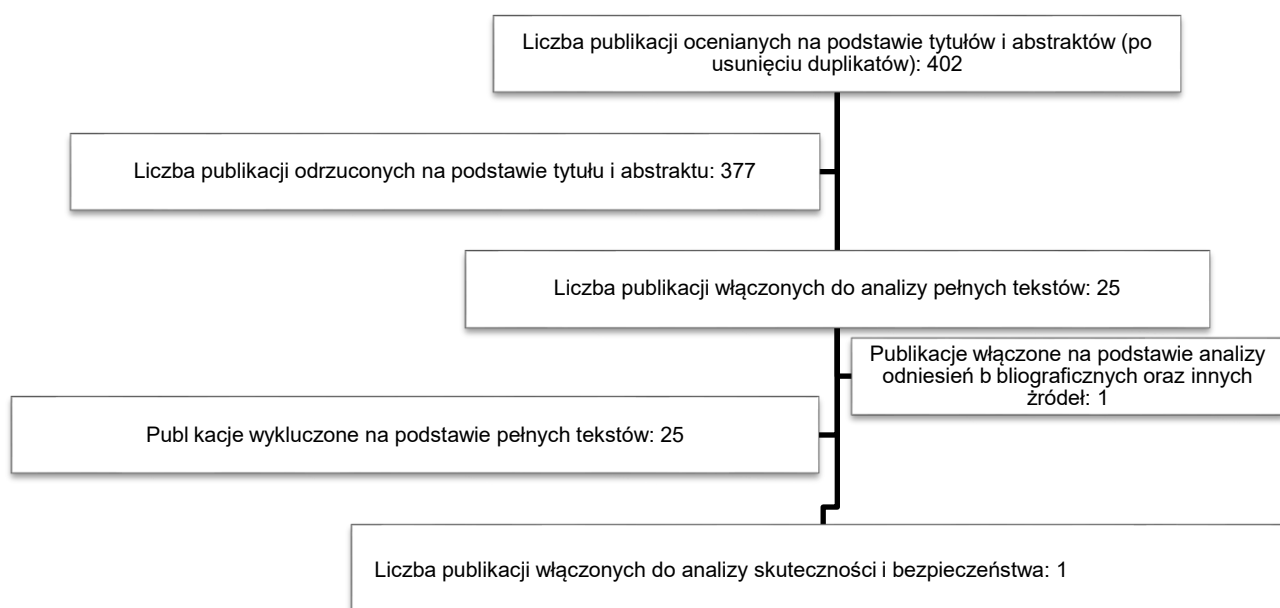
Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 5. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
Populacja: pacjenci z rakiem trzustki	-
Interwencja: kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną stosowana w ramach uzupełniającego stosowania pooperacyjnego	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
Punkty końcowe: Włączono badania, w których analizowano następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdz. 7). Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono jedno RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu: badanie ESPAC-4, badanie finansowane jest ze środków publicznych (Cancer Research United Kingdom and the Fonds de Recherche de la Société Nationale Française de Gastroentérologie; by a grant (9906195987) from the Consorzio Studi Universitari di Verona, Cariverona, and the Ministero Università e Ricerca Scientifica e Tecnologica, Rome; by the Associazione Italiana Ricerca Cancro, Milan, Italy; and by a European Community Grant (BMH4-CT98-3805)). Badanie to zostało do tej pory opublikowane jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego.

W badaniu oceniano efektywność kliniczną podawania kapecytabiny w skojarzeniu z gemcytabiną w terapii uzupełniającej leczenie pooperacyjne u pacjentów z rakiem trzustki w porównaniu z monoterapią gemcytabiną. Randomizacja do grupy interwencji bądź grupy kontrolnej następowała w ciągu 12 tygodni od wykonania operacji chirurgicznej. Terapia obejmowała sześć czterotygodniowych cykli chemioterapii stosowanej dożylnie. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował przeżycie całkowite. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: toksyczność terapii, czas wolny od nawrotu choroby, 2- i 5-letnie przeżycie oraz jakość życia pacjentów. Do badania włączono 732 pacjentów (366 pacjentów włączono do grupy monoterapii gemcytabiną a 364 pacjentów do grupy terapii skojarzonej: kapecytabina + gemcytabina).

Mediana wieku pacjentów wyniosła 65 lat, 57% pacjentów stanowili mężczyźni. Stan pacjentów w skali WHO (WHO Performance status) wyniósł odpowiednio: 0 – 42%; 1 – 55%; 2 – 3%. Mediana średnicy guza wyniosła 30 mm.

Mediana przeżycia (miesiące) wyniosła 28,0 (95%CI: 23,5–31,5) w grupie terapii skojarzonej kapecytabina + gemcytabina oraz 25,5 (22,7–27,9) w grupie gemcytabiny podawanej w monoterapii, HR = 0,82 (95%CI: 0,68–0,98; p=0,032). 196 z 366 pacjentów z grupy monoterapii gemcytabiną zgłosiło łącznie 481 zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu ciężkości. 226 spośród 359 pacjentów z grupy terapii skojarzonej zgłosiło łącznie 608 zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu ciężkości (p=0,242). Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność schematu kapecytabina + gemcytabina w pierwszorzędowym punkcie końcowym, tj. przeżycie całkowite w porównaniu z grupą kontrolną.

3.2.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne.

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-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Następujące dodatkowe poważne działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu: zaburzenia oka: zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki; zaburzenia serca: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia, skurcz naczyń; zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: toczeń rumieniowaty skóry.

Poniżej w tabelach zestawiono działania niepożądane w podziale na częstość ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Przedstawiono działania niepożądane zarówno dla kapecytabiny stosowanej w monoterapii, jak i dla kapecytabiny stosowanej w różnych schematach złożonych.

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane leku zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

Tabela 6. Wykaz działań niepożądanych leku występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii (ChPL Capecitabine Accord)

Układ narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często/ Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko/Bardzo rzadko (po wprov. leku do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	-	-	tłuszczak	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy	
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia,	
Zaburzenia psychiczne	-	bezsenna, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido	
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa	toksyczna leukoencefalopatia (bardzo rzadko)
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie	zwężenie przewodów łzowych (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), punktowe zapalenie rogówki (rzadko)
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy, bóle uszu	migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes (rzadko), bradykardia (rzadko), skurcz naczyń (rzadko)
Zaburzenia serca	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punktikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia,	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie	

Układ narząd	Bardzo często	Często	Niezbyt często/ Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko/Bardzo rzadko (po wpraw. leku do obrotu)
		suchość w ustach, luźne stolce	brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	żółtaczka	niewydolność wątroby (rzadko), cholestatyczne zapalenie wątroby (rzadko)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherz, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku	toczeń rumieniowaty skóry (rzadko), ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	krwawienia z narządów rodnych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia	gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała	

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały dodatkowo do objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały w grupie wyższej częstości niż po zastosowaniu kapecytabiny a w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi użytymi w leczeniu skojarzonym (w literaturze i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu produktu leczniczego użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania kapecytabiny.

Tabela 7. Zestawienie powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną (ChPL Capecitabine Accord)

Układ/narząd	Bardzo częste	Częste	Rzadko/Bardzo rzadko (po wpraw. leku do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	+neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, +gorączka neutropeniczna	

Układ/narząd	Bardzo częste	Częste	Rzadko/Bardzo rzadko (po wpraw. leku do obrotu)
Zaburzenia układu immunologicznego	-	nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne	-	zaburzenia snu, niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica	
Zaburzenia oka	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika	-	szumy uszne, niedosłuch	
Zaburzenia serca	-	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca	
Zaburzenia naczyniowe	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia	
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zaburzenia czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczękoscisk, osłabienie mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)	ostra niewydolność nerek wtórna po odwodnieniu (rzadko)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	gorączka, osłabienie, +senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	stłuczenia	

* Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3.–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

3.2.2. Opinie eksperckie

Otrzymano jedną pozytywną opinię ekspercką dotyczącą finansowania kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną podczas pooperacyjnego leczenia uzupełniającego chorych na raka trzustki, przygotowaną przez Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej, pana profesora Macieja Krzakowskiego.

Tabela 8. Opinia ekspercka Krajowego Konsultanta w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. Macieja Krzakowskiego.

Pytanie	Opinia ekspercka
Kluczowe przyczyny, dla których, wnioskowana technologia: powinna być finansowana ze środków publicznych	Finansowanie kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną podczas pooperacyjnego leczenia uzupełniającego chorych na raka trzustki jest uzasadnione na podstawie wyników badania ESPAC-4. Wyniki badania III fazy, w którym chorzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne gemcytabiną (dotychczasowy standard postępowania), wykazują na znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu o 18% (iloraz ryzyka – 0,82) w przypadku stosowania gemcytabiny i kapecytabiny. Wymienione zmniejszenie ryzyka zgonu odpowiada znamienneму zwiększeniu wskaźnika przeżycia 5-letniego o 12,5% (gemcytabina – 16,3%, gemcytabina + kapecytabina – 28,8%) przy zadowalającej tolerancji leczenia skojarzonego gemcytabiną i kapecytabiną.
Kluczowe przyczyny, dla których, wnioskowana technologia: nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie dotyczy – finansowanie jest uzasadnione.
Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii.	Finansowanie kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną podczas pooperacyjnego leczenia uzupełniającego chorych na raka trzustki jest uzasadnione na podstawie wyników badania ESPAC-4. Zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania przeżycia 5-letniego w następstwie zastosowania kapecytabiny i gemcytabiny podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego dotyczy chorych na nowotwór o wyjątkowo niekorzystnym rokowaniu, w którym każda metoda poprawiająca wyn ki powinna być rozważana ze szczególną uwagą. Kapecytabina jest obecnie dostępna w postaci generycznej, co w przypadku decyzji – miałoby istotne znaczenie dla kosztu leczenia. Istotna jest również niewielka liczba chorych, którzy mogliby otrzymywać leczenie kapecytabiną w skojarzeniu z gemcytabiną (około 300 rocznie)
Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii.	W cytowanym badaniu ESPAC-4 częstość niepożądanych działań o stopniach 3-4 nie różniła się znamienne w obu grupach chorych (kapecytabina i gemcytabina – 26% wobec gemcytabina – 24%, p=0,242).
Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii.	Większe – w porównaniu do monoterapii gemcytabiną- prawdopodobieństwo uzyskania korzyści w następstwie stosowania kapecytabiny i gemcytabiny podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki uzasadnia stosowanie wymienionej metody. Porównanie charakterystyki niepożądanych działań wskazuje na znamienne wyższe ryzyko wystąpienia biegunek i zmian skórnych oraz neutropenii podczas stosowania kapecytabiny z gemcytabiną, ale częstość poważnych powikłań (stopnia 3-4) nie różniła się znamienne w obu grupach (kapecytabina i gemcytabina – 26%, gemcytabina 24%).
Wpływ finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.	Wpływ finansowania kapecytabiny stosowanej łącznie z gemcytabiną w ramach pooperacyjnego leczenia uzupełniającego chorych z rozpoznaniem raka trzustki na wydatki NFZ nie powinny być istotne. Szczegółowe określenie wpływu powinno być przeprowadzone z uwzględnieniem bieżących cen kapecytabiny.
Alternatywna technologia medyczna oraz jej efektywności kliniczną i bezpieczeństwo stosowania.	Stosowanie kapecytabiny łącznie z gemcytabiną podczas uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych na raka trzustki jest skuteczniejsze niż monoterapia gemcytabiną przy zbliżonym bezpieczeństwie w porównaniu do monoterapii gemcytabiną (poważne działania niepożądane – różnica nieznamienne)
Dane dotyczące stosowania ocenianej technologii: dawkowanie/ droga podania, czas leczenia, schemat terapii, inne istotne informacje, odnoszące się do stosowania przedmiotowej technologii w przedmiotowym wskazaniu.	Dawkowanie: kapecytabina – 1660 mg/m ² w dniach 21. i 28. cyklu powtarzanego w rytmie 28-dniowym (gemcytabina 1000 mg/m ² dożylnie w dniach 1., 8. i 15. cyklu) Czas leczenia: 6 cykli = 6 miesięcy
Liczba osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane jest oceniana technologia.	Zapadalność 4500 osób rocznie Liczba osób stosujących terapię: 300 rocznie – oszacowanie własne (10% chorych poddawanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu = 450 kandydatów do uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, 300 chorych do leczenia po uwzględnieniu czynników klinicznych)

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających kapecytabinę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Tabela 9. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających kapecytabinę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie zał. zawier. wskazania objęte refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5055565707531	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5055565707548		503,28	528,44	528,44	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg, 60 szt., 5055565709153		162,00	170,10	158,53	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909991003456		81,00	85,05	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5909991003463		540,00	567,00	528,44	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5909991004699		756,00	793,80	528,44	C.5.	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909991004736		113,40	119,07	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl., 5909991011079		129,60	136,08	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 300 mg, 60 tabl., 5909991011147		259,20	272,16	158,53	C.5.	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 500 mg, 120 tabl., 5909991011239		864,00	907,20	528,44	C.5.	bezpłatny	0
Symloda, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909991000448		81,00	85,05	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Symloda, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5909991000455		324,00	340,20	340,20	C.5.	bezpłatny	0
Vopecidex, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909991034047		59,35	62,32	62,32	C.5.	bezpłatny	0
Vopecidex, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5909991034139		323,95	340,15	340,15	C.5.	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 150 mg, 60 szt., 5909990893416		129,60	136,08	79,27	C.5.	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg, 120 szt., 5909990893515		864,00	907,20	528,44	C.5.	bezpłatny	0

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Przeprowadzono oszacowanie rocznych kosztów NFZ związanych z finansowaniem kapecytabiny w ocenianym wskazaniu. Porównanie kosztów obejmuje różnicę w wydatkach NFZ w sytuacji, gdy obecny standard leczenia: monoterapia gemcytabiną zostanie zastąpiony terapią skojarzoną gemcytabina + kapecytabina.

Oszacowania dokonano z uwzględnieniem ceny 1 g kapecytabiny (8,8073 zł) na podstawie wysokości limitu finansowania kapecytabiny zawartej w Obwieszczeniu MZ z dnia 29 czerwca 2016 r, średniej powierzchni ciała pacjentów onkologicznych (Sacco 2010) wynoszącej 1,79 m² oraz liczebności populacji (300 pacjentów), długości trwania terapii (6 miesięcy – 12 dawek) i dawkowania leku (1660 mg/m²) zaproponowanych w opinii eksperckiej Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Dostępne dane epidemiologiczne nie pozwalają na przeprowadzenie alternatywnych oszacowań populacji (brak odsetka pacjentów poddawanych resekcji guza).

Dodatkowe roczne koszty NFZ związane z finansowaniem kapecytabiny w ocenianym wskazaniu w przeliczeniu na jednego pacjenta wynoszą ok. 317 zł. Roczne koszty NFZ związane z finansowaniem kapecytabiny w populacji zgodnej z ocenianą oszacowane z uwzględnieniem wyżej opisanych założeń wynoszą ok. 95 000 zł.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) w związku art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 04.07.2016 r. pismem znak PLA.4600.365.2016.JT Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków zawierających substancję czynną: kapecytabina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną.

Problem zdrowotny

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych PUO: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego **leczenia operacyjnego**, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się **leczenie wspomagające** – najczęściej jest to CTH z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH i RTH.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się **leczeniu paliatywnemu**, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Oceniana technologia medyczna

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono jedno RCT spełniające kryteria włączenia do przeglądu: badanie ESPAC-4, badanie finansowane jest ze środków publicznych. Badanie to zostało do tej pory opublikowane jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego.

W badaniu oceniano efektywność kliniczną terapii kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną w terapii uzupełniającej leczenia pooperacyjnego u pacjentów z rakiem trzustki w porównaniu z monoterapią gemcytabiną.

Mediana przeżycia (miesiące) wyniosła 28,0 (95%CI: 23,5–31,5) w grupie terapii skojarzonej kapecytabina + gemcytabina oraz 25,5 (22,7–27,9) w grupie gemcytabiny podawanej w monoterapii, HR = 0,82 (95%CI: 0,68–0,98; p=0,032). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu ciężkości między grupami (p=0,242). Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność schematu kapecytabina + gemcytabina w pierwszorzędowym punkcie końcowym, tj. przeżycie całkowite w porównaniu z grupą kontrolną.

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, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Do przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych włączono łącznie 7 publikacji. Żadna z rekomendacji nie wskazuje schematu leczenia opartego o kapecytabinę w połączeniu z gemcytabiną w terapii uzupełniającej leczenia operacyjnego raka trzustki. Rekomendację wskazują w tym wskazaniu między innymi na możliwość stosowania monoterapii gemcytabiną, 5-fluorouracyłem lub w skojarzeniu z leukoworyną. Schemat kapecytabina + gemcytabina znajduje zastosowanie w terapii przerzutowej (siła rekomendacji NCCN: 2A).

6. Źródła

- ASCO 2016** Sohal,D.P., P.B.Mangu, A.A.Khorana, M.A.Shah, P.A.Philip, E.M.O'Reilly, H.E.Uronis, R.K.Ramanathan, C.H.Crane, A.Engebretson, J.T.Ruggiero, M.S.Copur, M.Lau, S.Urba, and D.Laheru. 2016. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J. Clin. Oncol.
- ESMO 2015** Ducreux,M. 2015. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26:mdv295.
- ESPAC-4** ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA4006)
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology. Pancreatic Cancer Version 1.2014
- NCCN 2015** NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology. Pancreatic Carcinoma Version 2.2015
- NCI 2013** National Cancer Institute: Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®); <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/HealthProfessional/page5/AllPages/Print>
- Ontario 2011** Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Use of gemcitabine in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. Biagi JJ, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Sep 15 [Archived 2010 Jul 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-10 Archived 2011. Hammad N, Cosby R, Biagi J, Mackenzie M; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The use of FOLFIRINOX as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Jun 23. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-18.
- Ontario 2013** Jonker D, Bouttell E, Kamra J, Spithoff K; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Chemotherapy or radiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. Jonker, D, Ismaili N, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2007 Nov 1 [Endorsed 2013 June 12]. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 2-23 Version 2
Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. The treatment of locally advanced pancreatic cancer. Earle C, Tey R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2011 Sep 15 [Endorsed 2010 Jul 29]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 2-7 Version 2.
- PUO 2011** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok, Via Medica, Gdańsk 2011
- PUO 2013** Polska Unia Onkologii: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Via Medica, Gdańsk 2013
- Sacco 2010** Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P (2010) The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. PLoS ONE 5(1): e8933.
- Szczeklik 2012** Podręcznik chorób wewnętrznych. Rok wydania: 2012 r., Wydawca: Medycyna Praktyczna

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 11.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
30	Search (((gemcitabine) AND capecitabine)) AND ((((((Pancreatic) OR Pancreas)) AND (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm))) OR Pancreatic Neoplasms[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2014/01/01 to 2016/12/31	77
29	Search (((gemcitabine) AND capecitabine)) AND ((((((Pancreatic) OR Pancreas)) AND (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm))) OR Pancreatic Neoplasms[MeSH Terms]	272
28	Search (gemcitabine) AND capecitabine	554
27	Search ((((((Pancreatic) OR Pancreas)) AND (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm))) OR Pancreatic Neoplasms[MeSH Terms]	98126
26	Search (((Pancreatic) OR Pancreas)) AND (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm	97015
25	Search (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm	3363762
24	Search Cancer	3323651
23	Search Cancers	2863630
22	Search Neoplasms	2822927
21	Search Neoplasm	2860907
20	Search (Pancreatic) OR Pancreas	265165
19	Search Pancreatic	265165
18	Search Pancreas	160985

EMBASE 11.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp capecitabine/	21084
2	exp gemcitabine/	41290
3	exp pancreas tumor/	94586
4	1 and 2	4845
5	Pancreas.af.	236480
6	Pancreatic.af.	182961
7	5 or 6	280158
8	Neoplasm.af.	444556
9	Neoplasms.af.	182362
10	Cancers.af.	261899
11	Cancer.af.	2994033
12	8 or 9 or 10 or 11	3146224
13	7 and 12	113904
14	3 or 13	127430
15	4 and 14	1903
16	limit 15 to yr="2014 -Current"	398
17	limit 16 to (english or polish)	396

Cochrane 11.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	capecitabine (Word variations have been searched)	1566
2	gemcitabine (Word variations have been searched)	2449
3	1 and 2	210
4	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	1060
5	Pancreas or Pancreatic (Word variations have been searched)	6989

ID	Kwerenda	Trafienia
6	Neoplasm or Neoplasms or Cancers or Cancer (Word variations have been searched)	108138
7	5 and 6	2761
8	4 or 7	2770
9	3 and 8 Publication Year from 2014 to 2016	25

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. 2015. Gemcitabine-based chemotherapy for advanced biliary tract carcinomas. Cochrane. Database of Systematic Reviews.	Protokół przeglądu Cochrane. Brak pełnej publikacji.
Abrams.M.J., K.E.Huber, J.P.Knisely, B.W.Chang, S.M.Russo, and M.W.Saif. 2015. Capecitabine as a Radiosensitizer in Adjuvant Chemoradiotherapy for Pancreatic Cancer: A Retrospective Study. Anticancer Res. 35:6901-6907.	Nie oceniano skuteczności ocenianej terapii. Oceniano ogólnie skuteczność terapii adjuwantowej.
Ambe,C. 2015. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer. Journal of Gastrointestinal Cancer 46:284-290.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Annels,N.E.. 2014. The effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy and of low-dose adjuvant GM-CSF on the levels of myeloid-derived suppressor cells in patients with advanced pancreatic cancer. Cancer Immunol. Immunother. 63:175-183.	Badanie ocenia surogatowe punkty końcowe. Brak oceny skuteczności kapecytabiny.
Borowa-Mazgaj,B. 2016. Rak trzustki – przyczyny oporności na chemioterapię [Pancreatic cancer–mechanisms of chemoresistance]. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online) 70:169-179.	Artykuł poglądowy.
Chan,K. 2014. A bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons of systemic regimens for advanced pancreatic cancer. PLoS ONE 9:no.	Włączano pacjentów poddawanych I linii leczenia, nie prowadzono leczenia operacyjnego.
Chan,K.K. 2015. A network meta-analysis-based cost-effectiveness analysis of systematic therapies in advanced pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology Conference:no.	Analiza ukierunkowana była na ocenę efektywności kosztowej schematów FOLFIRINOX oraz gemcytabina + 5-fluorouracyl
Gilbert,M. 2015. Optimal therapeutic sequences in the treatment of metastatic pancreatic cancer-a retrospective analysis from two Canadian and French tertiary cancer centres. European Journal of Cancer Conference:September.	Badanie dotyczy innych schematów leczenia niż kapecytabina + gemcytabina.
Gresham,G.K., G.A.Wells, S.Gill, C.Cameron, and D.J.Jonker. 2014. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cancer 14:471.	Porównanie dla schematu kapecytabina + gemcytabina oparto na jednym RCT, do którego włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Gulati,A.P. 2014. Prospective phase II study of inoperable pancreatic adenocarcinoma with neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine (GTX). Journal of Clinical Oncology Conference:no	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Hurt,C.N. 2015. Health-related quality of life in SCALOP, a randomized phase 2 trial comparing chemoradiation therapy regimens in locally advanced pancreatic cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 93:810-818.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Joerger,M. 2014. Safety and pharmacology of gemcitabine and capecitabine in patients with advanced pancreato-biliary cancer and hepatic dysfunction. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 73:113-124.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Kolby,D., J.Thilen, R.Andersson, A.Sasor, and D.Ansari. 2015. Multifocal intraductal tubulopapillary neoplasm of the pancreas with total pancreatectomy: report of a case and review of literature. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 8:9672-9680.	Opis przypadku, włączono dowody skuteczności wyższej jakości.
Le,D.T. 2014. A phase II trial of low-dose multiagent chemotherapy with gemcitabine, docetaxel, capecitabine, and cisplatin (GTX-C) in patients with metastatic pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology Conference:no.	U pacjentów nie prowadzono leczenia operacyjnego.
Lim,J.Y. 2015. Gemcitabine Combined with Capecitabine Compared to Gemcitabine with or without Erlotinib as First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. Cancer Res. Treat. 47:266-273.	U pacjentów nie prowadzono leczenia operacyjnego.
Middleton,G. 2016. Immunobiological effects of gemcitabine and capecitabine combination chemotherapy in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. Br. J. Cancer 114:510-518.	U pacjentów nie prowadzono leczenia operacyjnego.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Petrelli,F. 2015. Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: Meta-analysis of 30 randomized first-line trials. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 14:124-131.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Petrioli,R. 2015. Gemcitabine, oxaliplatin, and capecitabine (GEMOXEL) compared with gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II study. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 75:683-690.	Schematu kapecytabina + gemcytabina nie stosowano w ramach wspomagającego leczenia pooperacyjnego, zdecydowana większość pacjentów włączonych do badania (74%) nie przeszła leczenia operacyjnego.
Quan,K. 2014. Interim analysis of a phase ii clinical trial of induction gemcitabine/capecitabine followed by sabr in borderline/locally advanced pancreatic adenocarcinoma. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics Conference:S48-S49.	U pacjentów nie prowadzono leczenia operacyjnego (chemioterapia indukcyjna).
Rivalland,G. 2014. Cisplatin, epirubicin, capecitabine, and gemcitabine (PEXG) as first-line treatment in metastatic or unresectable pancreatic cancer: Active and well tolerated? Journal of Clinical Oncology Conference:no.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Sherman,W.H. 2015. Neoadjuvant gemcitabine, docetaxel, and capecitabine followed by gemcitabine and capecitabine/radiation therapy and surgery in locally advanced, unresectable pancreatic adenocarcinoma. Cancer 121:673-680.	Włączano wyłącznie pacjentów z nieoperacyjnym rakiem trzustki.
Solimando,D.A.,J.A.Waddell. 2014. Capecitabine and Gemcitabine (CapGem, CG, Gemcap) for Advanced Pancreatic and Biliary Tract Cancer. Hosp. Pharm. 49:127-133.	Brak opisanej metodyki publikacji, artykuł poglądowy.