



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Capecitabinum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

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

Raport nr OT.4321.29.2019
Aneks do raportu nr: BOR.434.21.2016

Data ukończenia: 5 czerwca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną	7
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	7
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	8
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	10
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	11
4. Źródła	12
5. Załączniki	13
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	13
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	13

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.21.2016, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 212/2016 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej capecitabinum we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną (ICD-10: C25). Obecnie refundowane są 4 produkty lecznicze (9 prezentacji) zawierające kapecytabinę w tabletkach powlekanych w dawce 150 mg, 30 mg i 500 mg (szczegóły: załącznik 5.1)

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 23.05.2019 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (<http://www.ptg-e.org.pl/>)
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>)
 - European Society of Digestive Oncology (<http://www.esdo.eu/>)
 - United European Gastroenterology (<https://www.ueg.eu/>)
 - International Society of Gastrointestinal Oncology (<http://www.isglio.org/>)
 - World Gastroenterology Organisation (<http://www.worldgastroenterology.org/>)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne kliniczne: polskie wytyczne grupy roboczej Polskiego Klubu Trzustkowego (PPC 2019), dotyczące gruczolakoraka przewodowego trzustki i europejskie wytyczne Europejskiej Grupy Badawczej ds. Torbielowatych Guzów Trzustki (ESGCTP 2018), dotyczące torbielowatych nowotworów trzustki (w tym śródprzewodowego brodawkowatego nowotworu śluzowego [IPMN] i śluzotwórczego gruczolaka torbielowatego [MCN]) oraz aktualizację wytycznych Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) z 2015 roku, dotyczących leczenia raka trzustki. W wytycznych PPC 2019 i ESGCTP terapia skojarzona GEM+CAP nie jest wymieniana jako jedna z opcji terapeutycznych, aczkolwiek obie wytyczne rekomendują stosowanie terapii adjuwantowej po resekcji nowotworu. W wytycznych PPC 2019 wymienianymi opcjami terapeutycznymi (zgodnymi z wytycznymi ASCO, NCCN i ESMO) są: gemcytabina w monoterapii i terapia skojarzona 5-fluorouracylem i leukoworyną. Natomiast wytyczne ESGCTP 2018 wskazują, że w oparciu o obecnie dostępne dowody naukowe nie jest możliwe wskazanie preferowanego schematu chemioterapii, jednak w leczeniu IPMN i MCN najczęściej stosowanymi lekami są 5-fluorouracyl i gemcytabina.

W marcu 2019 roku (po publikacji PPC 2019) na stronie ESMO opublikowano aktualizację wytycznych klinicznych z 2015 roku, dotyczących leczenia raka trzustki, które zostały uwzględnione w raporcie BOR.434.21.2016. Aktualizacja wytycznych wynika z opublikowanych wyników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa GEM+CAP (ESPAC-4) i mFOLFIRINOX (PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial). W oparciu o ww. wyniki, ESMO rekomenduje po resekcji nowotworu trzustki stosowanie w pierwszej kolejności schematu mFOLFIRINOX (5-fluorouracyl/irinocetan/oksalipłatylna) u pacjentów w najlepszym stanie. U pacjentów w gorszej kondycji (wiek >70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do mFOLFIRINOX) zaleca się stosowanie terapii skojarzonej GEM+CAP, natomiast stosowanie GEM w monoterapii należy ograniczyć do pacjentów w najgorszym stanie zdrowia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PPC 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p>Po resekcji (R0, R1*) gruczolakoraka przewodowego trzustki (PDAC), w przypadku braku leczenia neoadjuwantowego, rekomenduje się zastosowanie chemioterapii adjuwantowej, natomiast wdrożenie chemioradioterapii adjuwantowej wciąż budzi kontrowersje.</p> <p>Terapia adjuwantowa jest stosowana po radykalnym zabiegu chirurgicznym w celu zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej lub zapobiegania odległym przerzutom, a w konsekwencji wydłużenia całkowitego czasu przeżycia.</p> <p>Wyniki wielu prospektywnych, randomizowanych badań wskazują, że leczenie uzupełniające, stosowane po radykalnej resekcji PDAC, przedłuża przeżycie pacjentów w porównaniu z samą operacją.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ASCO, NCCN i ESMO, jeżeli w resekcyjnym PDAC nie zastosowano terapii neoadjuwantowej, to chemioterapię uzupełniającą należy rozpocząć w ciągu 8–12 tygodni po operacji. Opcje terapeutyczne to: 6-miesięczna monoterapia gemcytabiną lub terapia 5-fluorouracyl i leukoworyną.</p> <p>Poziom akceptacji rekomendacji: silna akceptacja (I – 94,1%, II – 5,9%), wiarygodność danych: B</p> <p><u>Poziom akceptacji:</u></p> <p>I – pełna akceptacja II – akceptacja z niewielkim zastrzeżeniem III – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem IV – odrzucenie z niewielkim zastrzeżeniem V – pełne odrzucenie</p> <p><u>Wiarygodność danych:</u></p> <p>A – wysoka (rekomendacja oparta na metaanalizach i badaniach RCT) B – średnia (rekomendacja oparta na badaniach klinicznych i obserwacyjnych) C – niska (rekomendacja oparta głównie na opiniach ekspertów)</p>
<p>ESGCTP 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p>Adiuwantowa chemioterapia ogólnoustrojowa jest zalecana w leczeniu śródprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych trzustki (IPMN) z towarzyszącym rakiem inwazyjnym z/bez przerzutów do węzłów chłonnych, ponieważ mają one bardziej agresywny przebieg (rekomendacja 1C, silne porozumienie).</p> <p>Leczenie adiuwantowe raka inwazyjnego związanego z śluzotwórczym gruczolakiem torbielowatym (MCN) jest podobne do leczenia stosowanego w gruczolakoraku trzustki, chociaż nie ma dowodów na poparcie lub obalenie tego podejścia (rekomendacja 2C, silne porozumienie).</p> <p>Ze względu na znacząca heterogeniczność badań nie jest możliwe opracowanie zaleceń dotyczących preferowanych leków chemioterapeutycznych stosowanych w IPMN i MCN. Najczęściej stosowanymi lekami są 5-fluorouracyl i gemcytabina, podobnie jak w leczeniu uzupełniającym gruczolakoraka trzustki (rekomendacja 2C, silne porozumienie).</p> <p><u>Siła rekomendacji wg GRADE:</u></p> <p>1A - Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości 1B - Silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 1C - Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości 2A - Słaba rekomendacja, dowody wysokiej jakości 2B - Słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości 2C - Słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości</p> <p><u>Poziom porozumienia:</u></p> <p>silne porozumienie – konsensus $\geq 75\%$ członków ESGCTP słabe porozumienia – konsensus $< 75\%$ członków ESGCTP</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2015 eUpdate 2019 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa została oceniona dotychczas w kilku badaniach RCT, natomiast ze względu na wyniki badań opublikowanych w ostatnim czasie (w tym ESPAC-4) konieczne jest wprowadzenie zmian w standardzie opieki nad pacjentami po resekcji guza trzustki.</p> <p>Pierwszą opcją terapeutyczną powinien być mFOLFIRINOX (5-fluorouracyl/irinocetan/oksalipłatylna), przy czym należy go stosować u odpowiednio dobranych pacjentów w lepszym stanie klinicznym, ze względu na wyniki w zakresie przeżycia oraz profil toksyczności (rekomendacja IA).</p> <p>U pacjentów w gorszej kondycji (wiek >70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do mFOLFIRINOX) rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej GEM+CAP (rekomendacja IB).</p> <p>Gemcytabinę w monoterapii należy stosować wyłącznie u pacjentów w najgorszym stanie zdrowia.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>I – co najmniej 1 duże randomizowane badanie kontrolne o wysokiej jakości metodologii (niskie prawdopodobieństwo błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych jednorodnych badań randomizowanych</p> <p>II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane obciążone ryzykiem błędów systematycznych (metodologia niskiej jakości), lub metaanalizy takich badań lub badań niejednorodnych</p> <p>III – badania kohortowe prospektywne</p> <p>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – silne dowody na skuteczność powiązaną z istotnymi korzyściami klinicznymi, silna rekomendacja</p> <p>B – silne lub umiarkowanie silne dowody na skuteczność z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, rekomendacja zasadnicza</p> <p>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, etc.), rekomendacja opcjonalna</p> <p>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</p> <p>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</p>

* **R0, R1** – zakres resekcji guza (R0 - całkowite usunięcie masy nowotworu w obrazie makro- i mikroskopowym; R1 - usunięcie masy guza z pozostawieniem nacieku w obrazie mikroskopowym)

PPC – Polish Pancreatic Club; **ESGCTP** – European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **PDAC** – gruczolakorak przewodowy trzustki (ang. pancreatic ductal adenocarcinoma); **ASCO** – American Society of Clinical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **IPMN** – śródprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy trzustki (ang. intraductal papillary mucinous neoplasm); **MCN** – śluzotwórczy gruczolak torbielowaty trzustki (ang. mucinous cystic neoplasm); **mFOLFIRINOX** – terapia skojarzona 5-fluorouracyl/irinocetan/oksalipłatylna; **ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Nowotwór złośliwy trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kapecytabinę w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego trzustki w skojarzeniu z gemcytabiną. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.05.2019 w bazach medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via OVID), Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.07.2016 tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.21.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci ze złośliwym nowotworem trzustki.

Interwencja: kapecytabina w skojarzeniu z gemcytabiną stosowana w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania RCT.

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

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono dwie metaanalizy (*Xu 2017*, *Chen 2018*), spełniające kryteria włączenia. Dodatkowo opisano także wyniki badania randomizowanego ESPAC-4 (*Neoptolemos 2017*), którego abstrakt był jedynym doniesieniem naukowym odnalezionym w ramach raportu BOR.434.21.2016 i które stanowi jedyne badanie RCT oceniające schemat gemcytabina+kapecytabina (GEM+CAP) włączone do metaanaliz *Xu 2017* i *Chen 2018*. Zdecydowano o jego uwzględnieniu w niniejszym opracowaniu ze względu na skrótowe przedstawienie wyników dla ocenianej interwencji (tj. GEM+CAB) w ww. metaanalizach, zwłaszcza w zakresie jej bezpieczeństwa.

Xu 2017

Celem przeprowadzonego przeglądu i metaanalizy było porównanie wszystkich możliwych schematów chemioterapii adjuwantowych stosowanych w leczeniu gruczolakoraka trzustki po resekcji, pod względem przeżycia całkowitego oraz toksyczności. Do metaanalizy sieciowej włączono 13 badań RCT:

- *Neoptolemos 2017* (ESPAC-4): GEM vs. GEM + CAP;
- *Uesaka 2016* (JASPAC 01): S-1¹ vs. GEM;
- *Shimoda 2015*: S-1 vs. GEM;
- *Oettle 2013* (CONKO-001): GEM vs. obserwacja² (OBS);
- *Reni 2012*: GEM + chemoradioterapia (CRT) vs. cisplatyna + epirubicyna + 5-fluorouracyl + gemcytabina (PEFG) + CRT;
- *Regine 2011*: fluorouracyl (F) + CRT vs. GEM + CRT;
- *Neoptolemos 2010* (ESPAC-3): F + kwas folinowy (FA) vs. GEM;
- *Ueno 2009*: GEM vs. OBS;

¹ lek złożony, w którego skład wchodzi tegafur, gimeracil i oteracil (źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198444/>)

² W publikacji Xu 2017 nie zdefiniowano czym jest obserwacja

- *Neoptolemos 2009*: F vs. OBS;
- *Yoshitomi 2008*: GEM vs. GEM + uracyl/tegafur (UFT);
- *Smeenk 2007*: F + CRT vs. OBS;
- *Kosuge 2006*: F+CAP vs. OBS;
- *Neoptolemos 2004*: OBS vs. F vs. F + CRT;
- *Kalser 1985*: F + CRT vs. OBS.

Chen 2018

Przegląd systematyczny i metaanaliza Chen 2018 miały na celu porównanie efektywności różnych schematów chemioterapii adjuwantowej i gemcytabiny stosowanej w monoterapii, wśród pacjentów po resekcji nowotworu trzustki. Do metaanalizy włączono 6 badań RCT:

- *Uesaka 2016* (JASPAC 01): S-1 vs. GEM;
- *Shimoda 2015*: S-1 vs. GEM;
- *Neoptolemos 2010* (ESPAC-3): F + FA vs. GEM;
- *Neoptolemos 2017* (ESPAC-4): GEM vs. GEM + CAP;
- *Sinn 2017* (CONKO-005): GEM vs. GEM + erlotynib (ERLO)
- *Yoshitomi 2008*: GEM vs. GEM + UFT.

ESPAC-4 (Neoptolemos 2017)

Badanie III. fazy, typu *open-label*, międzynarodowe, wieloośrodkowe (92 szpitale w Anglii, Walii, Szkocji, Niemczech i Szwecji). W badaniu wzięło udział 732 pacjentów po pełnej resekcji gruczolakoraka przewodowego trzustki, zrandomizowanych w ciągu 12 tygodni od operacji (w stosunku 1:1) do jednej z grup – otrzymującej 6 cykli gemcytabiny (w cyklach 4-tygodniowych: 1000 mg/m² raz w tygodniu przez 3 tygodnie, tydzień przerwy; 367 pacjentów) w monoterapii lub w skojarzeniu z doustną capecytabiną (w cyklach 4-tygodniowych: 1660 mg/m² dziennie przez 21 dni, 7 dni przerwy; 365 pacjentów).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny, oceniane w populacji ITT. Toksyczność oceniano wśród pacjentów, którzy otrzymali zaplanowane leczenie.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 65 (37-81) lat, 57% pacjentów stanowili mężczyźni. Stan pacjentów w skali WHO (WHO Performance status) wyniósł odpowiednio: 0 – 42%; 1 – 55%; 2 – 3%. Mediana średnicy guza wyniosła 30 mm. U 89% pacjentów nowotwór był w III stadium zaawansowania.

Badanie zostało sfinansowane ze środków publicznych (Cancer Research United Kingdom and the Fonds de Recherche de la Société Nationale Française de Gastroentérologie; by a grant (9906195987) from the Consorzio Studi Universitari di Verona, Cariverona, and the Ministero Università e Ricerca Scientifica e Tecnologica, Rome; by the Associazione Italiana Ricerca Cancro, Milan, Italy; and by a European Community Grant (BMH4-CT98-3805)).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Xu 2017

Do metaanalizy sieciowej włączono 13 badań – we wszystkich badaniach raportowano 1-roczone i 3-letnie przeżycie, w 11 badaniach raportowano 5-letnie przeżycie. W zakresie 1-rocznego przeżycia jedynie chemioterapia adjuwantowa lekiem S-1 wykazała istotną statystycznie przewagę nad obserwacją (HR=3,94; 95%CI: 1,18-12,34). Większość ocenianych chemioterapii (w tym GEM+CAP: HR=1,78; 95%CI: 0,48-6,13) wykazywała dodatkową korzyść względem obserwacji w zakresie tego punktu końcowego, aczkolwiek różnice te nie były istotne statystycznie.

Najlepsze wyniki w zakresie 3-letniego przeżycia względem obserwacji osiągnęły S-1 (HR= 4,08; 95%CI: 1,58-8,24) oraz fluorouracyl (F; HR= 1,72; 95%CI: 1,04-2,66). GEM+CAP oraz F nie wykazały istotnej statystycznie dodatkowej korzyści w tym zakresie w porównaniu z S-1 (kolejno: HR=1,83; 95%CI: 0,59-4,26; HR=2,40; 95%CI: 0,92-5,01). W zakresie 5-letniego przeżycia S-1, GEM+CAP oraz F były istotnie statystycznie lepsze od obserwacji (kolejno: HR= 5,09; 95%CI: 1,16-29,83; HR= 4,88; 95%CI: 1,01-31,49; HR= 2,28; 95%CI: 1,02-6,33).

Chen 2018

Metaanaliza wyników 6 badań wskazuje na brak różnic między wybranymi chemioterapiami (w tym GEM+CAP), a gemcytabiną (HR=0,87; 95%CI: 0,70-1,07; p=0,19) w zakresie przeżycia całkowitego (OS). W ramach analizy wrażliwości z metaanalizy wyłączono badanie JASPAC01, jako badanie o największej korzyści w zakresie OS – metaanaliza wyników pozostałych 5 badań potwierdziła wyniki metaanalizy podstawowej, tj. brak istotnych statystycznie różnic między wybranymi schematami chemioterapii a gemcytabiną (HR=0,96; 95%CI: 0,88-1,06; p=0,44).

Również dla przeżycia bez nawrotu choroby metaanaliza wyników 6 badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic między wybranymi schematami chemioterapii a gemcytabiną w monoterapii – HR=0,85; 95%CI: 0,71-1,02. Podobnie jak w przypadku OS, przeprowadzono analizę wrażliwości wyłączając badanie JASPAC01, której wyniki potwierdziły wyniki analizy podstawowej (HR=0,92; 95%CI: 0,80-1,06; p=0,25).

Dodatkowo przeprowadzona została analiza w subgroupach, w ramach której wyodrębniono grupę badań porównujących stosowanie GEM w monoterapii z GEM w skojarzeniu, w tym w skojarzeniu z CAP. Metaanaliza wyników 3 badań (CONKO-005, ESPAC-4 i Yoshitomi 2008) wykazała, że nie ma istotnych statystycznie różnic w OS między GEM stosowaną w monoterapii a GEM stosowaną w skojarzeniu. Należy przy tym wskazać, że istotna statystycznie różnica dla OS została zaobserwowana jedynie w badaniu ESPAC-4 (GEM vs. GEM+CAP).

ESPAC-4 (Neoptolemos 2017)

Mediana OS (miesiące) wyniosła 28,0 (95%CI: 23,5–31,5) w grupie GEM+CAP oraz 25,5 (95%CI: 22,7–27,9) w grupie GEM, HR = 0,82 (95%CI: 0,68–0,98; p=0,032). Estymowany 5-letni OS wyniósł 28,8% (95%CI: 22,9-35,2) w grupie GEM+CAP oraz 16,3% (95%CI: 10,2-23,7) w grupie GEM. Mediana czasu obserwacji wyniosła 43,2 miesiąca (95%CI: 39,7-45,5).

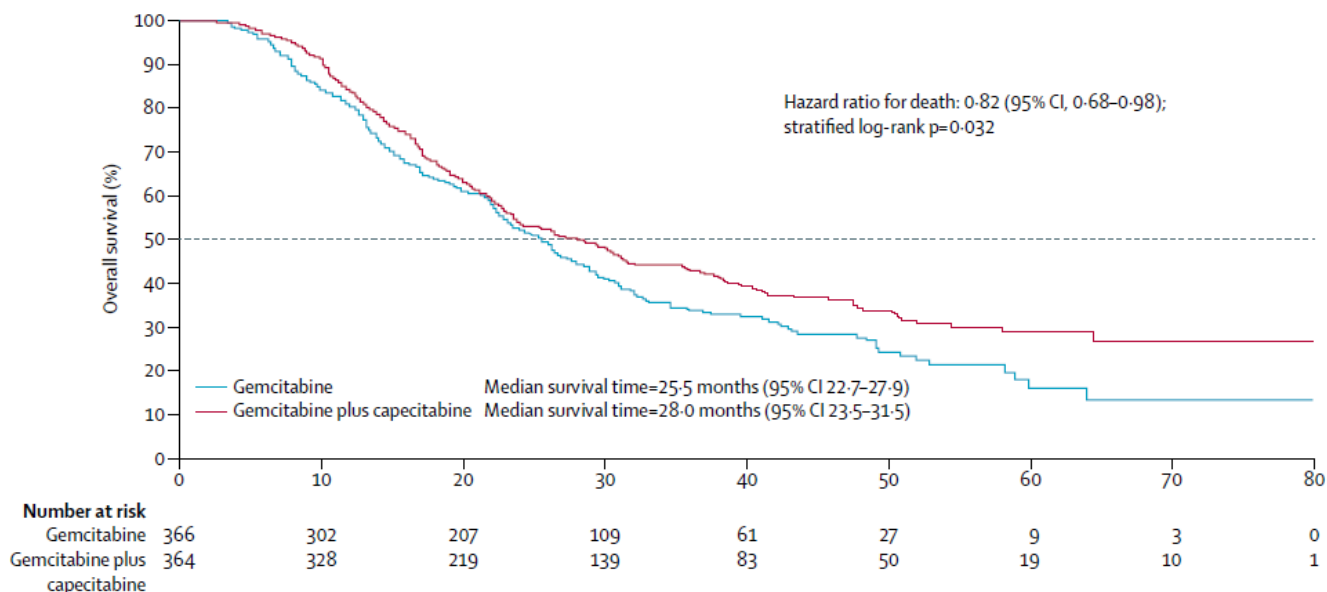
Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność schematu GEM+CAP w pierwszorzędownym punkcie końcowym, tj. przeżycie całkowite w porównaniu z grupą GEM.

Pełne 6 cykli leczenia otrzymało 195 (54%) pacjentów w grupie GEM+CAP i 239 (65%) pacjentów w grupie GEM. Skumulowana dawka gemcytabiny wyniosła 16 750 mg/m² w grupie GEM i 15 000 mg/m² w grupie GEM+CAP; skumulowana dawka capecytabiny w grupie GEM+CAP wyniosła 162 680 mg/m².

Szczegóły przedstawia poniższa tabela oraz rysunek.

Tabela 2. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ESPAC-4

Punkt końcowy	GEM+CAP	GEM	HR (95% CI)
OS (Me; 95% CI) [m-ce]	28,0 (23,5-31,5)	25,5 (22,7-27,9)	0,82 (0,68-0,98), p=0,032
Estymowany 12-miesięczny OS (95% CI) [%]	84,1% (79,9-87,5)	80,5% (76,0-84,3)	nd
Estymowany 24-miesięczny OS (95% CI) [%]	53,8% (48,4-58,8)	52,1% (46,7-57,2)	nd
Estymowany 5-letni OS (95% CI) [%]	28,8% (22,9-35,2)	16,3% (10,2-23,7)	nd

Rysunek 1. Przeżycie całkowite pacjentów z badania ESPAC-4

Źródło: Neoptolemos 2017, Figure 2: Kaplan Meier plots for overall survival (A) and for overall survival by resection status and treatment group (B)

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Xu 2017

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniach włączonych do metaanalizy należą: zmiany w poziomie neutrofilii, leukocytów, hemoglobiny i płytek krwi, zmęczenie, jadłowstręt. W części publikacji zgłaszano AEs stopnia 3. i 4. w postaci anemii, trombocytopenii, leukopenii, jadłowstrętu. Wg autorów metaanalizy w przypadku terapii GEM+CAP zaobserwowano tendencję w kierunku wyższego poziomu toksyczności w porównaniu do pozostałych schematów chemioterapii, tj. S-1, F, F+CAP, F+CRT, GEM, GEM+CRT, GEM+UFT (aczkolwiek zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej). Autorzy podkreślają przy tym, że wyniki metaanalizy w tym zakresie należy interpretować z ostrożnością, ponieważ nie we wszystkich badaniach raportowano całkowitą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z toksycznością.

Chen 2018

W 6 badaniach (w tym ESPAC-4) raportowano występowanie leukopenii i trombocytopenii stopnia 3. i 4., w 5 (w tym ESPAC-4) badaniach raportowano występowanie neutropenii i biegunki stopnia 3. i 4., natomiast występowanie anemii, zmęczenia i mdłości w stopniu 3. i 4. odnotowano w 4 badaniach (w tym ESPAC-4). Metaanaliza wyników badań wskazuje na istotnie statystycznie częstsze występowanie biegunki w stopniu 3. i 4. (RR=5,11; 95%CI: 3,24-8,05; p<0,00001) oraz rzadsze występowanie leukopenii (RR=0,55; 95%CI: 0,31-0,98; p=0,04) i trombocytopenii (RR=0,61; 95%CI: 0,39-0,97; p=0,04) w stopniu 3. i 4. w grupie chemioterapii adjuwantowych (w tym GEM+CAP) w porównaniu z gemcytabiną. Wyniki dla neutropenii i zmęczenia nie były istotne statystycznie między grupami.

ESPAC-4 (Neoptolemos 2017)

Łącznie odnotowano 458 zgonów (63%): w grupie GEM+CAP zmarło 219 z 364 (60%) pacjentów, w grupie GEM zmarło 239 z 366 (65%) pacjentów. W grupie GEM+CAP leczenie przed końcem 6. cyklu przerwano u 169 (46%) pacjentów, w tym z powodu: zbyt dużej toksyczności – u 79 (47%) pacjentów; progresji choroby – u 17 (10%) pacjentów; decyzji pacjenta – u 21 (12%) pacjentów; zgonu – 4 (2%) pacjentów; innych powodów – u 7 (4%) pacjentów; nieznanego powodu – u 38 (22%). Natomiast w grupie GEM leczenie przed końcem 6. cyklu przerwano u 127 (35%) pacjentów, w tym z powodu: zbyt dużej toksyczności – u 52 (41%) pacjentów; progresji choroby – u 32 (25%); decyzji pacjenta – u 13 (10%) pacjentów; zgonu – 3 (2%) pacjentów; braku skuteczności – u 1 (1%) pacjenta; innych powodów – u 11 (9%) pacjentów; nieznanego powodu – u 14 (11%).

Do analizy bezpieczeństwa włączono 725 (99%) pacjentów: 359 pacjentów z grupy GEM+CAP i 366 z grupy GEM. Łącznie odnotowano 205 poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zgłoszonych przez 180 (25%) pacjentów: z grupy GEM+CAP 86 (24%) zgłosiło 154 zdarzenia; z grupy GEM 94 (26%) pacjentów

zgłosiło 151 zdarzeń ($p > 0,05$). Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości (608 AEs) zgłosiło 226 z 359 (63%) pacjentów z grupy GEM+CAP, natomiast w grupie GEM 196 spośród 366 (54%) pacjentów zgłosiło łącznie 481 zdarzeń niepożądanych o 3 lub 4 stopniu ciężkości. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były neutropenia (137 pacjentów w grupie GEM+CAP; 89 pacjentów w grupie GEM; $p = 0,0001$) i zmniejszenie liczby białych krwinek (37 pacjentów w grupie GEM+CAP; 28 pacjentów w grupie GEM; $p = 0,242$).

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwie metaanalizy sieciowe: *Xu 2017*, w której porównano wszystkie możliwe schematy chemioterapii adjuwantowej stosowane w leczeniu gruczolakoraka trzustki po resekcji z obserwacją oraz *Chen 2018*, w której porównano różne schematy chemioterapii adjuwantowej z gemcytabiną stosowaną w monoterapii. Stosowanie gemcytabiny w skojarzeniu z kapecytabiną cechuje się istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie 5-letniego przeżycia względem obserwacji, natomiast nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia 1-rocznego i 3-letniego (*Xu 2017*). Metaanaliza wyników badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między wybranymi schematami chemioterapii adjuwantowej (S-1, F+FA, GEM+CAP, GEM+ERLO, GEM+UFT), a gemcytabiną stosowaną w monoterapii oraz między schematami zawierającymi gemcytabinę (GEM+CAP, GEM+ERLO, GEM+UFT), a gemcytabiną w monoterapii (*Chen 2018*).

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniach włączonych do metaanaliz należą: zmiany w poziomie neutrofilii, leukocytów, hemoglobiny i płytek krwi, zmęczenie, jadłowstręt. W części publikacji zgłaszano AEs stopnia 3. i 4. w postaci anemii, trombocytopenii, leukopenii, jadłowstrętu, neutropenii, biegunki i mdłości (*Xu 2017*, *Chen 2018*). Istotnie statystycznie częściej biegunka w stopniu 3. i 4. oraz istotnie statystycznie rzadziej leukopenia w stopniu 3. i 4. występowały w grupie chemioterapii adjuwantowych (w tym GEM+CAP) w porównaniu z gemcytabiną (*Chen 2018*). W przypadku terapii GEM+CAP zaobserwowano tendencję w kierunku wyższego poziomu toksyczności w porównaniu do pozostałych schematów chemioterapii, przy czym zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (*Xu 2017*).

Biorąc pod uwagę, że jedynym badaniem oceniającym skuteczność GEM+CAP włączonym do ww. metaanaliz jest badanie ESPAC-4, którego abstrakt stanowił jedyne doniesienie naukowe raportu BOR.434.21.2016, oraz ze względu na skrótowe przedstawienie jego wyników w metaanalizach *Xu 2017* i *Chen 2018*, zdecydowano o włączeniu go do niniejszego raportu. Wyniki badania wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność schematu GEM+CAP w porównaniu z grupą GEM w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było przeżycie całkowite – mediana OS (miesiące) wyniosła 28,0 (95%CI: 23,5–31,5) w grupie GEM+CAP oraz 25,5 (95%CI: 22,7–27,9) w grupie GEM, HR = 0,82 (95%CI: 0,68–0,98; $p = 0,032$) z kolei estymowany 5-letni OS wyniósł 28,8% (95%CI: 22,9–35,2) w grupie GEM+CAP oraz 16,3% (95%CI: 10,2–23,7) w grupie GEM. Zdarzenia niepożądane o 3 lub 4 stopniu ciężkości (608 AEs) zgłosiło 226 (63%) pacjentów z grupy GEM+CAP, natomiast w grupie GEM 196 spośród 366 (54%) pacjentów zgłosiło łącznie 481. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były neutropenia (137 pacjentów w grupie GEM+CAP; 89 pacjentów w grupie GEM; $p = 0,0001$) i zmniejszenie liczby białych krwinek (37 pacjentów w grupie GEM+CAP; 28 pacjentów w grupie GEM; $p = 0,242$).

Wyniki odnalezionych doniesień naukowych wskazują na wyższą skuteczność schematu GEM+CAP względem GEM oraz obserwacji. Wyniki badania ESPAC-4 przyczyniły się również do aktualizacji wytycznych ESMO z 2015 r. dotyczących leczenia raka trzustki, które zostały uwzględnione w raporcie BOR.434.21.2016. Obecnie ESMO rekomenduje po resekcji nowotworu trzustki stosowanie w pierwszej kolejności schematu mFOLFIRINOX (5-fluorouracyl/irinotecan/oksalipłatylna) u pacjentów w najlepszym stanie. U pacjentów w gorszej kondycji (wiek > 70 lat, stan sprawności wg ECOG = 2, przeciwwskazania do mFOLFIRINOX) zaleca się stosowanie terapii skojarzonej GEM+CAP, natomiast stosowanie GEM w monoterapii należy ograniczyć do pacjentów w najgorszym stanie zdrowia.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ESPAC-4 (Neoptolemos 2017)	Neoptolemos J., et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> , 2017, 389.10073: 1011-1024.
Xu 2017	Xu J.B., et al. Optimal adjuvant chemotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Oncotarget</i> , 2017, 8.46: 81419.
Chen 2018	Chen H., et al. Meta-analysis on resected pancreatic cancer: a comparison between adjuvant treatments and gemcitabine alone. <i>BMC cancer</i> , 2018, 18.1: 1034.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

PPC 2019	Winter K., et al. Diagnostic and therapeutic recommendations in pancreatic ductal adenocarcinoma. Recommendations of the Working Group of the Polish Pancreatic Club of the Polish Pancreatic Club. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> , 2019, 14.1: 1.
ESGCTP 2018	European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. <i>Gut</i> , 2018, 67.5: 789-804.
ESMO 2015 eUpdate 2019	eUpdate: Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Cancer-of-the-Pancreas-Treatment-Recommendations

Pozostałe publikacje

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

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu*

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	136,08	bezpłatny	0
Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	75,49	79,26	68,04	bezpłatny	0
Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	503,28	528,44	453,60	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	113,40	119,07	68,04	bezpłatny	0
Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	756,00	793,80	453,60	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909990893416	129,60	136,08	68,04	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	864,00	907,20	453,60	bezpłatny	0

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

* produkty lecznicze zawierające kapecytabinę są obecnie refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (tj. w leczeniu: uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III [stadium C wg Dukesa], chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, 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 rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane) oraz we wskazaniach określonych stanem klinicznym (tj. w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka trzustki [wg ICD-10: C25.0-C25.9] w skojarzeniu z gemcytabiną; w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego raka dróg żółciowych [wg ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9]).

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.05.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Neoplasms"[Mesh] Sort by: PublicationDate	3170212
#2	((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm	3909794
#3	("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm)	3909794
#4	(Pancreatic) OR Pancreas	305267
#5	((Pancreatic) OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm))	118382
#6	"Pancreatic Neoplasms"[Mesh] Sort by: PublicationDate	71377
#7	("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR (((Pancreatic) OR Pancreas) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm))	119513
#8	"Capecitabine"[Mesh] Sort by: PublicationDate	3974
#9	capecitabine	6421
#10	(capecitabine) OR "Capecitabine"[Mesh]	6421
#11	((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR (((Pancreatic) OR Pancreas) AND ((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm)))) AND ((capecitabine) OR "Capecitabine" [Mesh])	601

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR (((Pancreatic) OR Pancreas)) AND ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((Cancer) OR Cancers) OR Neoplasms) OR Neoplasm)))) AND ((capecitabine) OR "Capecitabine" [Mesh]) Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2016/07/01	153

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.05.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp neoplasm/	7285157
#2	neoplasm.ab,kw,ti.	169657
#3	neoplasms.ab,kw,ti.	304376
#4	cancer.ab,kw,ti.	4233268
#5	cancers.ab,kw,ti.	633947
#6	tumor.ab,kw,ti.	2749425
#7	tumour.ab,kw,ti.	525404
#8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	9407683
#9	pancreatic.ab,kw,ti.	468005
#10	pancreas.ab,kw,ti.	243717
#11	9 or 10	596137
#12	8 and 11	258660
#13	capecitabine.ab,kw,ti.	19963
#14	exp capecitabine/	30556
#15	13 or 14	36687
#16	12 and 15	3265
#17	16 and 2016:2020.(sa_year).	960

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.05.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69979
#2	(neoplasms):ti,ab,kw OR (neoplasm):ti,ab,kw OR (cancer):ti,ab,kw OR (cancers):ti,ab,kw OR (tumor):ti,ab,kw	180485
#3	(tumour):ti,ab,kw	59233
#4	#1 or #2 or #3	189521
#5	(pancreatic):ti,ab,kw OR (pancreas):ti,ab,kw	12083
#6	#4 and #5	5862
#7	MeSH descriptor: [Pancreatic Neoplasms] explode all trees	1486
#8	#6 or #7	5870
#9	MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees	946
#10	(capecitabine):ti,ab,kw	3297
#11	#9 or #10	3297
#12	#8 and #11	276
#13	#12 with Publication Year from 2016 to present	115