



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kapecytabina we wskazaniach:

Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1),
Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23),
Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0),
Brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1),
Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8),
Drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9),
(w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg
żółciowych)

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

Raport nr: OT.4321.5.2017

Data ukończenia: 8 listopada 2017 r.

Wykaz skrótów

5-FU	prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu
AHRQ	ang. <i>Agency for Health Research and Quality</i>
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
ECOG	Skala sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FPON	ang. <i>Family Practice Oncology Network</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
kaps.	kapsułka
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHMRC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz.U. 2016 poz. 2142 z późn. zm.)
PTAC	ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SNBHW	ang. <i>Swedish National Board of Health and Welfare</i>
szt.	sztuk
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
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	8
3.1. Problem Zdrowotny	8
3.2. Liczebność populacji	10
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	12
4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji	12
4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	12
4.1.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne	14
5. Opinie ekspertów	18
6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	18
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	20
7. Wskazanie dowodów naukowych	22
7.1. Analiza kliniczna	22
7.1.1. Metodologia analizy klinicznej	22
7.1.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo	23
8. Finansowanie ze środków publicznych	27
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
8.2. Wydatki płatnika publicznego	28
9. Podsumowanie	29
10. Piśmiennictwo	33
11. Załączniki	34
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	34
11.2. Diagram PRISMA	38

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2017-10-18
PLA.4604.802.2017.3.ISO

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Kapecytabina we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zakwalifikowanych do kodów wg ICD-10:

- rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

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 2017 r., poz. 1938) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

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:

- kapecytabina

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną, kapecytabinę, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105) we wskazaniach zgodnych z ChPL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających kapecytabinę

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5055565707531	Accord
Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5055565709153	Accord
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5055565707548	Accord
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991003456	bd
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991003463	bd
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991004736	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991004699	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991011079	Krka
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	5909991011147	Krka
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909991000448	Krka
Symlođa, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909991000448	Symphar Sp. z o.o.
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	5909990893416	Roche Registration Limited
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990893515	Roche Registration Limited

2. Przedmiot i historia zlecenia

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), pismem z dnia 18 października 2017 r. znak PLA.4604.802.2017.3.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających:

- kapecytabinę

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
- nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
- zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
- brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
- zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
- drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.*

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach oznaczonych kodem ICD-10: C23 i C24.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3. *Opinie ekspertów* oraz 1 informację odnoszącą się do liczebności populacji pediatrycznej.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem Zdrowotny

ICD-10:

- C22.1 – rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.0 – zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.1 – brodawka większa dwunastnicy Vatera, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.8 – zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.9 – drogi żółciowe, nieokreślone, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Definicja

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych.

Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego.

Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolicę okołobrodawkową.

Źródło: Szczeklik 2017

Klasyfikacja

Raki dróg żółciowych, ze względu na lokalizację, dzieli się na:

- raki wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (10-15%);
- raki zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: górne – zlokalizowane powyżej miejsca podziału przewodu wątrobowego wspólnego na prawy i lewy przewód wątrobowy (guz Klatskina; 60-70%) oraz dolne – znajdujące się w dalszej części przewodu żółciowego wspólnego (20-30%).

Wśród raków pęcherzyka żółciowego pod względem lokalizacji wyróżnia się:

- raki dna (60%);
- raki trzonu (30%);
- raki szyi (10%).

Do raków okolicy głowy trzustki należą: gruczolakoraki dwunastnicy rozwijające się w okolicy brodawki Vatera, gruczolakoraki z nabłonka dróg żółciowych końcowego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, gruczolakoraki przewodowe trzustki końcowego odcinka przewodu Wirsunga, nowotwory neuroendokrynne ściany dwunastnicy (typowo gastrinoma). Większość guzów brodawki Vatera stanowią raki. Nierzadko spotkać można także gruczolakoraki oraz inne nowotwory niezłośliwe i złośliwe.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000/rok, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej > 60 roku życia, kobiety 3-4 razy częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Nowotwory okolicy głowy trzustki stanowią < 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Chorują na niego zwykle osoby w wieku > 60 lat, częściej mężczyźni niż kobiety.

Źródło: Szczeklik 2017

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania: C22: Nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23: Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24: Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych

ICD-10	Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2014 r.	2013 r.	2012 r.	2011 r.	2010 r
C22	Zachorowania	Liczba	1 426	1 505	1 520	1 381	1 416
		Współczynnik standaryzowany	2,87	3,09	3,17	2,93	3,03
	Zgony	Liczba	1 924	1 980	2 027	1 941	2 015
		Współczynnik standaryzowany	3,73	3,85	4,01	3,92	4,18
C23	Zachorowania	Liczba	872	932	994	1 007	975
		Współczynnik standaryzowany	1,67	1,82	2,01	2,06	2,03
	Zgony	Liczba	992	1 032	1 143	1 063	1 175
		Współczynnik standaryzowany	1,87	1,96	2,23	2,12	2,39
C24	Zachorowania	Liczba	629	667	695	627	598
		Współczynnik standaryzowany	1,21	1,32	1,41	1,29	1,24
	Zgony	Liczba	809	803	762	694	727
		Współczynnik standaryzowany	1,53	1,53	1,50	1,37	1,45

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp dnia 6.11.2017 r.)

Przebieg i rokowanie

Rak dróg żółciowych ma zwykle przebieg podstępny, a objawy są mało charakterystyczne, co utrudnia wczesne rozpoznanie choroby. Żółtaczką i świąd skóry pojawiają się dopiero w zaawansowanym stadium choroby. U większości pacjentów, na tym etapie nowotwór jest już nieresekcyjny, a czas przeżycia od chwili rozpoznania zwykle nie przekracza 1 roku.

Również w przypadku raka pęcherzyka żółciowego wczesne wykrycie guza jest niezwykle rzadkie. Natomiast w przypadku raka brodawki Vatera dość wczesne pojawienie się objawów umożliwia wczesne rozpoznanie. U około 40% pacjentów stwierdza się przerzuty do trzustkowo-dwunastniczych węzłów chłonnych.

W chwili rozpoznania jedynie 10-50% pacjentów z rakiem dróg żółciowych kwalifikuje się do resekcji guza. Odsetek 5. letnich przeżyć wynosi 5-10% i jest większy w przypadku raków dróg żółciowych zlokalizowanych pozawątrobowo (20-30%). Po chirurgicznym usunięciu nowotworu odsetek 5. letnich przeżyć wynosi od 15 do 30%.

Średni czas przeżycia pacjentów z rakiem pęcherzyka żółciowego po ustaleniu rozpoznania wynosi około pół roku (dane z USA). Odsetek 5. letnich przeżyć po resekcji wynosi od 15% (pacjenci w IV stopniu zaawansowania choroby) do 90% (pacjenci w I stopniu zaawansowania choroby).

Średni czas przeżycia po operacji raka brodawki Vatera wynosi 30-50 miesięcy, a odsetek 5. letnich przeżyć wynosi 30-50%.

Leczenie

U pacjentów, u których rozpoznania dokonano odpowiednio wcześniej, leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne.

W przypadku raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych jedynym sposobem postępowania stwarzającym szansę na długi czas przeżycia jest resekcja wątroby z dużym marginesem zdrowej tkanki (hemihepatektomia). Natomiast w przypadku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych zakres resekcji uzależniony jest od umiejscowienia guza. Nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów w wyniku zastosowania terapii uzupełniających. W ramach chemioterapii stosuje się fluorouracyl w skojarzeniu z metotreksatem, folianianem wapnia, cisplatyną, mitomycyną C i interferonem alfa. Według ostatnich doniesień najlepsze wyniki daje stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną lub oksaliplatyną.

Źródło: Szczeklik 2017

3.2. Liczebność populacji

Poniżej przedstawiono liczebność poszczególnych populacji pacjentów z rozpoznaniem zgodnym kodami ICD-10: C22.1 rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.0 zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, C24.1 brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.8 zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych oraz C24.9 zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, w latach 2014-2017 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 30.10.2017 r., znak pisma DGL036.78.2017 2017.61455.MB.

Tabela 3. Ogólna liczba pacjentów z rozpoznaniem określonymi kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C.24.8, C24.9, dane NFZ

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014 r.	5 401
2015 r.	5 712
2016 r.	5 664
2017 r.	4 266

Zgodnie z pismem NFZ, „należy zwrócić uwagę, że ogólna liczba pacjentów jest mniejsza niż wynikałoby z sumy w poszczególnych wskazaniach ze względu na fakt, iż niektórzy pacjenci mieli postawione więcej niż jedno z analizowanych rozpoznań”.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem określonymi kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C.24.8, C24.9 z podziałem na poszczególne rozpoznania, dane NFZ

Rozpoznanie ICD-10	Liczba pacjentów			
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych	622	678	692	560
C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego	3 377	3 497	3 340	2 379
C24.0 Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	424	469	470	337
C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera	780	865	884	703
C24.8 Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych	357	366	362	260

Rozpoznanie ICD-10	Liczba pacjentów			
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
C24.9 Drogi żółciowe, nieokreślone	544	635	719	532

Opinie ekspertów

Populacja pacjentów dorosłych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania pana prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, odnoszące się do liczebności populacji docelowej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem określonymi kodami ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 z podziałem na poszczególne rozpoznania, oszacowania prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych,	„?”	„około 200 rocznie”	„około 20”	„oszacowania własne (możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego – około 15% chorych)”
C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych,	„?”	„około 1 000 rocznie”	„około 150”	„oszacowania własne (możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego – około 15% chorych)”
C24.0 Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych,	„?”	„około 600 rocznie (łącznie liczba zachorowań na nowotwory oznaczone symbolem C24.0; C24.1; C24.8 i C24.9)”	„około 50”	„oszacowania własne (możliwość radykalnego leczenia chirurgicznego – około 15% chorych)”
C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych,	nie podano	„jw.”	nie podano	nie podano
C24.8 Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych,	nie podano	„jw.”	nie podano	nie podano
C24.9 Drogi żółciowe, nieokreślone,	nie podano	„jw.”	nie podano	nie podano

w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Populacja dzieci

Według pana prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, w populacji dziecięcej choroby zgodne z wnioskowanymi wskazaniami „występują, wg danych amerykańskich, z częstością około 0,3 zachorowania na 10 mln dzieci na rok, co w warunkach polskich teoretycznie oznacza zachorowanie maksymalnie u jednego dziecka w przeciągu 4-5 lat. Jednocześnie, w literaturze światowej nie ma doniesień o zastosowaniu kapecytabiny u dziecka z rakiem dróg żółciowych, a tylko jeden artykuł podnoszący teoretyczne możliwości takiej terapii u dziecka”.

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Informacje podstawowe o ocenianej interwencji

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnoszące się do mechanizmu działania substancji czynnej będącej przedmiotem zlecenia.

Tabela 6. Oceniana interwencja (kapecytabina) – mechanizm działania

Substancja czynna	kapecytabina
Kod ATC	L01BC06
Grupa farmaceutyczna	leki przeciwnowotworowe; cytostatyk (antymetabolit)
Droga podania	doustna
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzupełniające leczenie po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa); ▪ Leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; ▪ Leczenie pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny; ▪ W skojarzeniu z docetakselem u 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 rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.
Mechanizm działania	<p>Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.</p> <p>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.</p>

Źródło: ChPL Capecitabine Accord, ChPL Capecitabine Glenmark, ChPL Ecansya, ChPL Symloda, ChPL Xeloda

4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych dla produktów leczniczych zawierających kapecytabinę. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. oceniana interwencja jest obecnie refundowana w ramach załącznika C.5.a. oraz załącznika C.5.b.

Tabela 7. Zestawienie informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych zawierających substancję czynną kapecytabinę

Nazwa Handlowa	EAN	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane (ICD-10)
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	5055565707531	Accord	20.04.2012 r.	Nowotwór złośliwy żołądka (C16), Wpust (C16.0), Dno żołądka (C16.1), Trzon żołądka (C16.2), Ujście odźwiernika (C16.3), Odźwiernik (C16.4), Krzywizna mniejsza żołądka, nieokreślona
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	5055565709153			

Nazwa Handlowa	EAN	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Wskazanie zarejestrowane (ICD-10)
Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	5055565707548			(C16.5), Krzywizna większa żołądka, nieokreślona (C16.6), Zmiana przekraczająca granice żołądka (C16.8), Żołądek, nieokreślony (C16.9), Nowotwór złośliwy jelita grubego (C18), Jelito ślepe (C.18.0), Wyrostek robaczkowy (C18.1), Okrężnica wstępująca (C18.2), Zgięcie wątrobowe (C18.3), Okrężnica poprzeczna (C18.4), Zgięcie śledzionowe (18.5), Okrężnica zstępująca (C18.6), Esica (C18.7), Zmiana przekraczająca granice okrężnicy (18.8), Okrężnica, nieokreślona (C18.9), Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego (C19), Nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), Nowotwór złośliwy sutka (C50), Brodawka i otoczka brodawki sutkowej (C50.0), Centralna część sutka (C50.1), Ćwiartka górna wewnętrzna sutka (C50.2), Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka (C50.3), Ćwiartka górna zewnętrzna sutka (C50.4), Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka (C50.5), Część pachowa sutka ((C50.6), Zmiana przekraczająca granice sutka (C50.8), Sutek, nieokreślony (C50.9), Gruczoł wydzielania wewnętrzny, nieokreślony (C75.9).
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg	5909991003456	bd	bd	
Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg	5909991003463			
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	5909991004736	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	9.08.2012 r.	
Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	5909991004699			
Ecansya, tabl. powl., 150 mg	5909991011079	Krka	20.04.2012 r.	
Ecansya, tabl. powl., 300 mg	5909991011147			
Ecansya, tabl. powl., 500 mg	5909991011239			
Symlođa, tabl. powl., 150 mg	5909991000448	Symphar Sp. z o.o.	31.07.2012 r.	W ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną: Nowotwór złośliwy trzustki (C25), Głowa trzustki (C25.0), Trzon trzustki (C25.1), Ogon trzustki (C25.2), Przewód trzustki (C25.3), Część wewnętrznowydzielnicza trzustki (C25.4), Inna część trzustki (C25.7), Zmiana przekraczająca granice trzustki (C25.8), Trzustka, nieokreślona (C25.9).
Xeloda, tabl. powl., 150 mg	5909990893416	Roche Registration Limited	2.02.2001 r.	
Xeloda, tabl. powl., 500 mg	5909990893515			

Źródło: Obwieszczenie MZ, ChPL Capecitabine Accord, ChPL Capecitabine Glenmark, ChPL Ecansya, ChPL Symlođa, ChPL Xeloda

4.1.2. Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia

Wskazania, których dotyczy zlecenie Ministra Zdrowia to:

- C22.1 rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C23 nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.0 zewnętrznowątrobowe drogi żółciowe, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.1 brodawka większa dwunastnicy Vatera, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;

- C24.8 zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;
- C24.9 drogi żółciowe, nieokreślone, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Kapecytabina nie jest obecnie refundowana we wnioskowanych wskazaniach.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę były już przedmiotem oceny AOTMiT, we wskazaniach określonych kodami ICD-10:

- **C23 nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego;**
- **C24 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych.**

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Rady Przejrzystości Agencji w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonymi kodami ICD-10: C23 i C24, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości dotyczące kapecytabiny (we wskazaniach zarejestrowanych oraz odmiennych niż określone w ChPL)

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja Prezessa AOTMiT nr 26/2014 z dnia 27.01.2014 r.	Rozpoznania określone kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	„Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych).” Jako uzasadnienie, wskazano na brak wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną kapecytabiny w ocenianych wskazaniach. Wskazano również, iż standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2014 z dnia 27.01.2014 r.	Rozpoznania określone kodami ICD-10: C23 (nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego) i C24 (nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych)	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C23, C24 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. W uzasadnieniu wskazano, iż skuteczność kliniczna wymienionych leków nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawania cisplatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek nie jest również rekomendowany przez PTOK w tych rozpoznaniach.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25 października 2017 roku, aktualnie we wskazanych kodach ICD-10 refundowane są substancje wymienione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych we wskazaniach według ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2017 r.

Wskazanie	Substancje refundowane we wnioskowanych wskazaniu
C22.1	karboplatyna, cisplatin, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid
C23	karboplatyna, cisplatin, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina
C24.0	karboplatyna, cisplatin, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina
C24.1	karboplatyna, cisplatin, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina

Wskazanie	Substancje refundowane we wnioskowanych wskazaniu
C24.8	karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina
C24.9	karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina

Należy jednak zauważyć, że wskazania te obejmują ogólnie kody ICD-10, tj. C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.0, bez zawężenia do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, natomiast warunek taki wskazuje zlecenie MZ rozpatrywane w niniejszym opracowaniu.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, technologiami alternatywnymi dla kapecytabiny stosowanej we wskazanych kodach ICD-10, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, są: **gemcytabina**, **fluorouracyl**, **cisplatyna** oraz **oksaliplatyna**. Z podanych substancji czynnych, jedynie oksaliplatyna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanych kodach ICD-10.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, pana prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „obecnie uzupełniające leczenie pooperacyjne nie jest stosowane u chorych na raka dróg żółciowych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym”.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 10. Technologie alternatywne wg prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne
C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	„Obecnie chorzy po doszczętnym leczeniu chirurgicznym są jedynie poddawani obserwacji.”
C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	
C24.0 Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	
C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	
C24.8 Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	
C24.9 Drogi żółciowe, nieokreślone, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych	

Zgodnie z powyższym, do alternatywnych technologii medycznych dla kapecytabiny we wnioskowanych wskazaniach, wg analityków Agencji można zaliczyć: gemcytabinę, fluorouracyl oraz cisplatynę.

W poniższej tabeli zostały wymienione produkty leczniczego zawierające gemcytabinę, fluorouracyl oraz cisplatynę będące aktualnie refundowanymi m.in. we wnioskowanych wskazaniach, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r.

Tabela 11. Alternatywne technologie medyczne wg Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatny	0,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04		bezpłatny	0,00
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02		bezpłatny	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38		bezpłatny	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48		bezpłatny	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23		bezpłatny	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80		bezpłatny	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04		bezpłatny	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29		bezpłatny	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14		bezpłatny	0,00
1018.0, Fluorouracilum							
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 20 ml	5909990450633	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0,00
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990336258	72,36	75,98	75,98		bezpłatny	0,00
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	5909990477913	14,57	15,30	15,30		bezpłatny	0,00
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990477814	7,56	7,94	7,94		bezpłatny	0,00
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990478019	72,85	76,49	76,49		bezpłatny	0,00
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	5909990774784	6,91	7,26	7,26		bezpłatny	0,00
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	5909990774807	69,12	72,58	72,58		bezpłatny	0,00
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml,	5909990774791	13,82	14,51	14,51		bezpłatny	0,00

1 fiol. a 20 ml						
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	5909990774777	3,46	3,63	3,63		bezpłatny 0,00
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909990900961	29,16	30,62	30,62		bezpłatny 0,00
1020.0, Gemcitabinum						
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28		bezpłatny 0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml, 1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88		bezpłatny 0,00
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41		bezpłatny 0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06		bezpłatny 0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41		bezpłatny 0,00
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12		bezpłatny 0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	C.28.	bezpłatny 0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74		bezpłatny 0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71		bezpłatny 0,00
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90		bezpłatny 0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40		bezpłatny 0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35		bezpłatny 0,00
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg, 1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80		bezpłatny 0,00

5. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – pana prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 12. Opinia eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Finansowanie z publicznych środków kapecytabiny stosowanej w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na raka dróg żółciowych (nowotwory pęcherzyka żółciowego oraz przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych i wewnątrzwątrobowych) jest uzasadnione. Wymienione wyżej zastosowanie kapecytabiny jest uzasadnione na podstawie wyników badania III fazy BILCAP, w którym chorzy z rozpoznaniem raka dróg żółciowych otrzymywali 8 cykli kapecytabiny (223 osoby) lub placebo (224 osoby). Zastosowanie kapecytabiny było związane z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego o 15 miesięcy (mediany – odpowiednio 51 i 36 miesięcy) oraz czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby o 7 miesięcy (mediany odpowiednio – 25 i 18 miesięcy). Wartości wyników jakości życia w obu ramionach badania były podobne niezależnie od większej częstości niepożądanych działań w stopniach 3.-4. (odpowiednio – 21% i 10%).”
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	„Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków kapecytabiny stosowanej w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na raka dróg żółciowych (nowotwory pęcherzyka żółciowego oraz przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych i wewnątrzwątrobowych) jest uzasadnione.”
Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	„Finansowanie z publicznych środków kapecytabiny stosowanej w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym chorych na raka dróg żółciowych (nowotwory pęcherzyka żółciowego oraz przewodów żółciowych zewnątrzwątrobowych i wewnątrzwątrobowych) jest uzasadnione.”

6. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W ramach niniejszego opracowania, w dniu 31.10.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dla ocenianej substancji czynnej (kapecytabina) w przedmiotowym wskazaniu, tj. rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9). Przeszukano następujące źródła:

- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej);
- ESMO (*European Society for Medical Oncology*);
- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*);
- ASCO (*American Society of Clinical Oncology*);
- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*);
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*);
- NZGG (*New Zealand Guidelines Group*);
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- Trip Data Base,
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne: polskie (PTOK) z 2013 r. (aktualizowane w 2015 r.), amerykańskie (NCCN) z 2017 r. i z 2016 r. (FPON) oraz europejskie (ESMO) z 2016 r.

W większości wytycznych w leczeniu pooperacyjnym raków dróg żółciowych, w ramach chemioterapii lub chemoradiacji jako jedną z opcji terapeutycznych wymienia się stosowanie gemcytabiny (PTOK 2013, NCCN 2017, ESMO 2016).

Ponadto, w pooperacyjnym leczeniu raka brodawki Vatera polskie wytyczne wskazują na możliwość stosowania fluorouracylu.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013, w pooperacyjnym leczeniu raka pęcherzyka żółciowego stosuje się fluorouracyl w monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną albo innymi cytostatykami, w tym oksaliplatyną. Natomiast w wytycznych amerykańskich rekomendowana jest **fluoropirymidyna**. Należy zwrócić uwagę, iż kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny.

W pooperacyjnym leczeniu dróg żółciowych poza gemcytabiną, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania cisplatyny (PTOK 2013, ESMO 2016), fluorouracylu (PTOK 2013), oksaliplatyny (PTOK 2013, ESMO 2016) oraz **fluoropirymidyny** (NCCN 2017).

W wytycznych FPON 2016 nie wymieniono żadnych rekomendowanych substancji, wskazano jedynie, iż jedyną potencjalną metodę wyleczenia zewnątrzwątrobowych raków dróg żółciowych stanowią operacje resekcyjne, natomiast rola chemioterapii uzupełniającej pozostaje nieokreślona.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK Polska 2013 (aktualizacja w 2015 r.)</p>	<p><u>Brodawka Vatera</u> W leczeniu raka brodawki Vatera, po przeprowadzeniu doszczętej resekcji (postępowanie radykalne), stosowanie uzupełniającej chemioterapii (CTH) wydłuża czas przeżycia pacjentów. W ramach CTH stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gemcytabina, ▪ fluorouracyl. <p>W badaniu klinicznym III fazy wykazano przewagę uzupełniającej CTH gemcytabiną lub fluorouracylem wobec obserwacji, zalecane jest jednak leczenie gemcytabiną.</p> <p>U chorych z czynnikami złego rokowania podejmowano także próby zastosowania RTH lub uzupełniającej CRTH. Napromienianie łoża guza oraz regionalnych węzłów chłonnych w skojarzeniu z fluorouracylem wydaje się poprawiać kontrolę miejscową i przeżycia odległe.</p> <p>U pacjentów po niedoszczętnych resekcjach lub w przypadku zajęcia węzłów chłonnych, należy rozważyć zastosowanie chemioradioterapii (CRTH).</p> <p>Wartość CTH w paliatywnym leczeniu jest niepewna. Mimo to u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej należy rozważyć zastosowanie skojarzenia gemcytabiny z cisplatyną, ponieważ w badaniu III fazy, obejmującym również chorych z tym nowotworem, wykazano wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z monoterapią gemcytabiną.</p> <p><u>Rak pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych</u> Podstawową metodą terapii jest leczenie chirurgiczne — u części chorych operowanych radykalnie jest możliwe wyleczenie. Chemioterapia i radioterapia (RTH) mają znacznie mniejsze znaczenie. Nie określono roli uzupełniającego napromieniania lub chemioradioterapii (CRTH) u chorych po resekcji R0. U chorych po nieradykalnej m kroskopowo resekcji raka dróg żółciowych wykorzystanie pooperacyjnej CRTH, po której następuje chemioterapia (CTH), może korzystnie wpływać na czas przeżycia.</p> <p>Chemioterapię zawierającą gemcytabinę i cisplatynę powinno się uznać za standard postępowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej. U osób z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny można rozważyć stosowanie monoterapii gemcytabiną lub skojarzenia gemcytabiny i fluorouracylu. Rola innych cytostatyków, w tym oksaliplatyny, nie została dostatecznie zdefiniowana.</p> <p>Nie określono wartości systemowego leczenia uzupełniającego u chorych po resekcjach radykalnych. U chorych po zabiegach mikroskopowo nieradykalnych można rozważyć wdrożenie monoterapii fluorouracylem.</p> <p><u>Rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</u> Zasady prowadzenia paliatywnej CTH u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej z wydolną wątrobą bez nasilonej cholestazy są takie jak w raku pęcherzyka żółciowego lub raku zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W badaniu III fazy po zastosowaniu gemcytabiny i cisplatyny, w porównaniu z monoterapią gemcytabiną, w podgrupie 80 chorych na CC zmniejszenie względnego ryzyka zgonu wynosiło 43% i było istotne statystycznie.</p>
<p>NCCN Stany Zjednoczone 2017</p>	<p><u>Nowotwory pęcherzyka żółciowego – leczenie pooperacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak zmian w węzłach lub rak in situ; - obserwacja;

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> - chemoradiacja z wykorzystaniem fluoropirymidyny; - chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; ▪ zmiany w węzłach, choroba resztkowa – należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> - chemoradiacja z wykorzystaniem fluoropirymidyny, a następnie zastosowanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie lub chemioterapii opartej na gemcytabinie; - w przypadku zmian w węzłach chłonnych: chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych. <p><u>Rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – leczenie pooperacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita resekcja guza, bez choroby resztkowej: <ul style="list-style-type: none"> - obserwacja; - chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych; ▪ obecność komórek nowotworowych w obrazie m kroskopowym: <ul style="list-style-type: none"> - chemoradiacja z wykorzystaniem fluoropirymidyny; - chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych; ▪ lokalna choroba resztkowa: <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych; - terapia lokoregionalna; - najlepsza terapia podtrzymująca (ang. <i>best supportive care</i>). <p><u>Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych – leczenie pooperacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak zmian w węzłach lub rak in situ: <ul style="list-style-type: none"> - obserwacja; - chemoradiacja z wykorzystaniem fluoropirymidyny; - chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych; ▪ zmiany w węzłach, choroba resztkowa – należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> - chemoradiacja z wykorzystaniem fluoropirymidyny, a następnie zastosowanie chemioterapii opartej na fluoropirymidynie lub chemioterapii opartej na gemcytabinie; - w przypadku zmian w węzłach chłonnych: chemioterapia oparta na fluoropirymidynie lub chemioterapia oparta na gemcytabinie; - włączenie pacjentów do badań klinicznych.
<p style="text-align: center;">ESMO Europa 2016</p>	<p><u>Rak dróg żółciowych – leczenie adiuwantowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Referencyjny schemat radioterapii obejmuje stosowanie cisplatyny/gemcytabiny; w przypadku występowania zaburzeń pracy nerek cisplatynę można zastąpić oksaliplatiną (pacjenci o stopniu sprawności 0-1 w skali ECOG*); ▪ U pacjentów ze sprawnością równą 2 w skali ECOG, można zastosować monoterapię gemcytabiną; ▪ Nie opracowano schematu II linii chemioterapii: należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych; ▪ Nie ma wystarczających dowodów popierających stosowanie terapii celowych: należy rozważyć włączenie pacjentów do badań klinicznych. ▪ Po zastosowaniu I linii chemioterapii, u pacjentów z chorobą umiejscowioną można rozważyć zastosowanie radioterapii.
<p style="text-align: center;">FPON Stany Zjednoczone 2016</p>	<p><u>Rak zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych</u></p> <p>Jedyną potencjalną metodę wyleczenia zewnątrzwątrobowych raków dróg żółciowych stanowią operacje resekcyjne, natomiast rola chemioterapii uzupełniającej (adiuwantowej) pozostaje nieokreślona.</p>

* Skala ECOG (Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG):

- stopień 0: prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń;
- stopień 1: obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy;
- stopień 2: zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia;
- stopień 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia;
- stopień 4: konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby;
- stopień 5: zgon.

Źródło: Szczeklik 2017

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania substancji czynnej kapecytabina, we wskazaniach: rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0), brodawka większa dwunastnicy Vatera

(C24.1), zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8), drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9), w dniu 31.10.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE);
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC);
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG);
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE);
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH);
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS);
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG);
- Szwecja – <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines> (SNBHW), <https://www.tlv.se/> (TLV) oraz <http://www.sbu.se/en/> (SBU);
- Dania – <http://www.irf.dk/> (DHA);
- Belgia – <http://kce.fgov.be> (KCE);
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC);
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych kapecytabiny w przedmiotowych wskazaniach.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Analiza kliniczna

7.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania substancji czynnej kapecytabina w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych: C22.1 Rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 Nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.0 Zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, C24.1 Brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.8 Zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych, C24.9 Drogi żółciowe, nieokreślone, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed oraz *The Cochran Library*. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2017 roku. Ze względów czasowych oraz ograniczeń kadrowych wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dwóch z trzech baz medycznych zalecanych przez Wytyczne Agencji z 2016 r.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz medycznych zostały przedstawione w rozdziale 11.1. niniejszego opracowania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: osoby z rakiem przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, nowotworem złośliwym pęcherzyka żółciowego, nowotworem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, nowotworem obejmującym brodawkę Vatera oraz ze zmianami przekraczającymi granice dróg żółciowych, bez ograniczeń wiekowych.

Interwencja: kapecytabina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, podawana w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono – wszystkie punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem.

Metodyka: wyłączano abstrakty konferencyjne (z wyjątkiem badania BILCAP).

Inne: publikacje w języku: angielskim lub polskim.

Do niniejszego opracowania włączano jedynie badania, które dotyczyły kapecytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innym leczeniem lub badania dotyczące również innych schematów leczenia, niezawierających kapecytabiny. Jednak w takich przypadkach, do przeglądu włączano publikacje zawierające wyniki wyszczególnione tylko dla kapecytabiny/schematów z kapecytabiną.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono m.in. abstrakt konferencyjny z badania BILCAP (BILCAP_2011), natomiast nie odnaleziono żadnego pełnego opracowania z tego badania. Podczas dodatkowego wyszukiwania przeprowadzonego za pomocą wyszukiwarki google (dnia 07.11.2017 r.), odnaleziono stronę <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/crcu/trials/bilcap/index.aspx> z danymi na temat badania BILCAP. Według informacji tam zawartych, badanie ma status badania otwartego. Na stronie odnaleziono dodatkowo poster konferencyjny (BILCAP_2013) oraz drugi abstrakt konferencyjny (BILCAP_2017). Przez wzgląd na to, że jest to randomizowane badanie kliniczne III fazy, które najbardziej odpowiada ocenianemu problemowi decyzyjnemu, pomimo, że jest opublikowane jedynie w formie materiałów konferencyjnych, zdecydowano się na opisanie go w ramach niniejszego opracowania.

7.1.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna oraz bezpieczeństwo

W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono 4 badania dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- *Wirasorn 2013* – publikacja opisująca badanie retrospektywne porównujące skuteczność stosowanie chemioterapii uzupełniającej (m.in. kapecytabina w monoterapii oraz w skojarzeniu z gemcytabiną) z brakiem stosowania chemioterapii uzupełniającej, wśród osób po chirurgicznym usunięciu z nowozdiagnozowanym rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, którzy przeszli całkowitą resekcję zmiany z zamiarem wyleczenia;
- *Gurzu 2013* – publikacja zawierająca opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksilaplatyną u pacjentki z gruczolakorakiem brodawki Vatera;
- *Ben Josef 2015* – publikacja opisująca jednoramienne badanie kliniczne II fazy oceniające przeżycie całkowite oraz toksyczność leczenia uzupełniającego (m.in. kapecytabiny), wśród pacjentów po radykalnej chirurgicznej resekcji z powodu raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma*) lub raka pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder carcinoma*), z wyłączeniem raka brodawki Vatera;
- *BILCAP* – dwa abstrakty konferencyjne oraz plakat konferencyjny opisujące randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące porównania leczenia uzupełniającego w postaci kapecytabiny z obserwacją, po zabiegu chirurgicznego usunięcia raka dróg żółciowych.

Poniżej znajduje się opis odnalezionych badań, wraz z przedstawieniem wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, oraz jeżeli podano, wnioskami autorów.

❖ Wirasorn 2013

Badanie retrospektywne przeprowadzone wśród osób z nowozdiagnozowanym rakiem dróg żółciowych (ang. *cholangiocarcinoma*), którzy przeszli całkowitą resekcję zmiany z zamiarem wyleczenia w jednym ze szpitali w Tajlandii, w okresie od stycznia 2009 do grudnia 2011 roku. Margines został zakwalifikowany jako R0 (nowotwór usunięty w zakresie zdrowych tkanek makroskopowo i mikroskopowo) lub R1 (nowotwór usunięty makroskopowo w zakresie zdrowych tkanek, ale mikroskopowo stwierdza się nacieki nowotworowy w linii cięcia chirurgicznego). Pacjenci zostali zakwalifikowani do dwóch grup: gr. 1 – chemioterapię uzupełniającą, gr. 2 – grupa kontrolna bez stosowania chemioterapii uzupełniającej.

Stosowane schematy chemioterapii: gemcytabina, 5-fluorouracyl oraz kapecytabina (stosowane w monoterapii) lub chemioterapia złożona, w skład której mogły wejść: gemcytabina, kapecytabina, 5-fluorouracyl oraz mitomycyna C.

Do badania włączono 236 pacjentów z rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, dającym się usunąć chirurgicznie z zamiarem wyleczenia. 138 osób otrzymało chemioterapię uzupełniającą (grupa ta miała istotnie statystycznie niższą średnią wieku niż grupa kontrolna). Większość z pacjentów miała guz wewnątrzwątrobowy w zaawansowanym stadium (III lub IV). Najwięcej pacjentów stosowało chemioterapię złożoną z 5-fluorouracylu oraz mitomycyny C. Kapecytabinę w monoterapii stosowało 20 osób (14,5%), natomiast kapecytabinę z gemcytabiną 29 osób (21%).

Wyniki: Pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię uzupełniającą po zabiegu chirurgicznego usunięcia nowotworu, mieli istotnie statystycznie większą medianę przeżycia całkowitego (21,6 miesięcy vs 13,4 miesięcy; $p=0,01$) oraz mieli 35% mniejsze ryzyko zgonu w każdym wcześniejszym momencie badania (HR=0,65 [95%CI: 0,47; 0,91]), w porównaniu do grupy kontrolnej, która nie otrzymała uzupełniającej chemioterapii. Wskaźnik przeżycia był wyższy w grupie stosującej chemioterapię uzupełniającą, w porównaniu do grupy kontrolnej (roczny wskaźnik przeżycia: 71,5% vs 58,8%, 2-letni wskaźnik przeżycia: 48,4% vs 41,7%, 3-letni wskaźnik przeżycia: 40,1% vs 29,4%).

Spośród wszystkich stosowanych schematów chemioterapii, schemat składający się z gemcytabiny oraz kapecytabiny miał najdłuższy wskaźnik przeżycia (mediana przeżycia całkowitego OS=31,5 miesiąca, $p=0,02$), natomiast mediana przeżycia całkowitego dla kapecytabiny stosowanej w monoterapii wyniosła OS=21,6 miesiąca. Dla innych schematów: 5-fluorouracyl z mitomycyną C, OS=17,3 miesiąca; 5-fluorouracyl w monoterapii, OS=22,2 miesiąca; gemcytabina w monoterapii, OS=7,9 miesiąca).

Wnioski autorów badania: chemioterapia uzupełniająca przedłuża przeżycie pacjentów z operacyjnym rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, szczególnie w grupach wysokiego ryzyka (wysoki poziom CA 19-9, wysoki stopień zaawansowania choroby, zajęcie węzłów chłonnych, pozytywny margines chirurgiczny). Dalsze prospektywne, randomizowane badania kliniczne powinny być przeprowadzone dla potwierdzenia korzyści wynikających z takiego postępowania.

❖ Gurzu 2013

Opis przypadku. 36-letnia kobieta została przyjęta do szpitala z objawami niedrożności jelit. W wywiadzie gruczolakorak brodawki Vatera (stadium pT4N0), po usunięciu podczas operacji duadenopankreatektomii (ang. *cephalic duodenopancreatectomy*) 8 miesięcy wcześniej. Pooperacyjnie pacjentka otrzymała 5 cykli chemioterapii składającej się z kapecytabiny oraz oksaliplatyny (CAPOX lub XELOX). 21-dniowy cykl składał się z: 150 mg/m² oksaliplatyny (rozcieńczonej w 5% roztworze glukozy, podawanej przez 120 minut dnia 1.) oraz 1250 mg/m² kapecytabiny (podawanej co dwa od dnia 1. do 14.), następnie przez 7 dni pacjentka nie przyjmowała żadnego z tych leków. Ostatni z cykli został zakończony miesiąc wcześniej. Ponieważ badania obrazowe wykonane po przyjęciu do szpitala (tomografia komputerowa oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej) nic nie wykazały, pacjentka była nawadniana i poddana antybiotykoterapii. Jednak mimo zastosowanego leczenia, po 4 dniach hospitalizacji pacjentka zmarła. Autopsja oraz badanie histopatologiczne wykazały ciężkie zwłóknienie mięśnia sercowego, ciężkie niealkoholowe, stłuszczeniowe zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki, z dużymi ogniskami zwłóknienia oraz ostre zapalenie jelit. Pacjentka negowała spożywanie alkoholu. Pacjentka zmarła w następstwie niewydolności serca, wątroby oraz trzustki.

Według autorów badania do czasu opisanego powyższego przypadku, w literaturze nie donoszono o wielonarządowej toksyczności produktu CAPOX oraz związanej z nią śmierci.

❖ Ben Josef 2015

Jednoramienne badanie kliniczne II fazy mające na celu ocenę 2-letniego przeżycia (ogółem oraz z podziałem na pacjentów z marginesem chirurgicznym R0 i R1) oraz toksyczności leczenia uzupełniającego, wśród pacjentów po radykalnej chirurgicznej resekcji z powodu raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma*) lub raka pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder carcinoma*), z wyłączeniem raka brodawki Vatera. Do badania włączano osoby ze zdiagnozowanymi nowotworami wskazanymi powyżej, po radykalnej chirurgicznej resekcji (stadium T2-4 lub N1 lub dodatni margines chirurgiczny). Warunkiem włączenia do badania były poza tym m.in.: tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy, wykonany 42 dni przed włączeniem do badania, wykluczający przerzuty odległe. Pacjenci musieli być zdolni do połykania. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa w przypadku obecnej choroby nowotworowej lub radioterapii górnego odcinka jamy brzusznej w dowolnym momencie była niedozwolona.

Leczenie składało się z czterech, 21-dniowych cykli chemioterapii (1000 mg/m² gemcytabiny podawanej dożylnie w dniu 1. oraz 8) oraz kapecytabiny (1500 mg/m² podawanej co 2 dni od 1 do 14 dnia cyklu, w podzielonej na dwie dzienne dawce). Dostosowywanie jednej lub obu substancji było przeprowadzane na podstawie zaobserwowanej toksyczności w poprzednim cyklu. Po ponownych badaniach obrazowych, pacjenci, u których nie wykazano progresji choroby, otrzymali kolejne leczenie. Składało się ono z kapecytabiny (1330 mg/m² dziennie, dawka podzielona na dwie w ciągu doby, 7 dni w tygodniu) oraz jednoczesnej radioterapii podawanej raz dziennie przez 5 dni w tygodniu.

Po zakończeniu terapii uzupełniającej pacjenci byli obserwowani przez okres 2. lat (wizyty co 3 miesiące oraz co 6 miesięcy wykonywano badanie obrazowe – tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny – klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy). Okres obserwacji pacjenta pod kątem przeżycia był kontynuowany do 5 roku po zakończeniu terapii uzupełniającej leczenie operacyjne.

Rekrutacja pacjentów trwała pomiędzy grudniem 2008 roku a październikiem 2012 roku. Ostatecznie do badania zostało włączonych 79 pacjentów. Mediana wieku wyniosła 62 lata. Pierwotnie choroba wywodziła się z dróg żółciowych u 54 pacjentów (68%) oraz z pęcherzyka żółciowego u 25 pacjentów (32%).

Spośród 78 pacjentów, którzy przyjmowali kapecytabinę, mediana przyjętej dawki całkowitej wyniosła 75 807 mg/m² (1 366 – 97 111 mg/m²). Mediana przyjętej dawki całkowitej gemcytabiny wyniosła natomiast 6 967 mg/m² (1 000 – 8 121 mg/m²).

69 pacjentów (87%) otrzymało radioterapię. Pozostali pacjenci nie otrzymali radioterapii (8 osób z rakiem zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych oraz 2 osoby z rakiem pęcherzyka żółciowego) z powodów tj.: wczesna progresja, powody osobiste, toksyczność.

Wyniki: wśród zdarzeń niepożądanych odnotowano jeden zgon w efekcie krwotoku dwunastniczego 5 miesięcy po terapii, który został oceniony jako możliwie związany z zastosowanym leczeniem. Dziewięciu kolejnych pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości, głównie hematologicznych: neutropenia (7 os.), leukopenia (1 os.) tachykardia przedsionkowa (1 os.). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia ciężkości były: neutropenia (35%), zespół ręka-stopą (13%), biegunka (8%) oraz limfopenia (8%). Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy, 41 osób (52%) zmarło. Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w 2-gim roku obserwacji zostało oszacowane na 67% [95%CI: 52%; 78%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny), 60% [95%CI: 38%; 76%] w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny) oraz na 65% [95%CI: 53%; 74%] w całej badanej populacji. Mediana przeżycia wyniosła 35 miesięcy w całej badanej populacji (34 miesiące w grupie R0 – osoby z ujemnym marginesem chirurgicznym oraz 35 miesięcy w grupie R1 - osoby z dodatnim marginesem chirurgicznym).

Czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*, PFS), został oszacowany na 54% [95%CI: 40%; 66%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny), 48% [95%CI: 27%; 65%] , w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny) oraz na 52% [95%CI: 40%; 62%] w całej badanej populacji. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby wyniosła około 26 miesięcy w całej badanej populacji (26 miesięcy w grupie R0 – osoby z ujemnym marginesem chirurgicznym oraz 23 miesiące w grupie R1 - osoby z dodatnim marginesem chirurgicznym).

14 pacjentów doświadczyło miejscowego nawrotu, w tym 9 osób miało jednocześnie odległy nawrót choroby, podczas gdy 24 osoby doświadczyły jedynie odległego nawrotu choroby. Nawrót miejscowy w 2-gim roku obserwacji został oszacowany na 11% [95%CI: 4%; 18%] w całej badanej populacji, 9% [95%CI: 2%; 17%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny) oraz 16% [95%CI: 2%; 30%] w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny). Trzy osoby z 10 (30%), które nie otrzymały radioterapii rozwinęły miejscowy nawrót choroby. Spośród 69 pacjentów, którzy otrzymali radioterapię, odsetek nawrotów miejscowych był istotnie statycznie większy u osób, które miały odchylenia od protokołu przeprowadzenia terapii uzupełniającej (42% vs 11%; $p=0,02$).

2-letnie przeżycie całkowite wyniosło 68% [95%CI: 54%; 79%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz 56% [95%CI: 35%; 73%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,87$). 2-letni czas przeżycia wolny od choroby wyniósł 54% [95%CI: 39%; 66%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz 48% [95%CI: 28%; 66%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,71$). Odsetek wystąpienia nawrotów miejscowych w okresie 2 lat wyniósł 13% [95% CI: 4%; 22%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz 8% [95%CI: 0%; 19%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,14$).

Wnioski autorów badania: złożone leczenie uzupełniające radykalną resekcją chirurgiczną oceniane w niniejszym badaniu okazało się dobrze tolerowane, ma obiecującą skuteczność i zapewnia klinicystom możliwość leczenia dobrze znanym schematem. Badanie jest dobrą podstawą do zaplanowania badań III fazy w tym zakresie.

❖ **BILCAP (BILCAP 2011, BILCAP 2013, BILCAP 2017)**

BILCAP jest randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, do tej pory nieopublikowanym w formie pełnego tekstu, porównującym stosowanie kapecytabiny do obserwacji, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych (gruczolakorak przewodów żółciowych lub rak pęcherzyka żółciowego), którzy przeszli radykalny zabieg chirurgiczny z zamiarem wyleczenia.

Do badania włączano: osoby z histologicznie potwierdzonym rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, rakiem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, guzem Klatskina (ang. *hilar cholangiocarcinoma*), *lower common bile duct cholangiocarcinoma* oraz rakiem pęcherzyka żółciowego naciekającego tkankę mięśniową, osoby powyżej 18 r.ż., z wynikiem w skali ECOG poniżej lub równym 2 oraz z odpowiednią funkcją nerek,

wątroby oraz bez zaburzeń hematologicznych. Kryteriami wyłączenia dla populacji było między innymi: zdiagnozowanie raka trzustki lub brodawki Vatera oraz *mucosal gallbladder cancer*.

Wyniki (abstrakt konferencyjny BILCAP_2017): 447 osób zostało zrandomizowanych do grupy przyjmującej kapecytabinę (223 os.) oraz grupy obserwowanej (224 os.) w 44 ośrodkach w Wielkiej Brytanii pomiędzy rokiem 2006 a 2014. Mediana wieku wyniosła 63 lata (odstęp międzykwartylowy: 55-69 lat). Pierwotne umiejscowienie nowotworu, to w przypadku raka dróg żółciowych u 84 os. (19%) wewnątrzwątrobowo, u 128 os. (28%) guz Klatskina (ang. *hilar cholangiocarcinoma*), u 156 os. (35%) zewnątrzwątrobowo. W pozostałych przypadkach, u 79 os. (18%) był to rak pęcherzyka żółciowego naciekający tkankę mięśniową.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*, tzn. 447 os.) wyniosła 51 miesięcy [95%CI: 35; 59] w grupie osób przyjmujących kapecytabinę oraz 36 miesięcy [95%CI: 30; 45] w grupie osób obserwowanych (HR=0,80 [95%CI: 0,63; 1,04]; p=0,097).

Mediana przeżycia całkowitego w populacji PP (ang. *per protocol*, tzn. grupa przyjmująca kapecytabinę - 210 os., a grupa poddana obserwacji – 220 os.) wyniosła 53 miesiące [95%CI: 40; b.d.] w grupie osób przyjmujących kapecytabinę oraz 36 miesięcy [95%CI: 30; 44] w grupie osób obserwowanych (HR=0,75 [95%CI: 0,58; 0,97]; p=0,028).

Odsetek działań niepożądanych 3. i 4. stopnia był mniejszy niż przewidywany.

Wnioski autorów badania: kapecytabina wpływa na poprawę przeżycia całkowitego, w związku z tym powinna stać się uzupełnieniem leczenia pooperacyjnego pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

7.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

W dniu 8.11.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kapecytabinę na stronach internetowych URPL, EMA i FDA.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kapecytabinę.

7.3. Opinia eksperta

Zgodnie z opinią pana prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, stosowanie kapecytabiny we wnioskowanych wskazaniach wydłuża czas „przeżycia całkowitego o 15 miesięcy (zmniejszenie ryzyka zgonu o 19%) jest – przy utrzymaniu zadowalającej jakości życia – wynikiem, który uzasadnia przyznanie ocenianej technologii kategorii postępowania skutecznego w klinicznej praktyce”.

Ponadto, „stosowanie kapecytabiny w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego chorych z rozpoznaniem raka dróg żółciowych ma korzystną relację korzyści wobec ryzyka”.

8. Finansowanie ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r., oceniana substancja czynna kapecytabina jest składnikiem 13 produktów leczniczych, które finansowane są w ramach wykazu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (żadne z nich nie obejmuje wnioskowane wskazania):

- załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10, nr C.5.a.: C.16 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 wewnętrzny, nieokreślony,
- załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10, nr C.5.b.: C25 Nowotwór złośliwy trzustki, C25.0 Głowa trzustki, C25.1 Trzon trzustki, C25.2 Ogon trzustki, C25.3 Przewód trzustkowy, C25.4 Część wewnątrzwydzielnicza trzustki, C25.7 Inna część trzustki, C25.8 Zmiana przekraczająca granice trzustki oraz C25.9 Trzustka, nieokreślona (wszystkie kody z załącznika C.5.b. refundowane tylko w zawężeniu: w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną).

W poniższej tabeli przedstawiono dane z Obwieszczenia MZ dotyczące ocenianej substancji czynnej.

Tabela 8. Dane z Obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2017 r. dotyczące produktów leczniczych zawierających kapecytabinę

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	Załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	WDŚ [PLN]
1008.0, Cisplatinum							
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	5055565707531	81,00	85,05	79,27	C.5.a.; C.5.b.	bezpłatny	0,00
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg, 60 szt.	5055565709153	162,00	170,10	158,53		bezpłatny	0,00
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg, 120 szt.	5055565707548	503,28	528,44	528,44		bezpłatny	0,00
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	5909991003456	81,00	85,05	79,27		bezpłatny	0,00
Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg, 120 szt.	5909991003463	540,00	567,00	528,44		bezpłatny	0,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	5909991004736	113,40	119,07	79,27		bezpłatny	0,00
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg, 120 szt.	5909991004699	756,00	793,80	528,44		bezpłatny	0,00
Ecansya, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl.	5909991011079	129,60	136,08	79,27		bezpłatny	0,00
Ecansya, tabl. powł., 300 mg, 60 tabl.	5909991011147	259,20	272,16	158,53		bezpłatny	0,00
Ecansya, tabl. powł., 500 mg, 120 tabl.	5909991011239	864,00	907,20	528,44		bezpłatny	0,00
Symlođa, tabl. powł., 150 mg, 60 szt.	5909991000448	81,00	85,05	79,27		bezpłatny	0,00
Xeloda, tabl. powł., 150 mg, 60	5909990893416	129,60	136,08	79,27		bezpłatny	0,00

szt.							
Xeloda, tabl. powł., 500 mg , 120 szt.	5909990893515	864,00	907,20	528,44		bezpłatny	0,00

8.2. Wydatki płatnika publicznego

Aktualnie produkty lecznicze zawierające kapecytabinę nie są refundowane we wnioskowanych wskazaniach.

9. Podsumowanie

9.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938), pismem z dnia 18 października 2017 r. znak PLA.4604.802.2017.3.ISO Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków zawierających:

- kapecytabinę
- we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:
- rak przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22.1) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
 - nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
 - zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe (C24.0) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
 - brodawka większa dwunastnicy Vatera (C24.1) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
 - zmiana przekraczająca granice dróg żółciowych (C24.8) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych;*
 - drogi żółciowe, nieokreślone (C24.9) *w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych.*

Produkty lecznicze zawierające kapecytabinę były przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach oznaczonych kodem ICD-10: C23 i C24.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych.

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z ich nabłonka. Może się rozwinąć w obrębie dróg wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych.

Rak pęcherzyka żółciowego to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka błony śluzowej pęcherzyka żółciowego.

Raki okolicy głowy trzustki (tzw. rak brodawki Vatera) to niejednorodna grupa nowotworów, rozrastających się w miejscu połączenia dróg żółciowych z dwunastnicą, które obejmują okolicę okołobrodawkową.

Zapadalność na raka dróg żółciowych wynosi ok. 1-2/100 000/rok, najczęściej chorują na niego mężczyźni w wieku > 65 lat. Śmiertelność w ciągu 12 miesięcy od ustalenia rozpoznania jest bliska 100%.

Rak pęcherzyka żółciowego stanowi 80-95% raków dróg żółciowych. Chorują na niego najczęściej > 60 roku życia, kobiety 3-4 razy częściej niż mężczyźni. W Polsce zachorowalność wynosi ok. 2/100 000/rok.

Nowotwory okolicy głowy trzustki stanowią < 2% wszystkich raków przewodu pokarmowego. Chorują na niego zwykle osoby w wieku > 60 lat, częściej mężczyźni niż kobiety.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r., aktualnie finansowane we wskazaniach według ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9 są karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, mitomycyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina oraz dodatkowo we wskazaniu C22.1, irynotekan oraz temozolomid. Należy jednak zauważyć, że wskazania te obejmują ogólnie kody ICD-10, tj. C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.0, bez zawężenia do uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, natomiast warunek taki wskazuje zlecenie MZ rozpatrywane w niniejszym opracowaniu.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, technologiami alternatywnymi dla kapecytabiny stosowanej we wskazanych kodach ICD-10, w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych, są: **gemcytabina**, **fluorouracyl**, **cisplatyna** oraz **oksalipiatyna**. Z podanych substancji czynnych, jedynie oksalipiatyna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych we wnioskowanych kodach ICD-10).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, pana prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „obecnie uzupełniające leczenie pooperacyjne nie jest stosowane u chorych na raka dróg żółciowych po doszczętnym leczeniu chirurgicznym”.

Zgodnie z powyższym, do alternatywnych technologii medycznych dla kapecytabiny we wnioskowanych wskazaniach, wg analityków Agencji można zaliczyć: gemcytabinę, fluorouracyl oraz cisplatynę.

Wyniki analizy klinicznej

W ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono 4 badania dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego:

- *Wirasorn 2013* – publikacja opisująca badanie retrospektywne porównujące skuteczność stosowanie chemioterapii uzupełniającej (m.in. kapecytabina w monoterapii oraz w skojarzeniu z gemcytabiną) z brakiem stosowania chemioterapii uzupełniającej, wśród osób po chirurgicznym usunięciu z nowozdiagnozowanym rakiem wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, którzy przeszli całkowitą resekcję zmiany z zamiarem wyleczenia;
- *Gurzu 2013* – publikacja zawierająca opis przypadku dotyczący bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksalipiatyną, u pacjentki z gruczolakorakiem brodawki Vatera;
- *Ben Josef 2015* – publikacja opisująca jednoramienne badanie kliniczne II fazy oceniające przeżycie całkowite oraz toksyczność leczenia uzupełniającego (m.in. kapecytabiny), wśród pacjentów po radykalnej chirurgicznej resekcji z powodu raka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ang. *extrahepatic cholangiocarcinoma*) lub raka pęcherzyka żółciowego (ang. *gallbladder carcinoma*), z wyłączeniem raka brodawki Vatera;
- *BILCAP* – dwa abstrakty konferencyjne oraz plakat konferencyjny opisujące randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące porównania leczenia uzupełniającego w postaci kapecytabiny z obserwacją, po zabiegu chirurgicznego usunięcia raka dróg żółciowych.

❖ Wirasorn 2013

Pacjenci, którzy otrzymywali chemioterapię uzupełniającą po zabiegu chirurgicznego usunięcia nowotworu, mieli istotnie statystycznie większą medianę przeżycia całkowitego (21,6 miesięcy vs 13,4 miesięcy; $p=0,01$) oraz mieli 35% mniejsze ryzyko zgonu w każdym wcześniejszym momencie badania ($HR=0,65$ [95%CI: 0,47; 0,91]), w porównaniu do grupy kontrolnej, która nie otrzymała uzupełniającej chemioterapii. Wskaźnik przeżycia był wyższy w grupie stosującej chemioterapię uzupełniającą, w porównaniu do grupy kontrolnej (1-letni wskaźnik przeżycia: 71,5% vs 58,8%, 2-letni wskaźnik przeżycia: 48,4% vs 41,7%, 3-letni wskaźnik przeżycia: 40,1% vs 29,4%).

Spośród wszystkich stosowanych schematów chemioterapii, schemat składający się z gemcytabiny oraz kapecytabiny miał najdłuższy wskaźnik przeżycia (mediana przeżycia całkowitego OS=31,5 miesiąca, $p=0,02$), natomiast mediana przeżycia całkowitego dla kapecytabiny stosowanej w monoterapii wyniosła OS= 21,6 miesiąca. Dla innych schematów: 5-fluorouracyl z mitomycyną C, OS= 17,3 miesiąca; 5-fluorouracyl w monoterapii, OS= 22,2 miesiąca; gemcytabina w monoterapii, OS=7,9 miesiąca).

❖ Gurzu 2013

Opis przypadku. 36-letnia kobieta została przyjęta do szpitala z objawami niedrożności jelit. W wywiadzie gruczolakorak brodawki Vater (stadium pT4N0), po usunięciu podczas operacji duadenopankreatektomii (ang. *cephalic duodenopancreatectomy*) 8 miesięcy wcześniej. Pooperacyjnie pacjentka otrzymała 5 cykli chemioterapii składającej się z kapecytabiny oraz oksaliplatyny (CAPOX lub XELOX). Ostatni z cykli został zakończony miesiąc wcześniej. Ponieważ badania obrazowe wykonane po przyjęciu do szpitala (tomografia komputerowa oraz badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej) nic nie wykazały, pacjentka była nawadniana i poddana antybiotykoterapii. Jednak mimo zastosowanego leczenia, po 4 dniach hospitalizacji pacjentka zmarła. Autopsja oraz badanie histopatologiczne wykazały ciężkie zwłóknienie mięśnia sercowego, ciężkie niealkoholowe, tłuszczzeniowe zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki, z dużymi ogniskami zwłóknienia oraz ostre zapalenie jelit. Pacjentka negowała spożywanie alkoholu. Pacjentka zmarła w następstwie niewydolności serca, wątroby oraz trzustki.

❖ Ben Josef 2015

Wśród zdarzeń niepożądanych odnotowano jeden zgon w efekcie krwotoku dwunastniczego 5 miesięcy po terapii, który został oceniony jako możliwie związany z zastosowanym leczeniem. Dziewięciu kolejnych pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych 4. stopnia ciężkości, głównie hematologicznych: neutropenia (7 os.), leukopenia (1 os.) tachykardia przedsionkowa (1 os.). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. stopnia ciężkości były: neutropenia (35%), zespół ręka-stopa (13%), biegunka (8%) oraz limfopenia (8%). Trzech pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy, 41 osób (52%) zmarło. Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w 2-gim roku obserwacji zostało oszacowane na 67% [95%CI: 52%; 78%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny), 60% [95%CI: 38%; 76%] w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny) oraz na 65% [95%CI: 53%; 74%] w całej badanej populacji. Mediana przeżycia wyniosła 35 miesięcy w całej badanej populacji (34 miesiące w grupie R0 – osoby z ujemnym marginesem chirurgicznym oraz 35 miesięcy w grupie R1 - osoby z dodatnim marginesem chirurgicznym).

Czas przeżycia wolny od choroby (ang. *disease-free survival*, PFS), został oszacowany na 54% [95%CI: 40%; 66%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny), 48% [95%CI: 27%; 65%], w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny) oraz na 52% [95%CI: 40%; 62%] w całej badanej populacji. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby wyniosła około 26 miesięcy w całej badanej populacji (26 miesięcy w grupie R0 – osoby z ujemnym marginesem chirurgicznym oraz 23 miesiące w grupie R1 - osoby z dodatnim marginesem chirurgicznym).

14 pacjentów doświadczyło miejscowego nawrotu, w tym 9 osób miało jednocześnie odległy nawrót choroby, podczas gdy 24 osoby doświadczyły jedynie odległego nawrotu choroby. Nawrót miejscowy w 2-gim roku obserwacji został oszacowany na 11% [95%CI: 4%; 18%] w całej badanej populacji, 9% [95%CI: 2%; 17%] w grupie R0 (ujemny margines chirurgiczny) oraz 16% [95%CI: 2%; 30%] w grupie R1 (dodatni margines chirurgiczny). Trzy osoby z 10 (30%), które nie otrzymały radioterapii rozwinęły miejscowy nawrót choroby. Spośród 69 pacjentów, którzy otrzymali radioterapię, odsetek nawrotów miejscowych był istotnie statystycznie większy u osób, które miały odchylenia od protokołu przeprowadzenia terapii uzupełniającej (42% vs 11%; $p=0,02$).

2-letnie przeżycie całkowite wyniosło 68% [95%CI: 54%; 79%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz 56% [95%CI: 35%; 73%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,87$). 2-letni czas przeżycia wolny od choroby wyniósł 54% [95%CI: 39%; 66%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz 48% [95%CI: 28%; 66%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,71$). Odsetek wystąpienia nawrotów miejscowych w okresie 2 lat wyniósł 13% [95% CI: 4%; 22%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z dróg żółciowych oraz

8% [95%CI: 0%; 19%] w przypadku chorych z chorobą wywodzącą się z pęcherzyka żółciowego (różnica ta nie była istotna statystycznie: $p=0,14$).

❖ BILCAP (BILCAP_ 2011, BILCAP_ 2013, BILCAP_ 2017)

Wyniki (abstrakt konferencyjny BILCAP_2017): 447 osób zostało zrandomizowanych do grupy przyjmującej kapecytabinę (223 os.) oraz grupy obserwowanej (224 os.) w 44 ośrodkach w Wielkiej Brytanii pomiędzy rokiem 2006 a 2014. Mediana wieku wyniosła 63 lata (odstęp międzykwartyłowy: 55-69 lat). Pierwotne umiejscowienie nowotworu, to w przypadku raka dróg żółciowych u 84 os. (19%) wewnątrzwątrobowo, u 128 os. (28%) guz Klatskina (ang. *hilar cholangiocarcinoma*), u 156 os. (35%) zewnątrzwątrobowo. W pozostałych przypadkach, u 79 os. (18%) był to rak pęcherzyka żółciowego naciekający tkankę mięśniową.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ITT (ang. *intent-to-treat*, tzn. 447 os.) wyniosła 51 miesięcy [95%CI: 35; 59] w grupie osób przyjmujących kapecytabinę oraz 36 miesięcy [95%CI: 30; 45] w grupie osób obserwowanych (HR=0,80 [95%CI: 0,63; 1,04]; $p=0,097$).

Mediana przeżycia całkowitego w populacji PP (ang. *per protocol*, tzn. grupa przyjmująca kapecytabinę - 210 os., a grupa poddana obserwacji – 220 os.) wyniosła 53 miesiące [95%CI: 40; b.d.] w grupie osób przyjmujących kapecytabinę oraz 36 miesięcy [95%CI: 30; 44] w grupie osób obserwowanych (HR=0,75 [95%CI: 0,58; 0,97]; $p=0,028$).

Odsetek działań niepożądanych 3. i 4. stopnia był mniejszy niż przewidywany.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 25.10.2017 r., oceniana substancja czynna kapecytabina jest składnikiem 13 produktów leczniczych, które finansowane są w ramach wykazu *C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym* (żadne z nich nie obejmuje wnioskowane wskazania):

- załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10, nr C.5.a.: C.16 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 Świartka 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 wewnętrzznego, nieokreślony,
- załącznik zawierający zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10, nr C.5.b.: C25 Nowotwór złośliwy trzustki, C25.0 Głowa trzustki, C25.1 Trzon trzustki, C25.2 Ogon trzustki, C25.3 Przewód trzustkowy, C25.4 Część wewnątrzwydzielnicza trzustki, C25.7 Inna część trzustki, C25.8 Zmiana przekraczająca granice trzustki oraz C25.9 Trzustka, nieokreślona (wszystkie kody z załącznika C.5.b. refundowane tylko w zawężeniu: w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną).

Stanowisko ekspertów klinicznych

W przekazanym stanowisku ekspert opowiedział za zasadnością objęcia ocenianej technologii refundacją, wskazując, iż zastosowanie kapecytabiny wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

10. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v28–v37, 2016
EFON 2016	Upper Gastrointestinal Cancer (Suspected) Part 2, Family Practice Oncology Network, Clinical Practice Guidelines April 2, 2016
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers, Version 4.2017- October 9.2017
PTOK 2013	Potemski P., Polkowski W.: Nowotwory układu pokarmowego
Badania włączone do przeglądu	
Ben Josef 2015	Ben-Josef E. et al., SWOG S0809: A Phase II Intergroup Trial of Adjuvant Capecitabine and Gemcitabine Followed by Radiotherapy and Concurrent Capecitabine in Extrahepatic Cholangiocarcinoma and Gallbladder Carcinoma, <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</i> , VOLUME 33 NUMBER 24 AUGUST 20 2015
BILCAP	BILCAP _2017 Primrose J.N. et al., Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study, Presented Sunday, June 4, 2017, Meeting Library, ASCO University (https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/crctu/trials/bilcap/index.aspx , dostęp dnia: 07.11.2017 r.)
	BILCAP _2013 Bridgewater J.A. et al., BILCAP: A randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following curative surgery for biliary tract cancer, ISCRTN No. 72785446, EUDRACT No. 2005-003318-13 (https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/crctu/trials/bilcap/index.aspx , dostęp dnia: 07.11.2017 r.)
	BILCAP _2011 Bridgewater J.A., BILCAP: a randomized clinical trial evaluating adjuvant chemotherapy with capecitabine compared to expectant treatment alone following curative surgery for biliary tract cancer, <i>Journal of clinical oncology</i> ; 2011
Gurzu 2013	Gurzu S., Lethal cardiotoxicity, steatohepatitis, chronic pancreatitis, and acute enteritis induced by capecitabine and oxaliplatin in a 36-year-old woman, <i>Diagnostic Pathology</i> 2013, 8:150
Wirasorn 2013	Wirasorn K., Adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma Patients, <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 28 (2013) 1885–1891
Inne	
Szczeklik 2017	Małecka-Panas E.: Nowotwory pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. W: Gajewski P. (red.): <i>Interna Szczeklika</i> 2017. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017: 1117-1122
ChPL Capecitabine Accord	Charakterystyka produktu leczniczego Capecitabine Accord (dostęp dnia 26.10.2017 r.)
ChPL Capecitabine Glenmark	Charakterystyka produktu leczniczego Capecitabine Glenmark (dostęp dnia 26.10.2017 r.)
ChPL Ecansya	Charakterystyka produktu leczniczego Ecansya (dostęp dnia 26.10.2017 r.)
ChPL Symloda	Charakterystyka produktu leczniczego Symloda (dostęp dnia 26.10.2017 r.)
ChPL Xeloda	Charakterystyka produktu leczniczego Xeloda (dostęp dnia 26.10.2017 r.)
Strony internetowe	
Krajowy Rejestr Nowotworów: http://onkologia.org.pl/raporty/ (dostęp dnia 6.11.2017 r.)	

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania Medline via PubMed (31.10.2017 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Rezultat
#14	<p>Search (((("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine OR N(4)-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine OR Xeloda))) AND (((((((((Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Bile Duct Tumor OR Bile Duct Tumors OR Tumor, Bile Duct OR Tumors, Bile Duct OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Carcinomas OR Carcinoma, Bile Duct OR Carcinomas, Bile Duct OR Gallbladder Cancer OR Gallbladder Cancers OR Gal bladder Carcinoma OR Gallbladder Carcinomas OR Gallbladder Neoplasm OR Gallbladder Neoplasms OR Gallbladder Tumor OR Gallbladder Tumors OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tract OR Neoplasms, Biliary Tract OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancers OR Cancer, Biliary Tract OR Cancers, Biliary Tract OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Tumors OR Tumor, Biliary Tract OR Tumors, Biliary Tract OR Biliary Tract Carcinoma OR Biliary Tract Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tract OR Carcinomas, Biliary Tract OR Biliary Tree Neoplasms OR Biliary Tree Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tree OR Neoplasms, Biliary Tree OR Biliary Tree Cancer OR Biliary Tree Cancers OR Cancer, Biliary Tree OR Cancers, Biliary Tree OR Biliary Tree Tumor OR Biliary Tree Tumors OR Tumor, Biliary Tree OR Tumors, Biliary Tree OR Biliary Tree Carcinoma OR Biliary Tree Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tree OR Carcinomas, Biliary Tree OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Carcinoma, Cholangiocellular OR Carcinomas, Cholangiocellular OR Cholangiocellular Carcinomas OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas OR Tumor, Klatskin OR Klatskin's Tumor OR Klatskins Tumor OR Tumor, Klatskin's OR Hilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Hilar OR Cholangiocarcinomas, Hilar OR Hilar Cholangiocarcinomas OR Perihilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Perihilar OR Cholangiocarcinomas, Perihilar OR Perihilar Cholangiocarcinomas OR Bile Duct, Intrahepatic OR Duct, Intrahepatic Bile OR Ducts, Intrahepatic Bile OR Intrahepatic Bile Duct OR Intrahepatic Bile Ducts OR Bile Duct, Extrahepatic OR Duct, Extrahepatic Bile OR Ducts, Extrahepatic Bile OR Extrahepatic Bile Duct OR Extrahepatic Bile Ducts OR Extrahepatic Biliary System OR Biliary System, Extrahepatic OR Biliary Systems, Extrahepatic OR Extrahepatic Biliary Systems OR System, Extrahepatic Biliary OR Systems, Extrahepatic Biliary OR Vater Ampulla OR Hepatopancreatic Ampulla OR Ampulla, Hepatopancreatic OR Ampullas, Hepatopancreatic OR Hepatopancreatic Ampullas OR Vater's Ampulla OR Ampulla, Vater's OR Vaters Ampulla OR Duodenal Papilla, Major OR Major Duodenal Papilla OR Ampulla of Vater OR Vater Papilla)) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh] OR "Common Bile Duct Neoplasms"[Mesh])) OR "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]) OR "Gal bladder Neoplasms"[Mesh]) OR "Ampulla of Vater"[Mesh]) OR ("Klatskin Tumor"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh])) OR "Bile Ducts, Extrahepatic"[Mesh]) OR "Bile Ducts, Intrahepatic"[Mesh]) Filters: English; Polish</p>	134
#13	<p>Search (((("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine OR N(4)-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine OR Xeloda))) AND (((((((((Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Bile Duct Tumor OR Bile Duct Tumors OR Tumor, Bile Duct OR Tumors, Bile Duct OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Carcinomas OR Carcinoma, Bile Duct OR Carcinomas, Bile Duct OR Gallbladder Cancer OR Gallbladder Cancers OR Gal bladder Carcinoma OR Gallbladder Carcinomas OR Gallbladder Neoplasm OR Gal bladder Neoplasms OR Gallbladder Tumor OR Gallbladder Tumors OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tract OR Neoplasms, Biliary Tract OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancers OR Cancer, Biliary Tract OR Cancers, Biliary Tract OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Tumors OR Tumor, Biliary Tract OR Tumors, Biliary Tract OR Biliary Tract Carcinoma OR Biliary Tract Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tract OR Carcinomas, Biliary Tract OR Biliary Tree Neoplasms OR Biliary Tree Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tree OR Neoplasms, Biliary Tree OR Biliary Tree Cancer OR Biliary Tree Cancers OR Cancer, Biliary Tree OR Cancers, Biliary Tree OR Biliary Tree Tumor OR Biliary Tree Tumors OR Tumor, Biliary Tree OR Tumors, Biliary Tree OR Biliary Tree Carcinoma OR Biliary Tree Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tree OR Carcinomas, Biliary Tree OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Carcinoma, Cholangiocellular OR Carcinomas, Cholangiocellular OR Cholangiocellular Carcinomas OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic</p>	140

	OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas OR Tumor, Klatskin OR Klatskin's Tumor OR Klatskins Tumor OR Tumor, Klatskin's OR Hilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Hilar OR Cholangiocarcinomas, Hilar OR Hilar Cholangiocarcinomas OR Perihilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Perihilar OR Cholangiocarcinomas, Perihilar OR Perihilar Cholangiocarcinomas OR Bile Duct, Intrahepatic OR Duct, Intrahepatic Bile OR Ducts, Intrahepatic Bile OR Intrahepatic Bile Duct OR Intrahepatic Bile Ducts OR Bile Duct, Extrahepatic OR Duct, Extrahepatic Bile OR Ducts, Extrahepatic Bile OR Extrahepatic Bile Duct OR Extrahepatic Bile Ducts OR Extrahepatic Biliary System OR Biliary System, Extrahepatic OR Biliary Systems, Extrahepatic OR Extrahepatic Biliary Systems OR System, Extrahepatic Biliary OR Systems, Extrahepatic Biliary OR Vater Ampulla OR Hepatopancreatic Ampulla OR Ampulla, Hepatopancreatic OR Ampullas, Hepatopancreatic OR Hepatopancreatic Ampullas OR Vater's Ampulla OR Ampulla, Vater's OR Vaters Ampulla OR Duodenal Papilla, Major OR Major Duodenal Papilla OR Ampulla of Vater OR Vater Papilla)) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh] OR "Common Bile Duct Neoplasms"[Mesh])) OR "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]) OR "Gall bladder Neoplasms"[Mesh]) OR "Ampulla of Vater"[Mesh]) OR ("Klatskin Tumor"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh])) OR "Bile Ducts, Extrahepatic"[Mesh]) OR "Bile Ducts, Intrahepatic"[Mesh])	
#12	Search (((((((Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Bile Duct Tumor OR Bile Duct Tumors OR Tumor, Bile Duct OR Tumors, Bile Duct OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Carcinomas OR Carcinoma, Bile Duct OR Carcinomas, Bile Duct OR Gallbladder Cancer OR Gallbladder Cancers OR Gallbladder Carcinoma OR Gallbladder Carcinomas OR Gallbladder Neoplasm OR Gallbladder Neoplasms OR Gallbladder Tumor OR Gal bladder Tumors OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tract OR Neoplasms, Biliary Tract OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancers OR Cancer, Biliary Tract OR Cancers, Biliary Tract OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Tumors OR Tumor, Biliary Tract OR Tumors, Biliary Tract OR Biliary Tract Carcinoma OR Biliary Tract Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tract OR Carcinomas, Biliary Tract OR Biliary Tree Neoplasms OR Biliary Tree Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tree OR Neoplasms, Biliary Tree OR Biliary Tree Cancer OR Biliary Tree Cancers OR Cancer, Biliary Tree OR Cancers, Biliary Tree OR Biliary Tree Tumor OR Biliary Tree Tumors OR Tumor, Biliary Tree OR Tumors, Biliary Tree OR Biliary Tree Carcinoma OR Biliary Tree Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tree OR Carcinomas, Biliary Tree OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Carcinoma, Cholangiocellular OR Carcinomas, Cholangiocellular OR Cholangiocellular Carcinomas OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas OR Tumor, Klatskin OR Klatskin's Tumor OR Klatskins Tumor OR Tumor, Klatskin's OR Hilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Hilar OR Cholangiocarcinomas, Hilar OR Hilar Cholangiocarcinomas OR Perihilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Perihilar OR Cholangiocarcinomas, Perihilar OR Perihilar Cholangiocarcinomas OR Bile Duct, Intrahepatic OR Duct, Intrahepatic Bile OR Ducts, Intrahepatic Bile OR Intrahepatic Bile Duct OR Intrahepatic Bile Ducts OR Bile Duct, Extrahepatic OR Duct, Extrahepatic Bile OR Extrahepatic Bile Duct OR Extrahepatic Bile Ducts OR Extrahepatic Biliary System OR Biliary System, Extrahepatic OR Biliary Systems, Extrahepatic OR Extrahepatic Biliary Systems OR System, Extrahepatic Biliary OR Systems, Extrahepatic Biliary OR Vater Ampulla OR Hepatopancreatic Ampulla OR Ampulla, Hepatopancreatic OR Ampullas, Hepatopancreatic OR Hepatopancreatic Ampullas OR Vater's Ampulla OR Ampulla, Vater's OR Vaters Ampulla OR Duodenal Papilla, Major OR Major Duodenal Papilla OR Ampulla of Vater OR Vater Papilla)) OR ("Bile Duct Neoplasms"[Mesh] OR "Common Bile Duct Neoplasms"[Mesh])) OR "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]) OR "Gallbladder Neoplasms"[Mesh]) OR "Ampulla of Vater"[Mesh]) OR ("Klatskin Tumor"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh])) OR "Bile Ducts, Extrahepatic"[Mesh]) OR "Bile Ducts, Intrahepatic"[Mesh]	70440
#11	Search "Bile Ducts, Intrahepatic"[Mesh]	10708
#10	Search "Bile Ducts, Extrahepatic"[Mesh]	23041
#9	Search "Klatskin Tumor"[Mesh] OR "Cholangiocarcinoma"[Mesh]	7407
#8	Search "Ampulla of Vater"[Mesh]	8568
#7	Search "Gallbladder Neoplasms"[Mesh]	8043
#6	Search "Biliary Tract Neoplasms"[Mesh]	25391
#5	Search "Bile Duct Neoplasms"[Mesh] OR "Common Bile Duct Neoplasms"[Mesh]	15986
#4	Search Bile Duct Neoplasms OR Bile Duct Neoplasm OR Neoplasm, Bile Duct OR Neoplasms, Bile Duct OR Bile Duct Cancer OR Bile Duct Cancers OR Cancer, Bile Duct OR Cancers, Bile Duct OR Cancer of the Bile Duct OR Cancer of Bile Duct OR Bile Duct Tumor OR Bile Duct Tumors OR Tumor, Bile Duct OR Tumors, Bile Duct OR Bile Duct Carcinoma OR Bile Duct Carcinomas OR Carcinoma, Bile Duct OR Carcinomas, Bile Duct OR Gallbladder Cancer OR Gallbladder Cancers	70440

	OR Gallbladder Carcinoma OR Gallbladder Carcinomas OR Gallbladder Neoplasm OR Gallbladder Neoplasms OR Gal bladder Tumor OR Gal bladder Tumors OR Biliary Tract Neoplasms OR Biliary Tract Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tract OR Neoplasms, Biliary Tract OR Biliary Tract Cancer OR Biliary Tract Cancers OR Cancer, Biliary Tract OR Cancers, Biliary Tract OR Biliary Tract Tumor OR Biliary Tract Tumors OR Tumor, Biliary Tract OR Tumors, Biliary Tract OR Biliary Tract Carcinoma OR Biliary Tract Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tract OR Carcinomas, Biliary Tract OR Biliary Tree Neoplasms OR Biliary Tree Neoplasm OR Neoplasm, Biliary Tree OR Neoplasms, Biliary Tree OR Biliary Tree Cancer OR Biliary Tree Cancers OR Cancer, Biliary Tree OR Cancers, Biliary Tree OR Biliary Tree Tumor OR Biliary Tree Tumors OR Tumor, Biliary Tree OR Tumors, Biliary Tree OR Biliary Tree Carcinoma OR Biliary Tree Carcinomas OR Carcinoma, Biliary Tree OR Carcinomas, Biliary Tree OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocarcinomas OR Cholangiocellular Carcinoma OR Carcinoma, Cholangiocellular OR Carcinomas, Cholangiocellular OR Cholangiocellular Carcinomas OR Extrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Extrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Extrahepatic OR Extrahepatic Cholangiocarcinomas OR Intrahepatic Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Intrahepatic OR Cholangiocarcinomas, Intrahepatic OR Intrahepatic Cholangiocarcinomas OR Tumor, Klatskin OR Klatskin's Tumor OR Klatskins Tumor OR Tumor, Klatskin's OR Hilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Hilar OR Cholangiocarcinomas, Hilar OR Hilar Cholangiocarcinomas OR Perihilar Cholangiocarcinoma OR Cholangiocarcinoma, Perihilar OR Cholangiocarcinomas, Perihilar OR Perihilar Cholangiocarcinomas OR Bile Duct, Intrahepatic OR Duct, Intrahepatic Bile OR Ducts, Intrahepatic Bile OR Intrahepatic Bile Duct OR Intrahepatic Bile Ducts OR Bile Duct, Extrahepatic OR Duct, Extrahepatic Bile OR Ducts, Extrahepatic Bile OR Extrahepatic Bile Duct OR Extrahepatic Bile Ducts OR Extrahepatic Biliary System OR Biliary System, Extrahepatic OR Biliary Systems, Extrahepatic OR Extrahepatic Biliary Systems OR System, Extrahepatic Biliary OR Systems, Extrahepatic Biliary OR Vater Ampulla OR Hepatopancreatic Ampulla OR Ampulla, Hepatopancreatic OR Ampullas, Hepatopancreatic OR Hepatopancreatic Ampullas OR Vater's Ampulla OR Ampulla, Vater's OR Vaters Ampulla OR Duodenal Papilla, Major OR Major Duodenal Papilla OR Ampulla of Vater OR Vater Papilla	
#3	Search ("Capecitabine"[Mesh]) OR (capecitabine OR N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine OR Xeloda)	5684
#2	Search "Capecitabine"[Mesh]	3584
#1	Search capecitabine OR N(4)-pentylloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine OR Xeloda	5684

Tabela 15. Strategia wyszukiwania The Cochrane Library (31.10.2017 r.)

Nr kwerendy	Kwerenda	Rezultat
#15	#13 and #14	32
#14	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	1580
#13	#1 or #2	1975
#12	MeSH descriptor: [Bile Ducts, Intrahepatic] explode all trees	53
#11	MeSH descriptor: [Bile Ducts, Extrahepatic] explode all trees	323
#10	MeSH descriptor: [Cholangiocarcinoma] explode all trees	82
#9	MeSH descriptor: [Klatskin Tumor] explode all trees	1
#8	MeSH descriptor: [Ampulla of Vater] explode all trees	157
#7	MeSH descriptor: [Gal bladder Neoplasms] explode all trees	38
#6	MeSH descriptor: [Biliary Tract Neoplasms] explode all trees	313
#5	MeSH descriptor: [Common Bile Duct Neoplasms] explode all trees	69
#4	MeSH descriptor: [Bile Duct Neoplasms] explode all trees	198
#3	Bile Duct Neoplasms or Bile Duct Neoplasm or Neoplasm, Bile Duct or Neoplasms, Bile Duct or Bile Duct Cancer or Bile Duct Cancers or Cancer, Bile Duct or Cancers, Bile Duct or Cancer of the Bile Duct or Cancer of Bile Duct or Bile Duct Tumor or Bile Duct Tumors or Tumor, Bile Duct or Tumors, Bile Duct or Bile Duct Carcinoma or Bile Duct Carcinomas or Carcinoma, Bile Duct or Carcinomas, Bile Duct or Gallbladder Cancer or Gallbladder Cancers or Gallbladder Carcinoma or Gallbladder Carcinomas or Gallbladder Neoplasm or Gal bladder Neoplasms or Gallbladder Tumor or Gallbladder Tumors or Biliary Tract Neoplasms or Biliary Tract Neoplasm or Neoplasm, Biliary Tract or Neoplasms, Biliary Tract or Biliary Tract Cancer or Biliary Tract Cancers or Cancer, Biliary Tract or Cancers, Biliary Tract or Biliary Tract Tumor or Biliary Tract Tumors or Tumor, Biliary Tract or Tumors, Biliary Tract or Biliary Tract Carcinoma or Biliary Tract Carcinomas or Carcinoma, Biliary Tract or Carcinomas, Biliary Tract or Biliary Tree Neoplasms or Biliary Tree Neoplasm or Neoplasm, Biliary Tree or Neoplasms, Biliary Tree or Biliary Tree Cancer or Biliary Tree Cancers or Cancer, Biliary Tree or Cancers, Biliary Tree or Biliary Tree Tumor or Biliary Tree Tumors or Tumor, Biliary Tree or Tumors, Biliary Tree or Biliary Tree Carcinoma or Biliary Tree Carcinomas or Carcinoma, Biliary Tree or Carcinomas, Biliary Tree or Cholangiocarcinomas or Cholangiocellular Carcinoma or Carcinoma, Cholangiocellular or Carcinomas, Cholangiocellular or Cholangiocellular Carcinomas or Extrahepatic Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma, Extrahepatic or Cholangiocarcinomas, Extrahepatic or Extrahepatic Cholangiocarcinomas or Intrahepatic Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma, Intrahepatic or Cholangiocarcinomas, Intrahepatic or Intrahepatic Cholangiocarcinomas or Tumor, Klatskin or Klatskin's Tumor or Klatskins Tumor or Tumor, Klatskin's or Hilar Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma, Hilar or Cholangiocarcinomas, Hilar or Hilar Cholangiocarcinomas or Perihilar Cholangiocarcinoma or Cholangiocarcinoma, Perihilar or Cholangiocarcinomas, Perihilar or Perihilar Cholangiocarcinomas or Bile Duct, Intrahepatic or Duct, Intrahepatic Bile or Ducts, Intrahepatic Bile or Intrahepatic Bile Duct or Intrahepatic Bile Ducts or Bile Duct, Extrahepatic or Duct, Extrahepatic Bile or Ducts, Extrahepatic Bile or Extrahepatic Bile Duct or Extrahepatic Bile Ducts or Extrahepatic Biliary System or Biliary System, Extrahepatic or Biliary Systems, Extrahepatic or Extrahepatic Biliary Systems or System, Extrahepatic Biliary or Systems, Extrahepatic Biliary or Vater Ampulla or Hepatopancreatic Ampulla or Ampulla, Hepatopancreatic or Ampullas, Hepatopancreatic or Hepatopancreatic Ampullas or Vater's Ampulla or Ampulla, Vater's or Vaters Ampulla or Duodenal Papilla, Major or Major Duodenal Papilla or Ampulla of Vater or Vater Papilla:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1393
#2	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	434
#1	capecitabine or N (4) -pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine or Xeloda:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1975

11.2. Diagram PRISMA

