



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Vectibix (panitumumab)
we wskazaniu:
rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.92.2020

Data ukończenia: 02.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	Brak danych
CAPEOX	Schemat leczenia: kapecytabina + oksaliplatyna
CRTH	Radykalna chemioradioterapia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESSO	European Society of Surgical Oncology
ESTRO	European Society of Radiotherapy and Oncology
FOLFIRI	Schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + irynotekan
FOLFOX	Schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + oksaliplatyna
FOLFOXIRI	Schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + oksaliplatyna + irynotekan
FU	Fluorouracyl
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – prawo farmaceutyczne (Dz.u. Z 2020 r., poz. 944)
LV	Leukoworyna (kwas folinowy)
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic Colorectal Cancer)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy fundusz zdrowia
PTOK	Polskie towarzystwo onkologii klinicznej
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RT	Radioterapia
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (dz. U. Z 2019 r., poz. 1373 z późn. Zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. O świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2019 r., poz. 1373 z późn. Zm.)
WT	„Dzika” wersja genu (najpowszechniejsza w populacji) (ang. wild type)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	8
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	9
3.1. Przegląd Agencji	9
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	9
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	9
3.2. Dodatkowe informacje.....	10
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	11
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	12
6. Konkurencyjność cenowa	14
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	15
8. Piśmiennictwo	16
9. Załączniki.....	17
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	17

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.08.2020 r., znak PLD.4530.1940.2020.2.SG (data wpływu do Agencji 11.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/5 ml oraz fiolka á 400 mg/20 ml we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta z rakiem gruczołowym odbytu z przerzutami do wątroby, brakiem mutacji w kodonie KRAS, NRAS, BRAF, po radioterapii, chemioterapii (5Fu + Le – L (nordycki)), obecnie w trakcie chemioterapii wg schematu FOLFOX4.

Problem zdrowotny

Rak kanału odbytu jest wyróżnionym pod względem anatomicznym, jednym z dwóch rodzajów nowotworu odbytu (brzeg i kanał), rozwijającym się w części dystalnej przewodu pokarmowego, pomiędzy ujściem odbytu a wyczuwalną w badaniu palpacyjnym górną krawędzią zwieracza zewnętrznego odbytu. Pod względem histologicznym w odbycie najczęściej rozwijają się raki typu płaskonabłonkowego (naskórkowego), stanowiące od 80 do 95% przypadków, wśród innych typów wyróżnia się gruczolakoraki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka.

W 2010 roku w Polsce odnotowano 232 zachorowania. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60–65 lat. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% wszystkich nowotworów odbytu.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej; prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionych w raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (nr OT.422.6.2018), skutkiem następstw raka odbytnicy (problem zdrowotny zbliżony do wnioskowanego) są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia zarówno dla wnioskowanej technologii jak i dla aktywnego komparatora.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vectibix. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

W polskich wytycznych PTOK 2013 odniesiono się do leczenia biologicznego, wytyczne europejskie EMSO 2014 odnoszą się wyłącznie do leczenia raka kanału odbytu płaskonabłonkowego, aczkolwiek zaznaczono, że leczenie raka gruczołowego jest odmienne. W amerykańskich wytycznych NCCN z 2020 roku dotyczących leczenia raka odbytu przedstawiono informacje, że rekomenduje się leczenie raka gruczołowego odbytu tak jak raka odbytnicy. Amerykańskie wytyczne dotyczące raka odbytnicy (również z 2020 roku) wskazują na możliwość leczenia panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego”, co jest zgodne z ich wskazaniami rejestracyjnymi. Z kolei wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie precyzuje możliwości zastosowania leku w przypadku obecności lub braku mutacji genów RAS, w związku z czym wykluczono tę substancję z grupy potencjalnych komparatorów. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie cetuksymab.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest cetuksymab (lek Erbitux).

Przy założeniu dawkowania cetuksymabu zgodnie z ChPL: pierwsze podanie: 400 mg/m² (744 mg), kolejne 12 podań: 250 mg/m² (12 x 465 mg), łącznie zostanie wykorzystane 6 324 mg cetuksymabu, przy szacunkach uwzględniono cenę w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej. Zgodnie z powyższym koszt 3-miesięcznej terapii cetuksymabem wynosi: 50 845,34 zł.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie ██████████ zł brutto (190 512,00 zł brutto przy założeniu cen z Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Uwagi dodatkowe

Rak gruczołowy odbytu jest bardzo rzadką jednostką chorobową, w związku z czym brakuje specyficznych wytycznych postępowania u pacjentów z takim rozpoznaniem. Bazując na dyskusji eksperckiej zamieszczonej w amerykańskich wytycznych NCCN 2.2020 dotyczących raka odbytu w praktyce klinicznej zaleca się leczenie raka gruczołowego odbytu jak raka gruczołowego odbytnicy.

Dobór leczenia oraz prognozowanie spodziewanej odpowiedzi organizmu na ukierunkowane terapie biologiczne w oparciu o pierwotną lokalizację zmian nowotworowych wydają się być uzasadnione, co zostało opisane w wyszukanej niesystematycznie publikacji Bahl 2020. Embriologicznie jelito grube rozwija się z dwóch, różnych struktur zarodkowych (jelito środkowe i ogonowe), ma to swoje przełożenie w późniejszej odmiennej ekspresji genów w tych obszarach, różnicy w szlakach sygnałowych oraz profilu biologicznym komórek. Guzy kolorektalne zlokalizowane po lewej stronie (esica, odbytnica, odbył) związane są między innymi z nadregulacją EGFR, z kolei te zlokalizowane po prawej stronie związane są z RAS i BRAF.

Publikacja Bahl 2020 nie stanowi dowodu naukowego na zastosowanie panitumumabu w leczeniu raka odbytu typu gruczołowego, aczkolwiek autorzy wskazali na to, że odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie może być uzależniona od pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych, prospektywnych badań.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.08.2020 r., znak PLD.4530.1940.2020.2.SG (data wpływu do Agencji 11.08.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Vectibix (panitumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/5 ml oraz fiolka á 400 mg/20 ml

we wskazaniu: rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: rak odbytu w stadium rozsiewu – liczne zmiany w wątrobie, brak mutacji w kodonie KRAS, NRAS, BRAF, dotychczasowe leczenie: radioterapia, chemioterapia (5Fu + Le – L (nordycki)), obecnie FOLFOX4, przebyte zabiegi chirurgiczne: lewostronna, boczna bisegmentektomia (resekcja II i III segmentu wątroby) z guzem. Histopatologia wykazała przerzut raka gruczołowego, częściowo śluzowego (G3) w wątrobie, co oznacza raka odbytu typu gruczołowego (gruczolakorak). Ponadto u pacjenta występują obciążenia internistyczne: stan po NSTEMI, angioplastyka tętnicy zstępującej, nadciśnienie, cukrzyca typu 2.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C21.1 – rak odbytu, kanał odbytu

Rak kanału odbytu jest wyróżnionym pod względem anatomicznym, jednym z dwóch rodzajów nowotworu odbytu (brzeg i kanał), rozwijającym się w części dystalnej przewodu pokarmowego, pomiędzy ujściem odbytu a wyczuwalną w badaniu palpacyjnym górną krawędzią zwieracza zewnętrznego odbytu. Pod względem histologicznym w odbycie najczęściej rozwijają się raki typu płaskonabłonkowego (naskórkowego), stanowiące od 80 do 95% przypadków, wśród innych typów wyróżnia się gruczolakoraki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka.

Źródło: Szczeklik 2018, Kulkarni 2016

Epidemiologia

Na świecie szacuje się, że przypadków raka odbytu jest mniej niż 1% raków ogółem, zapadalność jest na porównywalnym poziomie zarówno w krajach rozwijających się jak i rozwiniętych, ponad 90% przypadków związanych jest z wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W 2010 roku w Polsce odnotowano 232 zachorowania. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni, a wiek zachorowania to zwykle 60–65 lat. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% wszystkich nowotworów odbytu.

Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2013, Cancer.net

Rokowanie

Zazwyczaj w czasie pierwszych 3 lat po leczeniu pojawia się nawrót miejscowy lub w regionalnych węzłach chłonnych. Skuteczność chemioradioterapii u chorych na raka kanału odbytu wynosi około 75%. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczym są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i duży stopień zaawansowania guza pierwotnego.

Przerzuty odległe zdarzają się rzadko i występują u około 10–15% chorych. Ich pojawienie się stanowi wskazanie do paliatywnej chemioterapii ogólnoustrojowej, zazwyczaj z zastosowaniem fluorouracylu i cisplatyny. Mediana przeżycia pacjentów z potwierdzeniem przerzutu odległego wynosi od 8 do 34 miesięcy.

Rekomendowanym postępowaniem w przypadku histopatologicznego potwierdzenia wznowy (ocena wycinka pobranego podczas biopsji gruboigłowej), jest procedura leczenia chirurgicznego, polegająca na brzuszno-kroczonej amputacji odbytnicy. Z uwagi na stosowane uprzednio wysoko dawkowe napromienianie, operacje często są powikłane zaburzeniami gojenia się blizny krocza. Skuteczność interwencji ocenia się na około 50%. W przypadku, kiedy stosowana dawka napromieniania była poniżej 40 Gy, możliwe jest zastosowanie pooperacyjnej chemio-radioterapii.

Źródło: PTOK 2013, Dewdney 2012

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W raporcie Stivarga (regorafenib) we wskazaniu rak odbytnicy (nr OT.422.6.2018), zawarto opinie ekspertów klinicznych. Raport dotyczy częściowo odmiennego wskazania, aczkolwiek zbliżonego do wnioskowanego, w związku z czym w ramach niniejszego opracowania postanowiono przytoczyć ww. opinie.

Według stanowisk dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej; prof. dr. hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej i dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw raka odbytnicy są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Vectibix]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg/5 ml fiolka á 400 mg/20 ml
Wnioskowane wskazanie	rak kanału odbytu st. IV (ICD-10: C21.1)
Wskazania zarejestrowane	Rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dz ki): <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI. w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu). w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. Należy wskazać, że wskazanie zarejestrowane jest szersze do ocenianego
Wnioskowane dawkowanie	6 mg/kg m. c. co 2 tygodnie
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania panitumumabu we wskazaniu rak odbytu typu gruczolowego wykonano przeszukiwanie bazy informacji medycznej Medline via PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.08.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Rak odbytu typu gruczolowego	Rak odbytu typu płaskonabłonkowego
Interwencja (I)	Panitumumab	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Cetuksymab lub PLC/BSC	-
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne • badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej Badania wtórne: • przeglądy systematyczne, metaanalizy	Badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, opisy przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy, przeglądy niesystematyczne
Inne	• Publikacje w pełnym tekście, • Publikacje w języku angielskim lub polskim	• publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

Dla wybranej technologii alternatywnej, tj. cetuksymabu (patrz rozdz. 5) również nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Komentarz Agencji:

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania panitumumabu jako terapii skojarzonej z fluorouracylem i oksaliplatyną w populacji pacjentów z przerzutowym rakiem odbytu typu gruczolowego. Prawdopodobnie wynika to stąd, że typowym histologicznie rodzajem nowotworów rozwijających się w obrębie ograniczonym ściśle do odbytu są raki płaskonabłonkowe, w leczeniu których wykorzystuje się inne substancje czynne. Rak gruczolowy odbytu jest bardzo rzadką jednostką

chorobową, w związku z czym brakuje specyficznych wytycznych postępowania u pacjentów z takim rozpoznaniem. Bazując na dyskusji eksperckiej zamieszczonej w amerykańskich wytycznych NCCN 2.2020 dotyczących raka odbytu w praktyce klinicznej zaleca się leczenie raka gruczołowego odbytu jak raka gruczołowego odbytnicy.

W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono publikację przeglądową Bahl 2020, opisującą znaczenie pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w jelicie grubym (lewostronna lub prawostronna) dla doboru leczenia oraz spodziewanej odpowiedzi organizmu na ukierunkowane terapie biologiczne. Embriologicznie jelito grube rozwija się z dwóch, różnych struktur zarodkowych (jelito środkowe i ogonowe), ma to swoje przełożenie w późniejszej odmiennej ekspresji genów w tych obszarach, różnicy w szlakach sygnałowych oraz profilu biologicznym komórek. Guzy kolorektalne zlokalizowane po lewej stronie (esica, odbytnica, odbył) związane są między innymi z nadregulacją EGFR, z kolei te zlokalizowane po prawej stronie związane są z RAS i BRAF.

Autorzy publikacji Bahl 2020 przedstawili dyskusję opartą na badaniach klinicznych II/III fazy, w której podkreślano skuteczność terapii anty-EGFR (panitumumab, cetuksymab) w leczeniu lewostronnego przerzutowego raka jelita grubego z RAS typu „dzikiego”, a jednocześnie brak korzyści z zastosowania ww. terapii w przypadku guzów zlokalizowanych po prawej stronie. Przytoczone przez autorów publikacji panele eksperckie (NCCN 2.2020 oraz ESMO 2016) również podkreślają fakt, że strona jelita z pierwotnie usytuowanym guzem ma znaczenie przy doborze terapii pierwszego rzutu, jednocześnie nie ma dowodów i konsensusu, żeby stosować rozróżnienie w drugiej i kolejnej linii leczenia. Publikacja Bahl 2020 nie stanowi dowodu naukowego na zastosowanie panitumumabu w leczeniu raka odbytu typu gruczołowego, aczkolwiek autorzy wskazali na to, że odpowiedź organizmu na zastosowane leczenie może być uzależniona od pierwotnej lokalizacji zmian nowotworowych w obrębie jelita grubego, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych, prospektywnych badań.

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących analizowanej technologii lekowej nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu we wnioskowanej populacji.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Vectibix należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zanokcica, zapalenie spojówek), zaburzenia krwi i układu chłonnego (niedokrwistość), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zmniejszony apetyt, hipokaliemia, hipomagnezemia), zaburzenia psychiczne (bezsennaść), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (duszność, kaszel), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, trądzikopodobne zapalenie skóry, świąd, rumień, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból pleców), zaburzenia ogólne (uczucie zmęczenia, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy), zmniejszenie masy ciała.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U pacjentów w podeszłym wieku zgłaszano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (45% vs 32%) lub FOLFOX (52% vs 37%) niż w przypadku samej chemioterapii. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania wzrosła najbardziej zalicza się biegunkę u pacjentów otrzymujących Vectibix zarówno w skojarzeniu z FOLFOX, jak i FOLFIRI oraz odwodnienie i zatorowość płucną u pacjentów otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z FOLFIRI.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Vectibix. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 17-18.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Dokonano przeglądu wytycznych dotyczących leczenia raka kanału odbytu. Przeszukano wytyczne dotyczące nowotworów jelita grubego, odbytnicy i odbytu. Odrzucono wytyczne, w których rak odbytu (kanału odbytu) nie był opisany. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- zagraniczne:
 - USA – National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi (Szczeklik 2018, PTOK 2013) najczęściej występującym rodzajem raka kanału odbytu jest rak płaskonabłonkowy (80-95%). Do pozostałych zalicza się: gruczolakoraki, chłoniaki, mięsaki i czerniaka. Większość odnalezionych wytycznych odnosi się do raka odbytu płaskonabłonkowego, podczas gdy wnioskowaną populację stanowią pacjenci z rakiem gruczolowym. W związku z powyższym w opisie wytycznych uwzględniono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia raka gruczolowego, gdyż jak wskazują, postępowanie w takich przypadkach jest całkowicie odmienne niż w przypadku raków płaskonabłonkowych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 6.2020 (USA)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dla raka odbytu skupiają się na najczęściej występującym raku płaskonabłonkowym. Dla <u>gruczolowego raka odbytu zalecane jest stosowanie wytycznych dla raka odbytnicy</u>, w związku z czym poniżej przedstawiono informacje pochodzące z wytycznych NCCN odnoszących się do raka odbytnicy</p> <p>W przypadku stwierdzonych nieoperacyjnych przerzutów raka gruczolowego do wątroby zaleca się stosowanie schematów: FOLFIRI/FOLFOX/CAPEOX/FOLFOXIRI ± bewacizumab albo FOLFIRI/FOLFOX/FOLFOXIRI (kategoria 2B) ± panitumumab lub cetuksymab (wyłącznie w układzie WT genów KRAS, NRAS, BRAF). Następnie dokonuje się ponownej oceny możliwości resekcji.</p> <p>Jeśli resekcja jest możliwa zaleca się krótki kurs RT lub chemioterapii (infuzja 5-FU/kapecytabina/bolus 5-FU+LV z RT miednicy) oraz operację (zakres zależny od stopnia zaawansowania, lokalizacji zmian, stanu pacjenta).</p> <p>Jeśli resekcja jest niemożliwa i nie ma progresji zaleca się terapię ogólnoustrojową.</p> <p>Jeśli resekcja jest niemożliwa, ale następuje progresja pierwotnego guza zaleca się paliatywną RT lub chemioterapię (infuzja 5-FU/kapecytabina/bolus 5-FU+LV z RT miednicy), a następnie terapię ogólnoustrojową.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>Kategoria 1 – wysoka jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 2A – niższa jakość dowodów naukowych, jednomyślne pozytywne stanowisko panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 2B – niższa jakość dowodów naukowych, konsensus panelu ekspertów NCCN;</i></p> <p><i>Kategoria 3 – niezależnie od poziomu dowodów, brak jednomyślnego stanowiska panelu ekspertów NCCN.</i></p> <p><i>Jeśli nie zaznaczono inaczej, wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A.</i></p>
<p>ESMO-ESSO-ESTRO 2014 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dla raka odbytu skupiają się na najczęściej występującym raku płaskonabłonkowym, przy czym podkreślono, że leczenie gruczolakoraków jest zupełnie inne.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: bd</p>	<p><u>Leczenie raka gruczołowego kanału odbytu</u></p> <p>Standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-kroczeniowym. Radioterapię kojarzy się z chirurgią według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy. Efektywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe.</p> <p>U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów zachęcające wyniki uzyskiwano przez skojarzenie miejscowego wycięcia z CRTH lub przez zastosowanie wyłącznie CRTH, ale takiego postępowania nie uznaje się za standardowe.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>

bd – brak danych; CAPEOX – schemat leczenia: kapecytabina + oksaliplatyna; CRTH – radykalna chemioradioterapia; ESMO – European Society for Medical Oncology; ESSO – European Society of Surgical Oncology; ESTRO – European Society of Radiotherapy and Oncology; FOLFIRI – schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + irynotekan; FOLFOX – schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + oksaliplatyna; FOLFOXIRI – schemat leczenia: 5-fluorouracyl/leukoworyna + oksaliplatyna + irynotekan; FU – fluorouracyl; LV – leukoworyna (kwas folinowy); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RT – radioterapia; WT – (ang. wild type) tzw. „dzika” wersja genu (najpowszechniejsza w populacji)

W polskich wytycznych PTOK 2013 nie odniesiono się do leczenia biologicznego, co może wynikać z faktu, iż w chwili ich opublikowania terapie z zastosowaniem takich leków nie były jeszcze w Polsce dostępne. Z kolei wytyczne europejskie ESMO 2014 odnoszą się wyłącznie do leczenia raka kanału odbytu typu płaskonabłonkowego, aczkolwiek zaznaczono, że leczenie raka gruczołowego jest odmienne. Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN z 2020 roku wskazują na możliwość leczenia gruczołowego raka odbytnicy panitumumabem, cetuksymabem oraz bewacyzumabem w połączeniu z różnymi schematami chemioterapii (m.in. FOLFOX). Panitumumab oraz cetuksymab zalecane są wyłącznie w przypadku występowania genów RAS typu „dzikiego”, co jest zgodne z ich wskazaniami rejestracyjnymi. Z kolei wskazanie rejestracyjne bewacyzumabu nie precyzuje możliwości zastosowania leku w przypadku obecności lub braku mutacji genów RAS, w związku z czym wykluczono tę substancję z grupy potencjalnych komparatorów.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie cetuksymab.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz komparatora.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47 ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 4. Ceny i koszty produktów leczniczych Vectibix oraz Erbitux

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł]	Koszt 3-miesięcznej terapii [zł]
Vectibix (panitumumab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	fiolka 20 ml: ████████ ^A fiolka 5 ml: ████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A Suma: ██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	fio ka 20 ml: 5 443,20 ^B fiolka 5 ml: 1 360,80 ^B	38 102,40 + 9 525,60 (brutto) ^B Suma: 47 628,00 (brutto) ^B
Erbitux (cetuximab)		
według obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	fiolka 100 ml: 4 020,03 ^B fiolka 20 ml: 804,01 ^B	50 845,34 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ████████ zł. Koszt ten jest ████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest cetuksymab (lek Erbitux). W przypadku leczenia cetuksymabem możliwym do zastosowania jest schemat dawkowania w trybie 7-dniowym, w którym zarówno cetuksymab, jak i chemioterapia skojarzona podawana jest pacjentowi raz na tydzień, z tym że w pierwszym tygodniu podawana jest wyższa dawka. Przyjęto do wyliczeń, że 3-miesięczna terapia obejmuje 13 tygodni (1 miesiąc = 4,33 tygodnia). Dawkowanie cetuksymabu zgodnie z ChPL podane jest w przeliczeniu na powierzchnię ciała, w związku z czym do obliczeń przyjęto przeciętną powierzchnię ciała wynoszącą 1,86 m² na podstawie publikacji Goněc 2015 dotyczącej przekrojowego badania populacji czeskich pacjentów przyjmujących chemioterapię, w której wyznaczono przeciętną masę oraz powierzchnię ciała. Schemat leczenia technologią alternatywną: pierwsze podanie: 400 mg/m² (744 mg), kolejne 12 podań: 250 mg/m² (12 x 465 mg), łącznie zostanie wykorzystane 6 324 mg cetuksymabu, przy szacunkach uwzględniono cenę w przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej. Zgodnie z powyższym koszt 3-miesięcznej terapii cetuksymabem wynosi: 50 845,34 zł. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leku pochodzące z obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące dawkowania, instrumentów podziału ryzyka, kosztów podania.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi opublikowanymi przez PTOK 2013, w roku 2010 odnotowano 232 przypadki raka odbytu. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów, stąd liczebność tej populacji można oszacować na 24 osoby. Przerzuty odległe zdarzają się w ok. 10-15% przypadków. W oparciu o takie dane, przyjmując wariant maksymalny, szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 4 osób.

Tabela 5. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto w populacji docelowej [zł] na 4 pacjentów	
	Vectibix (panitumumab)	Erbitux (cetuximab)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	-
według obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	190 512,00	209 041,56

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto (190 512,00 zł brutto przy założeniu cen z Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

ESMO-ESSO-ESTRO 2014	Glynn-Jones R., et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2014;iii10-iii20. doi:10.1093/annonc/mdu159
NCCN 2.2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Anal Carcinoma Version 2.2020
NCCN 6.2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer Version 6.2020
PTOK 2013	Potemski P., Polkowski W., Bujko K. Nowotwory układu pokarmowego. Rak kanału i brzoju odbytu., 2013, 204-209.

Pozostałe publikacje

Bahl 2020	Bahl A, Talwar V, Sirohi B, Mehta P, Arya D, Shrivastava G, Dahiya A and Pavithran K (2020) Primary Tumor Location as a Prognostic and Predictive Marker in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). <i>Front. Oncol.</i> 10:964. doi: 10.3389/fonc.2020.00964
Cancer.net	https://www.cancer.net/cancer-types/anal-cancer/ [data dostępu: 24.08.2020 r.]
ChPL Vectibix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix (data ostatniej aktualizacji przez EMA 24.01.2020 r.)
Dewdney 2012	Dewdney A, Rao S (2012). "Metastatic squamous cell carcinoma of the anus: time for a shift in the treatment paradigm?". <i>ISRN Oncology.</i> 2012: 1–6
ESMO 2016	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol.</i> (2016) 27:1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235
Goněc 2015	Goněc R, Macků I, Iveta S, Kozáková Š. Body surface area and body weight of Czech adult cancer population. <i>Ceska Slov Farm.</i> 2015;64(6):264-268.
Kulkarni 2016	Kulkarni MP, Momin YA, Pandav AB, et al. Adenocarcinoma of the anal canal: A report of two cases with review of literature. <i>Indian J Pathol Microbiol</i> 2016;59:404-6
NCCN 2.2020	NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer Version 2.0 (2020). Available online at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
Raport nr OT.422.6.2018	Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak odbytnicy (ICD10: C20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr BIP 43/2018)
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s.1059-1060

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania dla substancji panitumumab w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"panitumumab"[MeSH Terms]	981
2	"Panitumumab"[Title/Abstract]	1,562
3	"Panitumumab"[Title/Abstract] AND "Antibody"[Title/Abstract]	522
4	"ABX-EGF"[Title/Abstract]	40
5	"Vectibix"[Title/Abstract]	46
6	((("Panitumumab"[MeSH Terms] OR "Panitumumab"[Title/Abstract]) OR ("Panitumumab"[Title/Abstract] AND "Antibody"[Title/Abstract])) OR "ABX-EGF"[Title/Abstract] OR "Vectibix"[Title/Abstract])	1,830
7	"anal canal"[Title/Abstract]	4,164
8	"Anus"[Title/Abstract]	9,356
9	"anal"[Title/Abstract]	38,336
10	"sphincter*"[Title/Abstract] OR "gland*"[Title/Abstract]	313,098
11	"anal"[Title/Abstract] AND ("sphincter*"[Title/Abstract] OR "gland*"[Title/Abstract])	8,966
12	"anal canal"[MeSH Terms]	18,250
13	((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract] OR "Anus"[Title/Abstract] OR "anal"[Title/Abstract]) OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("sphincter*"[Title/Abstract] OR "gland*"[Title/Abstract])))	51,531
14	"neoplasms"[MeSH Terms]	3,351,672
15	"carcinoma*"[Title/Abstract]	670,373
16	"malignan*"[Title/Abstract]	577,330
17	"tumour*"[Title/Abstract]	272,634
18	"tumor*"[Title/Abstract]	1,464,053
19	"neoplasia*"[Title/Abstract]	59,070
20	"neoplasm*"[Title/Abstract]	275,669
21	"cancer*"[Title/Abstract]	1,809,229
22	"neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "neoplasia*"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] OR "carcinoma*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract]	4,334,555
23	((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract] OR "Anus"[Title/Abstract] OR "anal"[Title/Abstract] OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("sphincter*"[Title/Abstract] OR "gland*"[Title/Abstract]))) AND (((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "neoplasia*"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] OR "carcinoma*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract])	15,399
24	((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract] OR "Anus"[Title/Abstract] OR "anal"[Title/Abstract] OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("sphincter*"[Title/Abstract] OR "gland*"[Title/Abstract]))) AND (((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer*"[Title/Abstract] OR "tumour*"[Title/Abstract] OR "tumor*"[Title/Abstract] OR "neoplasia*"[Title/Abstract] OR "neoplasm*"[Title/Abstract] OR "carcinoma*"[Title/Abstract] OR "malignan*"[Title/Abstract]) AND (((("Panitumumab"[MeSH Terms] OR "Panitumumab"[Title/Abstract]) OR ("Panitumumab"[Title/Abstract] AND "Antibody"[Title/Abstract])) OR "ABX-EGF"[Title/Abstract] OR "Vectibix"[Title/Abstract])	21

Tabela 7 Strategia wyszukiwania dla substancji cetuksymab w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 25.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
2	"neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "neoplasia"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "malignan"[Title/Abstract]	4,338,980
4	((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract]) OR "Anus"[Title/Abstract]) OR "anal"[Title/Abstract]) OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("gland"[Title/Abstract]))	51,571
5	((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract]) OR "Anus"[Title/Abstract]) OR "anal"[Title/Abstract]) OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("gland"[Title/Abstract])) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "neoplasia"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "malignan"[Title/Abstract])	15,412
6	Cetuximab[MeSH Terms]	4,505
7	Cetuximab[Title/Abstract]	6,471
8	Erbix[Title/Abstract]	343
10	IMC-C225[Title/Abstract]	73
11	MAb C225[Title/Abstract]	20
12	C225[Title/Abstract]	338
13	(((((Cetuximab[MeSH Terms]) OR (Cetuximab[Title/Abstract])) OR (Erbix[Title/Abstract])) OR (IMC-C225[Title/Abstract])) OR (MAb C225[Title/Abstract])) OR (C225[Title/Abstract])	7,529
14	(((((("anal canal"[MeSH Terms] OR "anal canal"[Title/Abstract]) OR "Anus"[Title/Abstract]) OR "anal"[Title/Abstract]) OR ("anal"[Title/Abstract] AND ("gland"[Title/Abstract])))) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "cancer"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "neoplasia"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract] OR "carcinoma"[Title/Abstract] OR "malignan"[Title/Abstract])) AND ((((((Cetuximab[MeSH Terms]) OR (Cetuximab[Title/Abstract])) OR (Erbix[Title/Abstract])) OR (IMC-C225[Title/Abstract])) OR (MAb C225[Title/Abstract])) OR (C225[Title/Abstract]))	49